

МЕТАБОЛИЗМ ЭСТРОГЕНОВ У ЖЕНЩИН

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Автор: *Примаков А.В* врач высшей категории, к.м.н.

Часть I.

В последние годы существенно возросла заболеваемость эндометриозом, фиброзно-кистозной мастопатией, фибромиомой матки и т.д. Причины развития этих заболеваний лежат в высоком уровне эстрогенов, который является не только их основой, но и может существенно ускорять процессы старения, снижать качество и сокращать продолжительность жизни женщины.

Для того чтобы понять, что вызывает появление этих заболеваний, необходимо рассмотреть, как происходит процесс метаболизма женских половых гормонов в организме женщины. Как известно, женские половые гормоны синтезируются в яичниках и жировой ткани и поступают в системный кровоток. В системном кровотоке большая часть эстрогенов связывается с белком, который переносит половые гормоны (SHBG)¹.

Лишь небольшая часть эстрогенов находится в свободном состоянии. Биологической активностью обладает только свободная форма гормона. Связанные гормоны являются «оперативным» запасом организма и в случае возрастания потребности в них мобилизуются из связанного состояния, переходя в свободную форму. Свободная фракция эстро-

генов, благодаря своей липофильности, может легко проникать в ядро клетки. Именно в ядре локализованы рецепторы к эстрогенам и прогестерону.

Связываясь со своим ядерным рецептором, гормон образует гормон-рецепторный комплекс, который инициирует активацию или ингибирование определенных генов, что в свою очередь вызывает ускорение или ослабление синтеза белков, кодируемых этими генами. Изменение концентрации определенных белков внутри клетки вызывает изменение и функции этой клетки.

После воздействия на клетку молекула эстрогена разрушается и выводится из организма. Но стероидные гормоны – это липофильные соединения, молекулы которых выводятся из организма только после перевода их в водорастворимую форму. Для этого в организме имеется арсенал ферментов. Они же используются для детоксикации ксенобиотиков (ксенобиотики – чужеродные организму соединения, которые поступают в организм из внешней среды).

1. ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ЭСТРОГЕНОВ

А) Этапы превращения гормонов

Процесс превращения гормонов проходит в 2 этапа.

1. На первом этапе эстрогены под действием ферментов группы цитохрома P450 подвергаются трансформации с образованием промежуточных продуктов (2-гидрокси-, 16-гидрокси-, 4-гидроксиэстрогенов).

а. Наиболее предпочтительными для женщины в период пременопаузы являются 2-гидроксиэстрогены. Они образуются в результате воздействия на эстрадиол или эстрон цитохрома P450 1A2. Эти метаболиты обладают слабым эстрогеновым действием (примерно 48% активности эстрадиола) и поэтому не оказывают пролиферативного действия на клетки.

Если эстрогены подвергаются воздействию цитохрома P450 3A4, образуются 16-гидроксиэстрон или 16-гидроксиэстрадиол (эстриол). В отличие от 2-гидроксиэстрогенов 16-гидроксиэстрон более активен, чем эстрон. Его активность в 8 раз превышает активность эстрадиола.

Высокая скорость образования этого метаболита в организме женщины вызывает состояние гиперэстрогемии, несмотря на нормальную концентрацию эстрадиола в крови. Снижение соотношения 2-гидроксиэстрогена к 16-гидроксиэ-

сторону, то есть доминирование 16-гидроксиэстрогена над 2-гидроксиэстрогенами, является свидетельством высокого риска развития рака матки и молочной железы [1].

в. Но существует еще один путь превращения эстрогенов. Если на эстрогены действует цитохром P450 1B1, то в результате образуются 4-гидроксиэстрогены и, несмотря на их относительно низкую активность (примерно 79% активности эстрадиола), они могут повреждать ДНК клетки и вызывать ее раковое перерождение. Именно эти метаболиты являются виновниками доброкачественных и злокачественных новообразований матки, молочной железы и яичников. Это подтверждают исследования биоптатов молочной железы, выполненные вне зоны поражения у женщин с раком молочной железы. Так было установлено, что концентрация 4-гидроксиэстрогенов у таких пациентов в 3 раза превышает концентрацию этого метаболита в ткани молочной железы в контрольной группе. Авторы работ предполагают, что 4-гидроксиэстрогены инициируют процессы раковой трансформации ткани молочной железы и могут быть предвестниками развития рака [2, 3].

2. После прохождения 1 этапа превращений 2-гидрокси- и 4-гидрокси-метаболиты женских половых гормонов могут превратиться или в семиквиноны, соединения, которые обладают генотоксическим действием, или, с помощью

метилирования, в 2- и 4-метоксиэстрогены, соединения, абсолютно безвредные для организма.

Б) Факторы, определяющие путь метаболизма эстрогенов.

Путь метаболизма эстрогенов зависит от следующих факторов.

1. Если в организме женщины образуется большое количество свободных радикалов (в результате курения, чрезмерных физических нагрузок, воздействия токсических соединений и т.д.), у нее накапливаются агрессивные семиквиноны. Из семиквинонов образуются 2,3- и 3,4-квиноны. Квиноны представляют собой в высокой степени реакционные молекулы, способные ковалентно связываться с ДНК, и таким образом нарушать ее структуру.

2. Если у женщины отсутствует оксидативный стресс при достаточно высоком уровне защитных реакций, например, метилирования, то образуются безвредные метоксиэстрогены.

Метилирование – биохимическая реакция, в результате которой к какому-либо субстрату (например, к эстрогенам) с помощью фермента катехол-О-метил-трансферазы присоединяется метильная группа (-CH₃). Универсальным донором метильных групп в организме является s-аденозинметионин, образующийся в результате взаимодействия аминокислоты метионина с молекулой АТФ (аденозинтрифосфат). После того как s-

аденозилметионин отдает метильную группу какому-либо субстрату, он превращается в s-аденозилгомоцистеин, а в последующем – в гомоцистеин.

Гомоцистеин в дальнейшем может обратно превратиться в метионин с помощью фермента метионинсинтетазы. Но для такого превращения необходимы следующие кофакторы: витамины B₂, B₁₂ и фолиевая кислота.

После превращения в метоксиэстрогены женские половые гормоны связываются с сульфатами или глюкуроновой кислотой в печени и с желчью выводятся из организма.

Нарушение этих процессов может существенно мешать превращениям эстрогенов и увеличивать риск заболеть женской репродуктивной сферы. Так, по литературным данным, снижение активности сульфотрансферазы в ткани эндометрия увеличивает риск злокачественных новообразований. Сульфотрансфераза – это фермент, переносящий неорганические сульфаты к соединениям, подлежащим детоксикации, в частности эстрогенам. И наоборот, при повышении активности сульфатазы – фермента, который отщепляет сульфаты от детоксицированных эстрогенов, происходит существенное увеличение риска образования карцином эндометрия, что связано с повышением тканевой концентрации свободных эстрогенов [4].

Другие исследователи показали, что процесс глюкуронизации в ткани молочной железы играет ключевую роль в канцерогенезе в этом органе [5].

Итак, после того как эстрогены связались с сульфатами

или глюкуроновой кислотой, они секретируются печенью в желчные протоки, с желчью попадают в кишечник и затем выводятся из организма. Очевидно, что заболевания желудочно-кишечного тракта существенно влияют на метаболизм женских половых гормонов. В своей практике мы ни разу не наблюдали женщин с нарушенным метаболизмом эстрогенов и здоровым кишечником.

2. МЕТАБОЛИЗМ ЭСТРОГЕНОВ И СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Попадая в кишечник, модифицированные в печени гормоны должны выводиться из организма. Однако не у всех женщин этот процесс протекает нормально.

Если у женщины дисбиоз и (или) она потребляет недостаточное количество клетчатки, то кишечная флора образует фермент бетаглюкуронидазу, которая отщепляет глюкуроновую кислоту от детоксицированных эстрогенов. Эстрогены, оставшись без глюкуроновой кислоты, приобретают возможность снова проникнуть в организм через кишечную стенку и, таким образом, увеличивают общее количество эстрогенов в организме.

Потребляемая клетчатка также оказывает положительный эффект на метаболизм эстрогенов: она обладает способностью сорбировать на своей поверхности эстрогены и препятствует их обратному всасыванию из просвета кишечника. Этот факт подтверждают исследования, показавшие, что у женщин, придерживающихся вегетарианской диеты, отме-

чена более высокая экскреция гормонов и поэтому более низкий уровень эстрогенов в системном кровотоке [6].

3. ФАКТОРЫ, НАРУШАЮЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ ЭСТРОГЕНОВ

В связи с тем, что обмен женских половых гормонов представляет собой тонкий, сложный и весьма уязвимый процесс, существует большое количество факторов, которые, несмотря на их кажущуюся безобидность, могут вызывать достаточно серьезные нарушения в обмене женских половых гормонов.

Вообще, метаболизм эстрогенов нарушается при сочетании неблагоприятных факторов внешней среды и генетической предрасположенности к ним.

Среди генетических факторов, которые приводят к высокой восприимчивости к нарушению метаболизма эстрогенов, можно выделить полиморфизмы генов, кодирующих ферменты первой и второй фаз детоксикации (CYP 1A1, CYP 1B1, CYP 3A4, COMT, MTHFR, GST и т.д.).

Среди неблагоприятных факторов внешней среды можно отметить следующие:

- Курение приводит к снижению активности цитохрома P-450 1A2, ответственного за превращение эстрогенов в 2-гидроксиэстрогены, наиболее дружественные метаболиты для организма женщины в период менопаузы. Кроме того, курение провоцирует оксидативный стресс, что способствует превращению 2-гидрокси- и 4-гидроксиэстрогенов в 2- и 4-семик-

виноны и квиноны, обладающие канцерогенным действием на ткани матки, молочной железы и яичников.

- Прием гормональных контрацептивов или женских половых гормонов с лечебной целью. К сожалению, большинство гормональных препаратов на нашем рынке имеет синтетическую природу, а синтетические гормоны превращаются в организме в соединения с потенциальным канцерогенным действием. Кроме того, эти гормоны ограничивают детоксикационные возможности организма и поэтому, накапливаясь, могут приводить к развитию заболеваний женской репродуктивной сферы и увеличивают риск рака молочной железы [7].

- Инсектициды (средства от насекомых) – это токсические соединения, которые могут поступать в организм с пищей или ингаляционно при их использовании в быту. Попадая в организм, они блокируют активность фермента цитохрома P-450 1A2, который, как говорилось ранее, превращает эстрогены в 2-гидроксиэстрогены. В случае, если этот путь заблокирован, эстрогены начинают идти по пути превращения в 16-гидрокси- и 4-гидроксиэстрогены. Накопление таких метаболитов в тканях приводит к развитию предраковых заболеваний матки и молочной железы [8].

- Гормоны в продуктах питания. К сожалению, сель-

скохозяйственные предприятия для увеличения производства мяса все чаще используют гормоны, которые, накапливаясь в организме животных, попадают к нам на стол с мясными изделиями. Так в США в 70-е годы ежегодно для производства мяса использовалось 16 тонн гормонов. Поступая в организм женщины, они всасываются из желудочно-кишечного тракта и конкурентно взаимодействуют с гормональными рецепторами матки, молочной железы, яичников.

- Ожирение способствует накоплению женских половых гормонов в организме. Причина этого заключается в том, что жировая клетчатка содержит большое количество фермента ароматазы – CYP19, который превращает мужские половые гормоны, образующиеся в надпочечниках, в эстрогены.

- Фталаты – это токсические соединения, которые обнаруживаются во всех пластмассовых изделиях и полимерных средствах для домашнего обихода (целлофан, пленка для упаковки продуктов, полиэтиленовые пакеты, освежители воздуха, полироли, краски, лаки и т.д.). Фталаты способны взаимодействовать с рецепторами эстрогенов и активизировать их, маскируя таким образом действие самих эстрогенов.

- Заболевания желудочно-кишечного тракта.

- Стрессы.

- Дефицит нутриентов также нарушает метаболизм эстрогенов. Это связано с тем, что многие витамины и минералы являются кофакторами ферментов, которые принимают участие в процессах превращения женских половых гормонов в организме. Без кофакторов ферментативные системы дают сбой, что в свою очередь приводит к накоплению эстрогенов. Так, низкие уровни бета-каротина (провитамина А), фолиевой кислоты, ликопена, селена увеличивает риск развития дисплазий шейки матки [9-11].

- Малоподвижный образ жизни. Оказывается, что физические нагрузки стимулируют 2-гидроксилирование и детоксикацию эстрогенов.

4. КЛИНИКА И ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ЭСТРОГЕНОВ

Что же происходит в организме женщины, если введенные ранее факторы все-таки нарушают метаболизм эстрогенов? На начальных этапах ничего страшного. Организм обладает колоссальными компенсаторными возможностями, с помощью которых пытается восстановить нарушения.

Причем в этот период у женщины нет никаких жалоб и во время осмотра гинеколог не находит патологии. Только специальные лабораторные исследования могут обнаружить нарушения на этом этапе. Эта стадия компенсации может

быть достаточно продолжительной и ее длительность зависит от возможностей организма женщины.

Возможности организма, в свою очередь, определяются генетической предрасположенностью, обеспеченностью витаминами, минералами, жирными кислотами, антиоксидантами, а также качеством питания, физическими нагрузками, наличием или отсутствием сопутствующих заболеваний и т.д. Но если неблагоприятные факторы внешней среды воздействуют на организм женщины длительное время, то рано или поздно организм начнет давать сбой, и могут появиться первые жалобы: болезненные и обильные менструации, боли в груди, связанные с менструацией, появление уплотнений в молочной железе, внезапные колебания веса, колебания настроения. Однако эти симптомы неспецифичны. Чрезмерное количество эстрогенов стимулирует пролиферацию (деление) эпителиальных и стромальных клеток матки, молочной железы.

А это, в свою очередь, может привести к развитию эндометриоза, фиброзно-кистозной мастопатии, фибромиом матки и полипов эндометрия. Состояние гиперэстрогемии также способствует внедрению папилломавирусной инфекции в шейку матки и развитию дисплазии. Это обусловлено прежде всего тем, что эстрогены обладают антиапоптотическим действием по отношению к эпителиальным клеткам шейки матки, причем этот эффект не связан с их митогенным действием [12]. Кроме того, эстрогены стимулируют экспрессию Е6-онкогена HPV 16, который в

свою очередь связывается с геном супрессии опухоли p53 и способствует ослаблению его экспрессии с помощью убиквитин-протеазной системы [13].

Еще одно негативное действие эстрогенов на развитие дисплазий проявляется в том, что, с одной стороны, они стимулируют экспрессию двух вирусных генов E6 и E7, вызывающих онкогенную активность, а с другой – ингибируют иммунологическое разрешение при начальных повреждениях слизистой оболочки шейки матки вирусом папилломы человека (HPV) путем снижения экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов [14].

5. ДИАГНОСТИКА ГИПЕР-ЭСТРОГЕНЕМИЙ

Диагностика гиперэстрогенемий, с одной стороны, проста, с другой стороны – не всегда точно выявляет нарушенный метаболизм женских половых гормонов. Для начала необходимо провести следующие гормональные исследования в фолликулярную и лютеальную фазы менструального цикла: определить уровни эстрадиола, эстрона, эстриола, прогестерона, тестостерона, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина в сыворотке крови.

Метаболизм эстрогенов у женщин

(общие представления и клиническая практика).

Если в одном из этих исследований уровни эстрадиола и эстрона окажутся выше нормальных значений, можно говорить об избыточном уровне

эстрогенов. Однако в лучшем случае исследования проводятся два раза во время всего менструального цикла и, таким образом, реальная ситуация в остальное время неизвестна. Для того чтобы решить эту проблему, необходимо исследовать уровни гормонов в течение всего цикла.

Современные неинвазивные методы гормональных исследований позволяют определять уровни гормонов по пробам слюны. Этот метод исследования дает возможность точно определить концентрацию свободных эстрадиола и прогестерона в течение всего менструального цикла.

Кроме того, дополнительную информацию о гормональном статусе можно получить с помощью измерения уровней фибриногена и белка, связывающего половые гормоны. Повышение концентрации в крови этих белков говорит о высоком уровне эстрадиола в организме, так как последний является стимулятором продукции этих протеинов в печени. Однако в некоторых случаях клинически проявляемое состояние гиперэстрогенемии не подтверждается биохимическими показателями, которые остаются в пределах нормальных значений.

Разобраться в ситуации можно, только исследовав метаболизм эстрогенов. Исследование метаболизма эстрогенов проводится в период с 19 по 25 день менструального цикла. Если у пациентки высокий уровень 16-гидроксиэстрона и (или) отношение 2-гидроксиэстрогенов к 16-гидроксиэстрогенам меньше нормы (0,40) то это будет свидетельствовать о гиперэстрогенемии.

Помимо исследования концентрации гормонов и их метаболитов, необходимо также оценить ряд биохимических процессов в организме, которые принимают участие в детоксикации эстрогенов и, в частности, процессы метилирования.

Общепринятым маркером процессов метилирования в организме является гомоцистеин, уровень которого при нарушениях повышается [15]. На конечном этапе детоксикации эстрогены подвергаются сульфатации и глюкуронизации. Поэтому точный анализ этих процессов позволяет проследить завершающий этап превращения женских половых гормонов. Объективно оценить их можно с помощью теста, предложенного в лаборатории GSDL (Great Smokies Diagnostic Laboratory, США) – (www.antiaging.kiev.ua, www.gSDL.com.)

Обычное биохимическое исследование крови позволяет косвенно оценить процессы глюкуронизации. Повышение уровня непрямого билирубина, при нормальной концентрации трансаминаз и прямого билирубина-глюкуронида, позволяет выявить нарушение процессов глюкуронизации в организме: не прямой билирубин, продукт распада гемоглобина, детоксицируется, как и эстрогены, с помощью глюкуронизации. Присоединение глюкуроновой кислоты к билирубину превращает его из непрямого в прямой.

6. ВЫВОДЫ

Метаболизм эстрогенов весьма тонкий, сложный и уязвимый процесс, который может нарушать множество неблагоприятных факторов

внешней среды. Для того чтобы восстановить баланс женских половых гормонов, необходимо точно представлять, какое звено или звенья этой метаболической цепи нарушены.

И только понимание этого позволит целенаправленно и эффективно восстановить нарушенный баланс и избавить женщину от заболеваний, которые могут существенно ухуд-

шить качество и снизить продолжительность ее жизни.

Вопросы лечения этих дисфункций будут рассмотрены во второй части статьи.

Литература

1. Muti P; Bradlow HL; Micheli A; Krogh V; Freudenheim JL; Schunemann HJ; Stanulla M; Yang J; Sepkovic DW; Trevisan M; Berrino F. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 16 α -hydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women. *Epidemiology* Nov 2000;11(6):635-406.
2. Rogan EG; Badawi AF; Devanesan PD; Meza JL; Edney JA; West WW; Higginbotham SM; Cavalieri EL. Relative imbalances in estrogen metabolism and conjugation in breast tissue of women with carcinoma: potential biomarkers of susceptibility to cancer. *Carcinogenesis (England)*, Apr 2003;24(4):697-702.
3. Liehr JG; Ricci MJ. 4-Hydroxylation of estrogens as marker of human mammary tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, Apr 16 1996;93(8):3294-3296.
4. Utsunomiya H; Ito K; Suzuki T; Kitamura T; Kaneko C; Nakata T; Niikura H; Okamura K; Yaegashi N; Sasano H. Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in human endometrial carcinoma. *Clin Cancer Res* Sep 1 2004;10(17):5850-5656.
5. Guillemette C; Belanger A; Lepine J. Metabolic inactivation of estrogens in breast tissue by UDP-glucuronosyltransferase enzymes: an overview. *Breast Cancer Res* 2004;6(6):246-254.
6. Goldin BR, Adlercreutz H, Gorbach SL et al. Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women. *New Engl J Med* 1982;307:1542-1547.
7. Ross RK, Paganini-Hill, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 92(4):328-332.
8. Bradlow HL, Davis DL, Lin G, Sepkovich D, Tiwari R. Effects of pesticides on the ratio of 16 α -hydroxyestrone: a biologic marker of breast cancer risk. *Environ Health Perspect* 1995;103(suppl.7):147-150.
9. Toba T; Shidoji Y; Fujii J; Moriwaki H; Muto Y; Suzuki T; Ohishi N; Yagi K. Growth suppression and induction of heatshock protein-70 by 9-cis beta-carotene in cervical dysplasia-derived cells. *Life Sci (England)*, 1997, 61(8) p839-45.
10. Nagata C; Shimizu H; Yoshikawa H; Noda K; Nozawa S; Yajima A; Sekiya S; Sugimori H; Hirai Y; Kanazawa K; Sugase M; Kawana T. Serum carotenoids and vitamins and risk of cervical dysplasia from a case-control study in Japan. *Br J Cancer (Scotland)* 1999;81(7):1234-1237.
11. Lou H; Wu R; Fu Y. Relation between selenium and cancer of uterine cervix. *Zhonghua Zhong Liu Za.*
12. Wang Q; Li X; Wang L; Feng YH; Zeng R; Gorodeski G. Antiapoptotic effects of estrogen in normal and cancer human cervical epithelial cells. *Endocrinology* 2004;145(12):5568-5579.
13. Moodley M; Moodley J; Chetty R; Herrington CS. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(2):103-110.
14. Von Knebel Doeberitz M; Spitkovsky D; Ridder R. Interactions between steroid hormones and viral oncogenes in the pathogenesis of cervical cancer. *Verh Dtsch Ges Pathol (Germany)* 1997;81:233-239.
15. McCully K. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* Jul 1969;56(1):111-128.

СТЕЛЛА... для КАЖДОЙ женщины!

Стелла - негормональное средство для решения гормональных проблем

- нормализует метаболизм эстрогенов
- улучшает функциональное состояние молочных желез, матки, яичников в ЛЮБОМ возрасте
- снижает риск развития мастопатии, эндометриоза и миомы матки
- повышает эффективность лечения миомы матки, эндометриоза и мастопатии препятствуя патологической пролиферации клеток
- снижает риск возникновения рака молочной железы и других эстрогензависимых опухолей



8-800-505-20-02
по России звонок бесплатный



Капсулы препарата «Стелла» содержат важнейшие природные вещества, которые Всемирный фонд исследования рака признал максимально эффективными и безопасными в борьбе с женскими заболеваниями

| | | |
|--|-----------------------------------|-------|
| | Индол-3-карбинол 100 мг | УТРО |
| | Эпигаллокатехин-3-галлат 60 мг | ДЕНЬ |
| | Изофлавоны сои 60 мг | ВЕЧЕР |

WWW.STELLA-FARMA.RU
подробная информация на сайте



Часть II.

Лечение гиперэстрогемий.

Доминирование эстрогенов является достаточно частым нарушением метаболизма женских половых гормонов и проявляется развитием у женщины следующих заболеваний: эндометриоз, полипы эндометрия, дисплазия шейки матки, фиброзно-кистозная мастопатия, фибромиома матки и т.д. Наличие перечисленных заболеваний у пациентки свидетельствует о нарушении метаболизма эстрогенов, причем степень метаболического дисбаланса находится за пределами компенсаторных возможностей организма.

Мириться с этими болезнями нельзя, так как усугубление нарушения метаболизма эстрогенов может привести к развитию злокачественных новообразований матки и молочной железы. По нашему мнению, использовать для лечения этих заболеваний синтетические гормоны нежелательно. Это связано с тем, что метаболизм синтетических гормонов в основном происходит по генотоксическому пути и, кроме того, они могут блокировать ключевые ферменты, которые детоксицируют женские половые гормоны.

Так, по данным исследований, метаболиты синтетических гормонов эквиллин и эквивелин преобразуются в печени в 4-гидрокси-о-квинон-глюта-

тион конъюгаты. Насыщенное бета-кольцо этих гормонов переклюкает синтез 2-гидрокси-метаболитов женских половых гормонов на 4-гидрокси-путь. [1]

Помимо этого, эндогенный 4-гидроксиэстрон обладает более слабым эффектом в отношении индуцирования повреждений ДНК и апоптоза в клеточных культурах рака молочной железы по сравнению с 4-гидроксиэквилинином [2]. О влиянии метаболитов синтетических гормонов на активность ключевых ферментов детоксикации свидетельствуют следующие данные. Так, 4-гидроксиэквилинин является необратимым ингибитором СОМТ, которая катализирует метилирование 4-гидроксиэ-

страдиола [3]. 4-гидроксиэксвиленин, так же как 4,17-гидроксиэксвиленин, существенно снижает активность глутатион-S-трансферазы буквально через несколько минут после введения в организм [4].

1. ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Первостепенная задача врача перед началом лечения заключается в том, чтобы постараться найти причины, которые привели к развитию этих заболеваний.

Вот далеко не полный их перечень: курение, прием гормональных препаратов, хронический стресс, некачественное и несбалансированное питание, воздействие токсических веществ на производстве и в быту (фталаты, пестициды, тяжелые металлы и т.д.), чрезмерные физические нагрузки, недостаточное потребление витаминов, минералов, незаменимых жирных кислот, антиоксидантов, сопутствующие заболевания, в частности, заболевания органов пищеварения, эндокринных органов, ожирение и т.д. Особое внимание хотелось бы обратить на постоянный или периодический прием фармацевтических средств.

Оказывается, ряд лекарств достаточно негативно воздействует на обмен женских половых гормонов. Так, препарат, который широко используется для лечения язвенной болезни и заболеваний, связанных с повышенной кислотностью – омепразол, является мощным стимулятором цитохрома P-450 1B1, активация которого приводит к тому, что в организме женщины образуется больше канцерогенного метаболита эстрогенов – 4-гидроксиэстрогена.

Фенобарбитал и другие барбитураты, сахароснижающие препараты (троглитазон, пиоглитазон), противотуберкулезные препараты (рифампицин) сильно активируют работу другого фермента – цитохрома 3A4, превращающего эстрон в 16-гидроксиэстрон. Последний представляет собой очень активный метаболит женских половых гормонов, повышение концентрации которого связывают с долгосрочным риском рака матки и молочной железы.

2. ЛЕЧЕНИЕ. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ЭСТРОГЕНОВ

Основным объектом воздействия лечения в случае доминирования эстрогенов является коррекция метаболизма женских половых гормонов. Подобная тактика позволит не только успешно вылечить заболевание, но и устранить возможность повторного рецидива болезни.

1. Стимулирование предпочтительного (2-гидрокси-) пути детоксикации женских половых гормонов.

Очень часто у пациенток с гиперэстрогемией выявляется низкий уровень 2-гидроксиэстронов – «хорошего» метаболита женских половых гормонов, что свидетельствует о сниженной активности этого пути превращения гормонов. Для его стимулирования, прежде всего, необходимо: уменьшить вдвое количество выкуриваемых сигарет (бензопирен – токсин, который образуется в результате курения, разрушается по этому же пути). В рационе необходимо увеличить потребление сырых кресто-

цветных овощей (капуста, брюссельская капуста, брокколи, кресс-салат, цветная капуста), а также назначить следующие препараты: индол-3-карбинол (I3C), соевые изофлавоны, омега-3 жирные кислоты.

А. Индол-3-карбинол (I3C)

Индол-3-карбинол (I3C) – мощный активатор цитохрома P450 1A1, который превращает эстрогены в 2-гидроксиметаболиты. Это вещество получают из крестоцветных овощей, и оно очень нестабильно. Поэтому препараты высокого качества всегда имеют капсулированную форму, в которую добавляют антиоксидант для стабилизации, и обычно срок годности их не превышает 1 года с момента производства.

Доза I3C должна составлять 300–450 мг в сутки. Длительность лечения не менее 3 месяцев и определяется по данным повторных лабораторных исследований. Восстановление нормальной концентрации 2-гидроксиэстрогенов и соотношения 2-гидрокси- к 16-гидроксиэстрогенам является основанием для прекращения терапии или перевода на поддерживающую дозу.

Благодаря мощной активации цитохрома P450 1A1 в организме женщины происходит возрастание концентрации 2-гидроксиэстрогенов, наиболее предпочтительных метаболитов в период до менопаузы [5].

Кроме стимулирования 2-гидроксилирования I3C оказывает множество разнообразных воздействий на клетки организма. Так, было установлено, что I3C стимулирует апоптоз предраковых и раковых клеток молочной железы, и этот эффект связан с тем, что

I3С блокировал активацию NF-карра-В, вызванную трансфекцией Акт гена.

Благодаря такому эффекту авторы статьи пришли к заключению, что I3С обладает превентивным действием в отношении некоторых форм рака молочной железы [6]. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, которые показали, что I3С индуцирует апоптоз клеток рака молочной железы независимо от р53 и Вах генов [7]. Подобные данные были получены и при исследовании клеток рака предстательной железы. I3С стимулировал апоптоз этих клеток за счет снижения активации NF-карра-В и ингибировал их рост благодаря торможению G1-фазы клеточного цикла [8].

Исследование влияния I3С на клетки шейки матки показало, что он ингибировал антиапоптотический эффект эстрадиола на эпителиальные клетки, подвергшиеся воздействию потенциальных мутагенных субстанций [9].

Исследование влияния I3С на клеточные линии эпителиальных клеток толстой кишки человека показало, что это вещество обладает противораковым действием благодаря стимуляции апоптоза и усилению детоксикационных возможностей клеток в ответ на воздействие потенциальных мутагенных субстанций [10]. Приведенные данные согласуются с результатами исследований, показавших, что I3С уменьшает риск рака и полипов толстой кишки на экспериментальных моделях животных [11].

Противораковое действие I3С связано не только с его влиянием на метаболизм эстроге-

нов. Так, установлено, что I3С блокирует ангиогенез в ткани опухоли [12], оказывает влияние на канцерогенез благодаря связыванию свободных радикалов [13]. I3С также повышает активность глутатион-S-трансферазы и квинонредуктазы. Это приводит к снижению концентрации квинонов и семиквинонов – канцерогенных метаболитов женских половых гормонов [14]. Индукция детоксикационных ферментов второй фазы детоксикации, таких как глутатион-S-трансфераза, повышает защиту клеток организма от соединений, которые обладают мутагенным действием. Так, было обнаружено, что I3С индуцирует активность, по крайней мере, 11 различных ферментов второй фазы детоксикации [15].

Таким образом, анализируя вышеприведенные научные данные, можно утверждать, что I3С стимулирует 2-гидроксипуть – предпочтительный путь детоксикации женских половых гормонов, обладает модулирующим действием на рецепторы эстрогенов, стимулирует апоптоз раковых клеток, обладает антиоксидантными свойствами и стимулирует ферменты как первой, так и второй фаз детоксикации в организме.

Б. Соевые изофлавоны

В случае гиперэстрогемий положительный эффект мы получали от применения соевых изофлавонов. Существует несколько механизмов их терапевтического действия. Прежде всего, соевые изофлавоны стимулируют 2-гидроксилирование эстрогенов и таким образом увеличивают соотношение 2- к 16-гидроксиэстрогенам.

Некоторые авторы рассматривают этот эффект сое-

вых изофлавонов в контексте их противоракового действия [16].

Потребление соевых изофлавонов в дозе 65–132 мг в день снижало экскрецию 4-гидроксиэстронов, потенциально канцерогенного метаболита эстрогенов у женщин в период менопаузы [17]. Подобные данные были получены и при исследовании влияния соевых изофлавонов на метаболизм женских половых гормонов в период до менопаузы [18].

Еще одним положительным эффектом соевых изофлавонов является их способность индуцировать синтез белка, связывающего половые гормоны, в сыворотке крови. Повышение его концентрации уменьшает биодоступность эстрадиола для эстроген-чувствительных тканей [19].

Терапевтическая доза соевых изофлавонов должна составлять 90–180 мг в день в течение нескольких месяцев. Прекращение или перевод на поддерживающую дозу 45–90 мг проводится только после достижения нормальных значений уровней эстрогенов и их метаболитов и при условии клинической регрессии заболеваний.

Следует помнить, что соевый белок не может быть хорошим источником изофлавонов, так как они теряются во время промышленной обработки сои.

В. Другие факторы, влияющие на метаболизм эстрогенов.

Оказалось, что потребление омега-3 жирных кислот стимулирует 2-гидроксилирование эстрогенов. Однако механизм действия омега-3 жиров остается неизвестным.

Изучение уровня физической активности у женщин показало, что дозированные физические нагрузки повышают соотношение 2- к 16-гидроксистерогенам [20].

2. Ингибирование нежелательных (16-гидрокси- и 4-гидрокси-) путей метаболизма женских половых гормонов.

Как упоминалось ранее, 16- и 4-гидрокси-пути метаболизма женских половых гормонов менее желательны для женщин в период до менопаузы. Поэтому снижение активности ферментов, которые участвуют в метаболизме эстрогенов по этим путям, является достаточно важной терапевтической задачей.

Снижение активности цитохрома P450 3A4 приведет к снижению образования 16-гидроксиэстрогена – метаболита, который в 8 раз активнее эстрадиола и таким образом существенно ослабит его действие на рецепторы к эстрогенам. Наиболее мощным ингибитором активности цитохрома P450 3A4 является нарингенин – флавоноид, содержащийся в грейпфрутах. По данным некоторых исследований, один стакан грейпфрутового сока снижает активность цитохрома P450 3A4 на 30% в течение 12 часов [21]. Другими натуральными ингибиторами активности этого фермента могут быть корень солодки, чеснок и зверобой.

Снижение активности цитохрома P450 1B1 возможно с помощью изофлавонов, обнаруженных в растении кудзю (*Pueraria lobata*). Наиболее активным изофлавоном этого растения является пуэрарин, который обладает способностью ингибировать активность не-

которых цитохромов P450. Было установлено, что он ингибирует активность цитохромов 3A, 2E1 и 2B1, поэтому может снижать образование 4-гидроксистерогенов. Помимо этого он стимулирует активность цитохрома 1A2, что вызывает увеличение продукции 2-гидроксиэстрогенов [22].

3. Модулирование функции рецепторов женских половых гормонов.

А) Соевые изофлавоны.

Соевые изофлавоны обладают способностью модулировать рецепторы эстрогенов. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что эстрогены оказывают слабый эстрогенный эффект, который примерно в 1000 раз слабее эффекта эстрадиола [23]. В другом исследовании было показано, что изофлавоны, связываясь с рецепторами эстрогенов, могут конкурировать с эстрадиолом за рецептор или даже блокировать функцию рецептора [24].

Б) Индол-3-карбинол (I3C)

Было показано, что продукт метаболизма I3C в организме может выступать в качестве лиганда к рецепторам эстрогенов и демонстрировать эффект, похожий на тамоксифен, в отношении эстроген-зависимых тканей [25].

В других исследованиях показано, что I3C является антагонистом α -эстрогеновых рецепторов. Кроме того, это вещество, с одной стороны, супрессирует эстрогенчувствительные гены pS2 и катепсин-D, а с другой – повышает активность гена BRCA1, который, в свою очередь, блокирует транскрипционную активность альфа-рецептора эстрогенов [26].

В) Нарингенин и ресвератрол.

Нарингенин – флавоноид, содержащийся в грейпфрутах, и антиоксидант ресвератрол, имеющийся в красном винограде, влияют на передачу сигналов эстрогенов благодаря прямому и непрямому блокирующему эффекту на α -рецептор эстрогенов [27]. Причем механизм действия этих нутриентов различен [28].

Г) Витамин B6

Пиридоксин (витамин B6) влияет на передачу сигналов стероидных гормонов, в том числе и эстрогенов. Исследования показали, что витамин B6 взаимодействует с гормон-рецепторным комплексом и снижает его связывание с ДНК и таким образом нарушает передачу гормонального сигнала к ДНК клетки [29]. Исходя из этого, пациентки с высоким уровнем эстрогенов должны получать достаточно высокие дозы витамина B6 (30–50 мг в сутки).

4. Борьба с оксидативным стрессом.

Оксидативный стресс приводит к образованию семиквинонов и квинонов – метаболитов женских половых гормонов, вызывающих необратимые повреждения ДНК клеток.

Для борьбы с оксидативным стрессом следует выполнить две задачи. Во-первых, обеспечить необходимыми нутриентами собственную антиоксидантную систему. Так, медь и цинк необходимы для супероксиддисмутазы, селен и ацетилцистеин – для глутатионпероксидазы, витамин B3 – для глутатионредуктазы, железо – для каталазы. Во-вторых, назначить растительные антиоксиданты, такие как катехины зеленого чая, ликопен,

куркума, лимонен, витамины С и Е, β-каротин, способные инактивировать реакционные частицы кислорода.

5. Поддержание ферментов второй фазы детоксикации, которые принимают участие в окончательной инактивации женских половых гормонов.

Лечебные мероприятия для поддержания окончательной элиминации женских половых гормонов должны охватывать 3 основных пути второй фазы детоксикации.

А) Важным условием нормального функционирования процессов метилирования в организме является потребление достаточного количества белка. Это связано с тем, что универсальным донором метиловых группировок в организме является s-аденозин-метионин, который, в свою очередь, образуется из аминокислоты метионина, потребляемой, в основном, с животным белком.

Поэтому необходимо провести всестороннюю оценку питания женщины и в случае недостаточного потребления белка ввести в рацион белковую пищу. Для точной оценки потребности в белке лучше использовать специальные компьютерные программы, позволяющие не только правильно оценить качество рациона женщины, но и восстановить обнаруженный дисбаланс. С этими программами можно ознакомиться на сайте www.anti-aging.kiev.ua.

Помимо белка для процессов метилирования необходимы микронутриенты, являющиеся кофакторами ферментативных систем метилирования. Поэтому в лечебный план должны

входить следующие витамины и минералы:

– фолиевая кислота в дозе 400–1000 мг в сутки;– витамин В6 в дозе 10–40 мг в сутки;– витамин В2 в дозе 15–30 мг в сутки;– витамин В12 в дозе 250–500 мкг в сутки;– магний в дозе 400–800 мг в сутки.

Однако не у всех пациенток вышеприведенная терапия может оказаться эффективной. Это связано с тем, что примерно у 25% европейцев обнаруживается генетический полиморфизм MTHFR – ключевого фермента процессов метилирования в организме. У этих пациентов восстановить процессы метилирования можно или с помощью метилированной формы фолиевой кислоты (5-метил-тетрагидрофолата), или с помощью соляно-кислого бетаина, выступающего донором метиловых группировок, независимо от 5-метил-тетрагидрофолата. Таким образом, если не известны генетические особенности пациентки, лучше назначать комплекс витаминов группы В, содержащий метилированную форму фолиевой кислоты и соляно-кислый бетаин.

Б) Конъюгирование с глутатионом участвует в инактивации квинонов, генотоксических метаболитов женских половых гормонов. Для нормального протекания этой реакции необходим N-ацетилцистеин – аминокислота, ограничивающая синтез глутатиона. Показано, что назначение этой аминокислоты приводит к существенному возрастанию концентрации восстановленного глутатиона в тканях и ускорению протекания конъюгирующих реакций с глута-

тионом [30]. Силимарин также стимулирует эндогенный синтез глутатиона [31].

В) Для поддержания активности сульфатации следует назначать молибден и неорганические сульфаты.

Г) Для активации процессов глюкуронизации необходима глюкоза. Поэтому абсолютная недостаточность инсулина или инсулинорезистентность, которые сопровождаются снижением концентрации глюкозы внутри инсулин-зависимых клеток, всегда сопровождаются в той или иной степени нарушениями глюкуронизации.

Помимо углеводного обмена на активность процессов глюкуронизации активно влияет трийодтиронин – самый активный гормон щитовидной железы. Т3 стимулирует экспрессию генов УДФ-глюкоронозилтрансферазы, причем эта активация зависит от обеспеченности организма витамином А [32].

Наряду с Т3 глюкозонилаты, присутствующие в кресс-салате и других крестоцветных овощах, являются мощными индукторами ключевого фермента глюкуронизации – УДФ-глюкоронозилтрансферазы [33]. Подобным эффектом обладает и экстракт артишока [34].

6. Предупреждение тонкокишечнопеченочной рециркуляции женских половых гормонов.

Для предупреждения всасывания женских половых гормонов в кишечнике, прежде всего, необходимо потреблять достаточное количество клетчатки. Женщины, которые следуют этой рекомендации, имеют в крови более низ-

кий уровень эстрогенов [35]. Наиболее активно сорбирует эстрогены соевая клетчатка и клетчатка семян льна.

Большую роль в рециркуляции эстрогенов из кишечника играет β -глюкуронидаза, фермент бактерий, который отщепляет глюкуроновую кислоту от детоксицированных соединений (эстрогенов). Наиболее сильным ингибитором активности этого фермента является кальций глюкрат – нутриент, присутствующий в некоторых овощах [36]. Кроме этого силимарин и корень солодки также снижают его активность [37].

7. Снижение активности ароматазы

Как упоминалось ранее, ароматаза – это фермент, превращающий андростендион в эстрон и тестостерон – в эстрадиол. Однако в некоторых случаях (при ожирении, в воздействии гербицидов [38], в воздействии пестицидов [39,40], избыточном потреблении алкоголя [42]) активность этого фермента существенно возрастает, что приводит к образо-

ванию большого количества эстрогенов. О высокой активности фермента свидетельствует нормальный или с тенденцией к снижению уровень андростендиона и тестостерона в периферической крови, сопровождающийся высокой концентрацией эстрадиола и эстрона. На сегодня существует достаточно большое количество ингибиторов ароматазы, используемых для лечения рака молочной железы. Среди этих препаратов можно выделить «Anastrasol», «Arimidex».

Кроме того, существует ряд натуральных соединений, которые обладают способностью снижать активность фермента. Среди них можно выделить кризин, апигенин, нарингенин [41]. Однако использовать ингибиторы ароматазы необходимо с осторожностью, так как их назначение может вызвать относительное или абсолютное доминирование андрогенов. Это приведет к появлению акне, особенно непосредственно перед менструацией или в период менструации, образо-

ванию кист в яичниках и других симптомов доминирования андрогенов.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в лечении заболеваний, связанных с доминированием эстрогенов, появилась безопасная и высокоэффективная альтернатива гормонотерапии и терапии, направленной на ингибирование секреции гонадотропинов, которая оказывает достаточно стойкий положительный эффект на течение заболевания.

Хорошие клинические результаты этого подхода обусловлены воздействием лечения на причины, которые привели к доминированию эстрогенов, пониманием всей сложной цепочки метаболизма эстрогенов, комплексным подходом к коррекции гормональных нарушений и использованием безопасных натуральных соединений, которые оказывают мощное модулирующее действие на процессы превращения эстрогенов.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Zhang F, Chen Y, Pisha E, Shen L, Xiong Y, van Breemen RB, Bolton JL. The major metabolite of equilin, 4-hydroxyequilin, autoxidizes to an o-quinone which isomerizes to the potent cytotoxin 4-hydroxyequilenin-o-quinone. *Chem Res Toxicol* 1999 12(2):204-213.
2. Chen Y, Liu X, Pisha E, Constantinou AI, Hua Y, Shen L, van Breemen RB, Elguindi EC, Blond SY, Zhang F, Bolton JL. A metabolite of equine estrogens, 4-hydroxyequilenin, induces DNA damage and apoptosis in breast cancer cell lines. *Chem Res Toxicol (United States)* May 2000;13(5):342-350.
3. Yao J, Li Y, Chang M, Wu H, Yang X, Goodman JE, Liu X, Liu H, Mesecar AD, Van Breemen RB, Yager JD, Bolton JL. Catechol estrogen 4-hydroxyequilenin is a substrate and an inhibitor of catechol-O-methyltransferase. *Chem Res Toxicol (United States)* May 2003;16(5):668-675.
4. Yao J, Chang M, Li Y, Pisha E, Liu X, Yao D, Elguindi EC, Blond SY, Bolton JL. Inhibition of cellular enzymes by equine catechol estrogens in human breast cancer cells: specificity for glutathione S-transferase P1-1. *Chem Res Toxicol (United States)* Jul 2002;15(7):935-942.
5. Michnovicz JJ, Adlercreutz H, Bradlow HL. Changes in levels of urinary estrogen metabolites after oral indole-3-carbinol treatment in humans. *J Natl Cancer Inst*, May 21 1997;89(10):718-723.
6. Rahman KM, Li Y, Sarkar FH. Inactivation of akt and NF-kappaB play important roles during indole-3-carbinol-induced apoptosis in breast cancer cells. *Nutr Cancer* 2004;48(1):84-94.
7. Ge X, Fares FA, Yannai S. Induction of apoptosis in MCF-7 cells by indole-3-carbinol is independent of p53 and bax. *Anticancer Res*, Jul-Aug 1999;19(4B):3199-3203.
8. Chinni SR, Li Y, Upadhyay S, Koppolu PK, Sarkar FH. Indole-3-carbinol (I3C) induced cell growth inhibition, G1 cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells. *Oncogene* May 24 2001;20(23):2927-2936.
9. Chen D, Carter TH, Auburn KJ. Apoptosis in cervical cancer cells: implications for adjunct anti-estrogen therapy for cervical cancer. *Anticancer Res* Sep-Oct 2004;24(5A):2649-2656.
10. Bonnesen C, Eggleston IM, Hayes JD. Dietary indoles and isothiocyanates that are generated from cruciferous vegetables can both stimulate apoptosis and confer protection against DNA damage in human colon cell lines. *Cancer Res (United States)* Aug 15 2001;61(16):6120-6130.
11. Kim DJ, Shin DH, Ahn B, Kang JS, Nam KT, Park CB, Kim CK, Hong JT, Kim YB, Yun YW, Jang DD, Yang KH. Chemoprevention of colon cancer by Korean food plant components. *Mutat Res* Feb-Mar 2003;523-524:99-107.
12. Chang X, Tou JC, Hong C, Kim HA, Riby JE, Firestone GL, Bjeldanes LF. 3,3'-Diindolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice. *Carcinogenesis* Apr 2005;26(4):771-778.
13. Arnao MB, Sanchez-Bravo J, Acosta M. Indole-3-carbinol as a scavenger of free radicals. *Biochem Mol Biol Int (Australia)* Aug 1996;39(6):1125-1134.
14. Staack R, Kingston S, Wallig MA, Jeffery EH. A comparison of the individual and collective effects of four glucosinolate breakdown products from brussels sprouts on induction of detoxification enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol* Mar 1998;149(1):17-23.
15. Wallig MA, Kingston S, Staack R, Jeffery EH. Induction of rat pancreatic glutathione S-transferase and quinone reductase activities by a mixture of glucosinolate breakdown derivatives found in Brussels sprouts. *Food Chem Toxicol (England)* May 1998;36(5):365-373.
16. Kishida T, Beppu M, Nashiki K, Izumi T, Ebihara K. Effect of dietary soy isoflavone aglycones on the urinary 16alpha-2-hydroxyestrone ratio in C3H/HeJ mice. *Nutr Cancer (United States)* 2000;38(2):209-214.
17. Xu X, Duncan AM, Wangen KE, Kurzer MS. Soy consumption alters endogenous estrogen metabolism in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* Aug 2000;9(8):781-786.
18. Xu X, Duncan AM, Merz BE, Kurzer MS. Effects of soy isoflavones on estrogen and phytoestrogen metabolism in premenopausal women. *Effects of soy isoflavones on estrogen and phytoestrogen metabolism in premenopausal women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* Dec 1998;7(12):1101-1108.
19. Adlercreutz H, Hockerstend K, Bannwart, et al. Effect of dietary components, including lignans and phytoestrogens, on enterohepatic circulation and liver metabolism of estrogens and on sex hormone-binding globulin (SHBG). *J Steroid Biochem* 1987;27(4-6):1135-1144.

20. Matthews CE, Fowke JH, Dai Q, Leon Bradlow H, Jin F, Shu XO, Gao YT, Longcope C, Hebert JR, Zheng W. Physical activity, body size, and estrogen metabolism in women. *Cancer Causes Control (Netherlands)* Jun 2004;15(5):473-481.
21. Yee GC, Stanley DL, Pessa LJ, et al. Effect of grapefruit juice on blood cyclosporine concentration. *Lancet* 1995;345:955-956.
22. Guerra MC, Speroni E, Broccoli M, et al. Comparison between Chinese medical herb *Pueraria lobata* crude extract and its main isoflavone puerarin. Antioxidant properties and effects on rat liver CYP-catalysed drug metabolism. *Life Sci* 2000;67:2997-3006.
23. Miksicek RJ. Commonly occurring plant flavonoids have estrogenic activity. *Mol Pharmacol* 1993;44:37-43.
24. Pollard JW. Modifiers of estrogen action. *Sci Med* Jul/Aug 1999:38-47.
25. Riby JE, Feng C, Chang YC, Schaldach CM, Firestone GL, Bjeldanes LF. The major cyclic trimeric product of indole-3-carbinol is a strong agonist of the estrogen receptor signaling pathway. *Biochemistry (United States)* Feb 8 2000;39(5):910-918
26. Meng Q, Yuan F, Goldberg ID, Rosen EM, Auburn K, Fan S. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor-alpha signaling in human tumor cells. *J Nutr* Dec 2000;130(12):2927-2931.
27. Yoon K, Pellaroni L, Stoner M, Gaido K, Safe S. Differential activation of wild-type and variant forms of estrogen receptor by a synthetic and natural estrogenic compounds using a promoter containing three estrogen-responsive elements. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;78:25-32.
28. Yoon K, Pellaroni L, Ramamoorthy K, Gaido K, Safe S. Ligand structure-dependant differences in activation of estrogen receptor alpha in human HepG2 liver and U2 osteogenic cancer cell lines. *Mol. Cell Endocrinol* 2000;162:211-220.
29. Bender DA. Novel function of vitamin B6. *Proceedings Nutr Soc* 1994;53:625-630.
30. DeFlora S, Benniceli C, Camoiriano A et al. In vivo effects of N-acetylcysteine on glutathione metabolism and on biotransformation of carcinogen and/or mutagenic compounds. *Carcinogenesis*. 1985;6:1735-1745.
31. Wellington K, Jarvis B. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *BioDrugs* 2001;15(7): 465-489.
32. Haberkorn V, Heydel JM, Mounie J, Artur Y, Gaudonnet H. Influence of vitamin A status on the regulation of uridine (5'-) diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 and UGT1A6 expression by L-triiodothyronine. *British J Nutr* 2001;85:289-297.
33. Kassie F, Rabot S, Uhl M et al. Chemoprotective effects of garden cress (*Lepidium sativum*) and its constituents towards 2-amino-3-methyl-imidazol[4,5-f]quinolin (IQ)- induced genotoxic effects and colonic preneoplastic lesions. *Carcinogenesis* 2002;23(7):1155-1161.
34. Kirchoff R, Beckers CH, Kirchoff GM, Trinczek-Gartner H, Petrowicz O, Reimann HJ. Increase in choleresis by means of artichoke extract. *Phytomed* 1994;1:107-115.
35. Goldin BR, Adlercreutz H, Gorbach SL. Et al. Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women. *New Engl J Med* 1982;307:1542-1547.
36. Dwivedi C, Heck WJ, Downie AA, Larroya S, Webb TE. Effect of calcium glucarate on β -glucuronidase activity and glucarate content of certain vegetables and fruits. *Biochem Med Metab Biol* 1990;43:83-92.
37. Kumagai A, Nishino K, Shimomura A, Kin T, Yamamura. Effect of glycyrrhizin on estrogen action. *Endocrinol Japan* 1967;14(1):34-38.
38. Hecker M, Park JW, Murphy MB, Jones PD, Solomon KR, Van Der Kraak G, Carr JA, Smith EE, du Preez L, Kendall RJ, Giesy JP. Effects of atrazine on CYP19 gene expression and aromatase activity in testes and on plasma sex steroid concentrations of male African clawed frogs (*Xenopus laevis*). *Toxicol Sci (United States)* Aug 2005;86(2):273-280.
39. Holloway AC, Stys KA, Foster. DDE-induced changes in aromatase activity in endometrial stromal cells in culture. *Endocrine (United States)* Jun 2005;27(1):45-50.
40. Sanderson JT, Boerma J, Lansbergen GW, van den Berg M. Induction and inhibition of aromatase (CYP19) activity by various classes of pesticides in H295R human adrenocortical carcinoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol (United States)* Jul 1 2002;182(1):44-54.
41. Sanderson JT, Hordijk J, Denison MS, Springsteel MF, Nantz MH, van den Berg M. Induction and inhibition of aromatase (CYP19) activity by natural and synthetic flavonoid compounds in H295R human adrenocortical carcinoma cells. *Toxicol Sci (United States)* Nov 2004;82(1):70-79.
42. Etique N, Chardard D, Chesnel A, Merlin JL, Flament S, Grillier-Vuissoz I. Ethanol stimulates proliferation, Eralpha and aromatase expression in MCF-7 human breast cancer cells. *Int J Mol Med (Greece)* Jan 2004;13(1):149-55.