

Естетрол: нові можливості в сімействі естрогенів

С. І. Жук

Кафедра акушерства гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ



Резюме

Естетрол (E4) — інноваційний стероїдний гормон виключно ембріонального походження, на який покладають великі надії в гінекології (менопаузальна гормональна терапія, контрацепція, естрогени) та онкології. E4 синтезується лише під час вагітності та потрапляє в кровообіг матері через плаценту. Його концентрація в материнській плазмі збільшується під час гестації, досягаючи максимуму до кінця вагітності (≥ 1 нг/мл). Наразі фізіологічна функція E4 під час вагітності невідома. E4 має унікальні фармакологічні характеристики, які відрізняють його від інших естрогенів. Естетрол належить до нової групи — природний естроген із селективною активністю в тканинах (NEST). E4 може впливати на різні тканини організму через його агоністичну або антагоністичну активність на естрогенові рецептори. Фармакологічні властивості E4 роблять його корисним лікарським засобом для гормональної терапії та контрацепції. Окремий напрям — це застосування E4 в онкології. Щороку будуть з'являтися нові результати досліджень з вивчення різних ефектів тривалого застосування E4 та E4-вмісних препаратів. Останніми роками на основі нових даних спостерігається відродження доклінічних та клінічних досліджень, які спрямовані на вивчення потенціалу E4 для терапевтичного застосування у жінок, оскільки вплив E4 в значних кількостях як на плід чоловічої, так і жіночої статі демонструє високий профіль безпеки.

Ключові слова: естрогени, естетрол, природний естроген із селективною активністю в тканинах, NEST, естроген, гормональна терапія.

ESTETROL: NEW OPPORTUNITIES IN THE ESTROGEN FAMILY

S. I. Zhuk

Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine of the National University of Health Care of Ukraine n. a. P. L. Shupyk, Kyiv

Summary

Estetrol (E4) is an innovative steroid hormone of exclusively embryonic origin, on which great hopes are placed in gynecology (menopausal hormone therapy, contraception, estrogens) and oncology. E4 is synthesized only during pregnancy and enters the mother's bloodstream through the placenta. Its concentration in maternal plasma increases during gestation, reaching a maximum by the end of pregnancy (≥ 1 ng/ml). Currently, the physiological function of E4 during pregnancy is unknown. E4 has unique pharmacological characteristics that distinguish it from other estrogens. Estetrol belongs to a new group — natural estrogen with selective tissue activity (NEST). E4 can affect various body tissues through its agonistic or antagonistic activity on estrogen receptors. The pharmacological properties of E4 make it a useful drug for hormonal therapy and contraception. A separate direction is the application of E4 in oncology. New research results will appear every year on the various effects of long-term use of E4 and E4-containing drugs. In recent years, based on new data, there has been a resurgence of preclinical and clinical research that is aimed at exploring the potential of E4 for therapeutic use in women, as exposure to E4 in significant amounts in both male and female fetuses demonstrates a high safety profile.

Key words: estrogens, estetrol, natural estrogen with selective activity in tissues, NEST, estrogen, hormone therapy.

6

Як і більшість гормонів людського організму, естрогени виконують досить важливі функції. У клітинах організму естрогени утворюють комплекс з естрогеновими рецепторами. Комплекс рецептор-ліганд взаємодіє з естроген-ефекторними елементами геному і специфічними внутрішньоклітинними білками, як результат індуку-

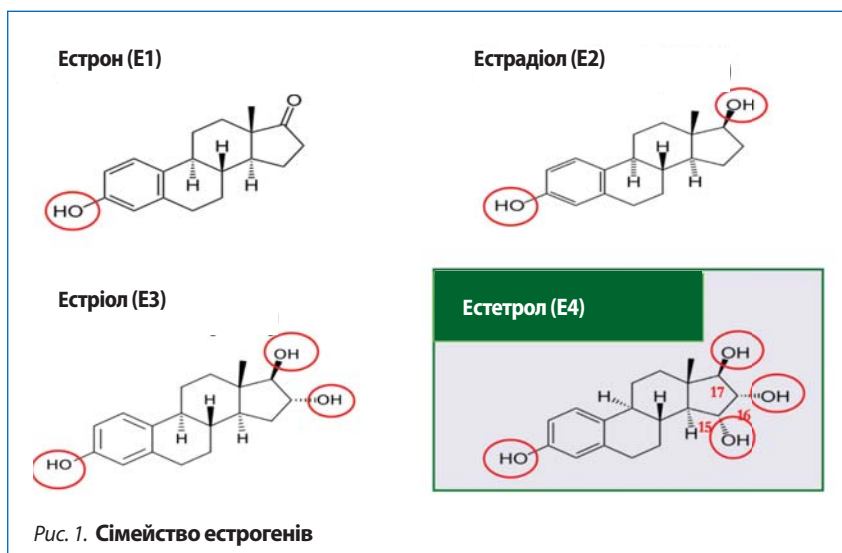
ється синтез мРНК, білків, вивільнення цитокінів і факторів росту.

Типи естрогенів

За хімічною структурою (кількість –ОН груп) естрогенів виділяють: E1 — естрон, E2 — естрадіол, E3 — естріол, E4 — естетрол (рис. 1).

Естрон (E1) — основний тип естрогену, присутній в організмі після менопаузи, що виробляється переважно в жировій тканині. Естрадіол (E2) — найсильніший естроген, що виробляється в переважній кількості яєчниками і присутній в організмі до настання менопаузи. Естріол (E3) та естетрол (E4) — естрогени, які при-





сутні в організмі під час вагітності. За хімічною структурою препарати естрогенів поділяють на стероїдні (природні гормони та їх похідні): етинілестрадіол, естрон, естрадіол, естріол, естрон; естрогени кон'юговані та сполуки нестероїдної структури (синтетичні препарати): гексестрол, диместрол. Естрогенну активність також має велика кількість хімічних і природних речовин.

Естрогени (грец. οἴστρος — жвавість і яскравість + грец. γένος — рід) — група стероїдних гормонів, що продукуються в основному фолікулярним апаратом яєчників у жінок, у невеликих кількостях яєчками у чоловіків і корою надниркових залоз обох статей. Таке визначення застосовували доки не винайшли естетрол (E4), який продукується лише під час вагітності.

Група дослідників Каролінського інституту в Стокгольмі (Швеція) на чолі з Egon Diczfalusy першою почала вивчати складну систему гормонального обміну, що відбувається між матір'ю та плодом через плаценту [1]. Вони розробили нову концепцію: існування функціональної одиниці під час вагітності, що складається з плаценти і плода, які здатні продукувати і забезпечувати гормональний гомеостаз. Зокрема, стосовно синтезу естрогенних стероїдів з фетоплацентарного комплексу, вони продемонстрували, що естетрол (15 α -гідроксиестрадіол) синтезується з естрадіолу (E2) та естріолу (E3) виключно печінкою плода під час

вагітності і потрапляє в кровообіг матері через плаценту (рис. 2). Печінка плода є ексклюзивним органом де відбувається гідроксилювання ферментами печінки плода (15 α - та 16 α -гідроксилази) [2]. Тож E4 присутній лише під час вагітності, починаючи з дев'ятого тижня гестації і нетривалий час після пологів. У пізньому післяпологовому періоді E4 у крові жінки не визначається [3].

Концентрація естетролу в плазмі крові матері збільшується під час вагітності, досягаючи максимуму перед пологамі (≥ 1 нг/мл). Є дані, що концентрація E4 у плазмі плода майже в 20 разів вища, ніж у плазмі матері під час пологів [4].

В інший час і на іншому континенті Gurpide et al. з Інституту Рокфеллера в Нью-Йорку (США) у 1966 році дослідили метаболізм E2 у плода і матері під час вагітності за допомогою методів ізотопного розведення і виявили сечовий метаболіт, більш полярний, ніж E3. Порівнявши інфрачервоні спектри, вони дійшли висновку, що їхня сполука ідентична до тієї, яку виявили Egon Diczfalusy з колегами, і це був естетрол (E4).

Важливо зазначити, що естетрол не виробляється в інших ссавців, дослідження яких були наразі здійснені (миші, щури та кролики). Залежність концентрації E4 від стану плода вивчали протягом багатьох років, але кореляції не виявлено і наразі фізіологічна функція E4 під час вагітності невідома [3, 5].

Що відомо про інноваційний естетрол (E4)?

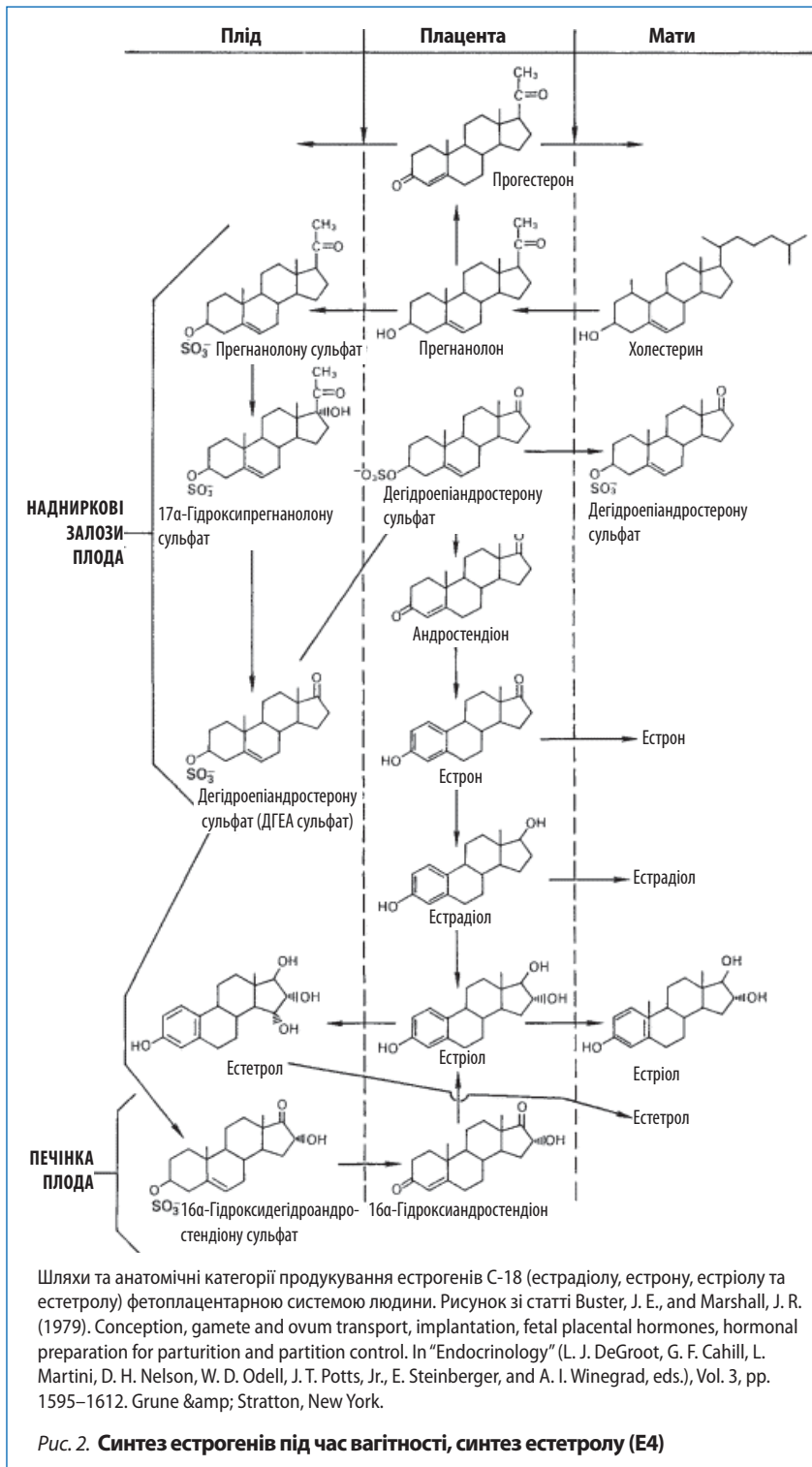
Естетрол має унікальні фармакологічні властивості завдяки деяким особливостям формули, зокрема це — наявність 4-х гідроксильних груп, на відміну від естрадіолу (2 групи OH) і естрону (1 група OH) (рис 3):

- Естетрол (E4) переважно виводиться із сечею і вже є кінцевим продуктом свого метаболічного шляху та естрогенів.

- Так як естетрол є кінцевим продуктом в метаболізмі естрогенів, E4 не має вторинних реакцій перетворень в E3 (кінцевий метаболіт естрогенів невагітної жінки), чи E2, чи E1 (рис. 2, 4). Як відомо, такі реакції відбуваються між E2, E1 та E3. Крім прямого впливу естрогену на організм, важливий також вплив його метаболітів. Наявність метаболітів і визначає додаткові (бажані чи небажані) реакції, які не завжди можна спрогнозувати. Естрон може утворюватися з естрадіолу і в подальшому метаболізується двома основними шляхами: на 2-гідроксиестрон, на 16 α -гідроксиестрон і невелику кількість до 4-гідроксиестрону (рис. 4). Кожен із цих метаболітів виконує різні функції в організмі: 2-гідроксиестрон має безліч переваг для здоров'я, блокуючи сильніші естрогени, які сприяють проліферації клітин і можливою росту раку. І навпаки, 16 α -гідроксиестрон і 4-гідроксиестрон збільшують проліферацію клітин. Вищі рівні 16 α -гідроксистерону пов'язані із запаленням, надлишковим рівнем жирних кислот омега-6, ожирінням, гіпотиреозом і токсичною дією деяких хімічних сполук, які мають спорідненість до естрогенових рецепторів, 4-гідроксиестрону, а негативний вплив сприяє розвитку раку, пошкоджуючи ДНК [6].

Враховуючи відсутність метаболітів 16 α -гідроксиестрон і 4-гідроксиестрон у E4, фармакологічні реакції на E4 завжди прогнозовані без залежності від кількості метаболітів, які можуть утворюватися за різних обставин, в різних співвідношеннях і в різних кількостях [7, 8].

- Фармакокінетика естетролу E4 меншою мірою залежить від ферментних систем печінки, тому що не має взаємоперетворень між різними видами естро-



генів і утворення проміжних активних метаболітів, таких як E2 та E1. Тому певні стани в печінці не впливають на метаболізм і ефекти E4. Естетрол може мати потенційно нижчі ризики лікарських взаємодій і має потенційно сприятливий профіль на ліпідний обмін, менш виражений вплив на рівень тригліцеридів порівняно з етинілестрадіолом [4, 9]. Дослідження, проведене за участі жінок у постменопаузі, які отримували різні

дозы E4 (2, 10, 20 або 40 мг) протягом 28 днів, показало дозозалежне зниження концентрації ліпопротеїнів низької щільності та збільшення ліпопротеїнів високої щільності за відсутності зміни рівня тригліцеридів [10].

• Естетрол чинить нейтральний вплив на індекс маси тіла, метаболічну та гемостатичну системи (прогнозується низький ризик тромбозів).

• Естетрол (E4) без здатності підвищувати рівень глобулінів, що зв'язують статеві гормони, і кортикоїд-зв'язуючих білків [9]. Це важливо, тому що на фоні E4 не виникають стани, які пов'язані з дефіцитом кортизолу та андрогенів (наприклад, відсутнє зниження лібідо, немає підвищення ризиків астеничного і запального синдромів).

• Естетрол (E4) не має впливу на ангіотензин і C реактивний білок, що важливо для серцево-судинної системи (ангіотензин — фактор підвищення тиску і впливу на судини і серцевий м'яз). Естетрол — єдиний природний естроген без стимуляції затримки рідини.

Естетрол (E4) — перший природний естроген із селективною активністю в тканинах — NEST (NATIVE Estrogen with Selektive Tissue-activity). Англійське визначення «NATIVE» та «Selektive Tissue-activity» найбільш точно передає фармакологічну і клінічну унікальність естетролу (E4): «природний» і «селективна тканинна активність» [11].

Селективна активність естетролу (E4)

В організмі є такі основні рецептори, з якими зв'язується естроген: альфа-рецептори, що сприяють росту клітин, і бета-рецептори, які інгібують ріст клітин. Кожен тип естрогену зв'язується з цими рецепторами з різним ступенем спорідненості, що призводить або до проліферації клітин, або до їх інгібування. α -естрогенові рецептори поділяються на ядерні α -естрогенові рецептори та мембранні естрогенові рецептори. Різні органи, різні тканини мають різне співвідношення рецепторів.

На відміну від селективних модуляторів естрогенових рецепторів (SERM), новий перший естроген естетрол (E4) відкрив клас природних естрогенів із селективною активністю в тканинах (NEST) з унікальною подвійною роллю (рис. 5), а саме впливати на різні тканини організму не тільки через його агоністичну або антагоністичну активність на естрогенові рецептори, а й через різний вплив на мембранні і ядерні естрогенові рецептори. На відміну від SERM та інших естрогенів, естетрол (E4) активує ядерні α -естрогенові рецептори, але при цьому є антагоністом



мембранных естрогенових рецепторів [12–14] (рис. 6).

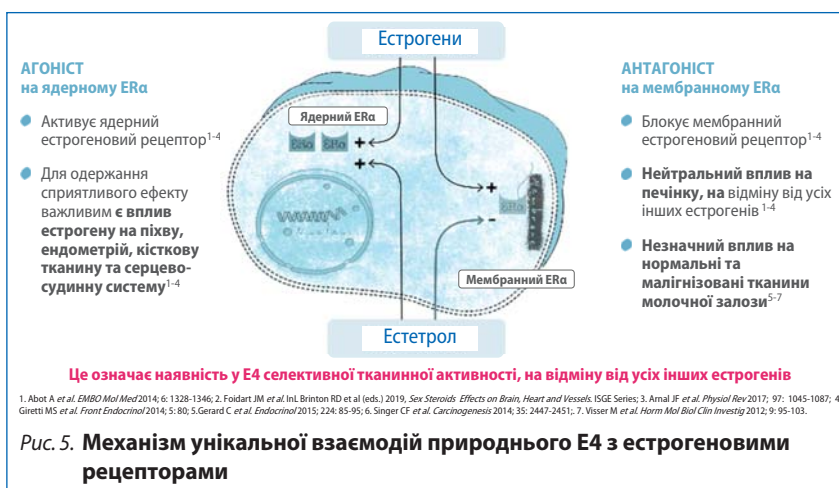
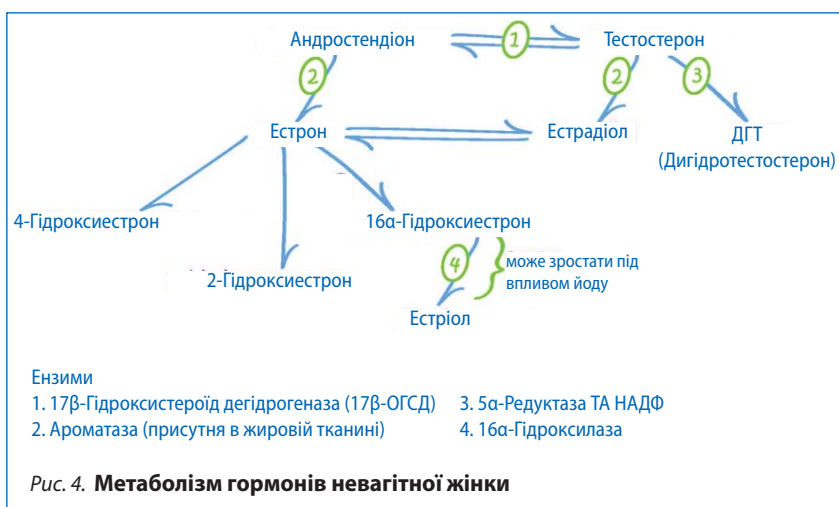
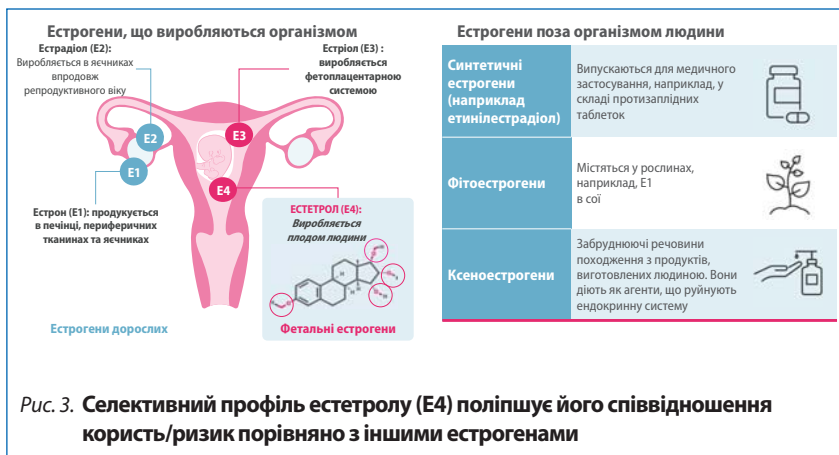
E4 поводиться як агоніст естрогену в усіх досліджених тканинах (на моделях щурів): у кістках, міометрії, ендометрії та головному мозку, а також він показав ефективність у пригніченні овуляції шляхом зниження концентрацій фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів у плазмі крові [7, 8, 15]. H. Coelingh Bennink et al. [4] повідомили про позитивний вплив E4 на кісткову тканину, висновок зроблено на основі вивчення таких показників: мінеральна щільність кістки, мінералізація тіл хребців LIII–LV, стійкість до біомеханічних ушкоджень, а також концентрація остеокальцину в сироватці крові.

E4 чинить нейропротекторну дію, а саме в дослідженнях в оваріоектомованих щурів, які отримували E4, експресія алопрегнанолону та β-ендорфіну в сироватці крові була збільшена, а також індуковані різні ділянки головного мозку, такі як лобова кора, гіпокамп і гіпофіз [15, 16]. Автори відзначили, що E4 має позитивний вплив на серцево-судинну систему за рахунок впливу на мембранні α-естрогенові рецептори ендотеліальних клітин судин, внаслідок посилення синтезу оксиду азоту і розширення судин [5].

Таким чином, Естетрол (E4) зв'язується з рецептором естрогену альфа і бета з низькою або помірною спорідненістю, віддаючи перевагу α-естрогеновим рецепторам. Тому E4 демонструє унікальний механізм дії за допомогою тканинно-селективної активності, проявляючи агоністичну активність естрогенових рецепторів піхви, матки та ендометрію, а також негативну естрогенну активність стосовно тканин молочної залози [Singer C. F. et al. 2014] (рис. 6).

Естетрол (E4) і молочна залоза — унікальні можливості

На пухлинну тканину молочної залози E4 діє як антагоніст естрогену в присутності E2, E4 зменшує проліферацію клітин раку молочної залози [17, 18]. Дана особливість надає можливості застосовувати E4 як селективні модулятори рецепторів естрогену, але E4 (NEST) має меншу кількість побічних ефектів, ніж тамоксифен

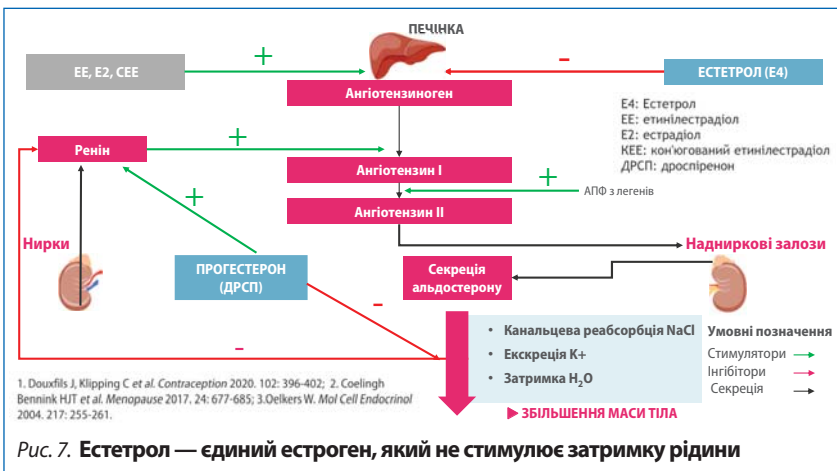


(припливи, нудота, гіпертонія, тромбоемболічні події, гіперплазія ендометрію) [19–21]. E4 діє як антагоніст естрогену на моделі ракових клітин молочної залози щурів, індукованих диметилбензантраценом, запобігає розвитку нових пухлин, а також стимулює регресію раніше існуючих [22, 23], хоча має слабку проліферативну активність на пухлинних клітинах MCF-7 молочної залози [20]. Дослідження, що стосуються вивчення впливу E4

на молочні залози, обмежені, але продовжуються і є перспективними особливо в онкології.

E4 та гемостаз

Гемостатичні параметри E4 вивчали *in vitro* та *in vivo*. У дослідженні *in vitro* на ендотеліальних клітинах пупкових вен людини вивчали вплив E4 на фібринолітичну систему, а також оцінювали



його вплив на здатність ендотеліальних клітин до міграції [24]. Експресія інгібітора активатора плазміногену 1, урокіназного активатора плазміногену і тканинного активатора плазміногену збільшувалася залежно від дози естетролу (Е4 виявився менш ефективним, ніж еквімолярні кількості Е2).

На фоні Е4 збільшена здатність ендотеліальних клітин до міграції, тому можна припустити, що Е4 може регулювати фібринолітичну білкову систему в ендотеліальних клітинах [24]. Вплив Е4 на процес тромбоутворення в артеріях і венах також вивчали на моделях мишей. Е4 збільшував час кровотечі з хвоста миші, знижував імовірність як артеріального, так і венозного тромбозу, а також гострої тромбоемболії. Е4 знижує адгезію тромбоцитів (*ex vivo*, в цільній крові в умовах артеріального потоку на колагеновій матриці).

Висновки

Естетрол (Е4) — інноваційний стероїдний гормон виключно ембріонального походження, на який покладаються ве-

ликі надії в гінекології (менопаузальна гормональна терапія, контрацепція, естрогени) та онкології. Е4 синтезується лише під час вагітності та потрапляє в материнський кровообіг через плаценту. Його концентрація в материнській плазмі людини збільшується під час гестації, досягаючи максимуму до кінця вагітності (≥ 1 нг/мл). Наразі фізіологічна функція Е4 під час вагітності невідома. Е4 має унікальні фармакологічні характеристики, які відрізняють його від інших естрогенів. Естетрол (Е4) належить до нової групи — природний естроген із селективною активністю в тканинах (NEST). Е4 може впливати на різні тканини організму через його агоністичну або антагоністичну дію на естрогенові рецептори. На відміну від SERM та інших естрогенів, Естетрол (Е4) активує ядерні α -естрогенові рецептори, але при цьому є антагоністом мембранних естрогенових рецепторів. Фармакологічні властивості Е4 роблять його корисним лікарським засобом для гормональної терапії та контрацепції. Окремий напрямок — це застосування Е4 в онкології. Щороку будуть з'являтися нові результати досліджень з вивчення різних

ефектів при тривалому застосуванні Е4 та Е4-вмісних препаратів. В останні роки на основі нових даних спостерігається відродження доклінічних та клінічних досліджень, спрямованих на вивчення потенціалу Е4 для терапевтичного застосування у жінок, оскільки вплив Е4 в значних кількостях на плід як чоловічої, так і жіночої статі демонструє високий профіль безпеки.

Література

- Diczfalusy E. Endocrine functions of the human fetoplacental unit. Fed Proc. 1964; 23: 791–798. Reimpreso en: Am J Obstet Gynecol. 2005; 193 (6): 2024; discussion 2025.
- Schwiers J, Eriksson G, Diczfalusy E. 15 α -hydroxylation: a new pathway of estrogen metabolism in the human fetus and newborn. Biochim Biophys Acta. 1965;100:313-6. DOI:10.1016/0304-4165(65)90464-2.
- Kundu N, Wachs M, Iverson GB, Petersen LP. Comparison of serum unconjugated estriol and estetrol in normal and complicated pregnancies. Obstet Gynecol. 1981;58(3):276-81.
- Coelingh Bennink F, Holinka CF, Visser M, Coelingh Bennink HJ. Maternal and fetal estetrol levels during pregnancy. Climacteric. 2008;11(1):69-72. DOI:10.1080/13697130802056321.
- Visser M, Coelingh Bennink HJ. Clinical applications for estetrol. J Steroid Biochem Mol Biol. 2009;114(1-2):85-9. DOI:10.1016/j.jsbmb.2008.12.013.
- Sepkovic DW, Bradlow HL. Estrogen hydroxylation: the good and the bad. Ann N Y Acad Sci. 2009;1155(1):57-67.
- Visser M, Holinka CF, Coelingh Bennink HJ. First human exposure to exogenous single-dose oral estetrol in early postmenopausal women. Climacteric. 2008;11(1):31-40. DOI:10.1080/13697130802056511.
- Visser M, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. Climacteric. 2008;11(1):64-8. DOI:10.1080/13697130802050340.
- Hammond GL, Hogeveen KN, Visser M, Coelingh Bennink HJ. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. Climacteric. 2008;11(1):41-6. DOI:10.1080/136971307018518149.
- Coelingh Bennink HJ, Verhoeven C, Zimmerman Y, et al. Pharmacokinetics of the fetal estrogen estetrol in a multiple-risingdose study in postmenopausal women. Climacteric. 2017;20(3):285-9. DOI:10.1080/13697137.2017.1291608.
- Foidart JM, Gaspard U, Pequeux C, et al. Sex Steroids' Effects on Brain, Heart and Vessels. Unique Vascular Benefits of Estetrol, a Native Fetal Estrogen with Specific Actions in Tissues (NEST). Springer: Cham, Switzerland, 2019; p 169-95.
- Abot A, Fontaine C, Buscato M, et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor α modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. EMBO Mol Med. 2014;6(10):1328-46. DOI:10.15252/emmm.201404112.



13. Valera MC, Noirrit-Esclassan E, Dupuis M, et al. Effect of estetrol, a selective nuclear estrogen receptor modulator, in mouse models of arterial and venous thrombosis. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;477:132-9. DOI:10.1016/j.mce.2018.06.010.
14. Benoit T, Valera MC, Fontaine C, et al. Estetrol, a Fetal Selective Estrogen Receptor Modulator, Acts on the Vagina of Mice through Nuclear Estrogen Receptor α Activation. *Am J Pathol.* 2017;187(11):2499-507. DOI:10.1016/j.ajpath.2017.07.013.
15. Pluchino N, Drakopoulos P, Casarosa E, et al. Effect of estetrol on Beta-Endorphin level in female rats. *Steroids.* 2015;95:104-10. DOI:10.1016/j.steroids.2015.01.003.
16. Pluchino N, Santoro AN, Casarosa E, et al. Effect of estetrol administration on brain and serum allopregnanolone in intact and ovariectomized rats. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;143:285-90. DOI:10.1016/j.jsbmb.2014.04.011.
17. Giretti MS, Montt Guevara MM, Cecchi E, et al. Effects of Estetrol on Migration and Invasion in T47-D Breast Cancer Cells through the Actin Cytoskeleton. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:80. DOI:10.3389/fendo.2014.00080.
18. Gérard C, Blacher S, Communal L, et al. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. *J Endocrinol.* 2015;224(1):85-95. DOI:10.1530/JOE-14-0549.
19. Schmidt M, Lenhard H, Hoenig A, et al. Tumor suppression, doselimiting toxicity and wellbeing with the fetal estrogen estetrol in patients with advanced breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(6):1833-42. DOI:10.1007/s00432-020-03472-8.
20. Jozan S, Kreitmann B, Bayard F. Different effects of oestradiol, oestriol, oestetrol and of oestrone on human breast cancer cells (MCF-7) in long term tissue culture. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1981;98(1):73-80. DOI:10.1530/acta.0.0980073.
21. Jozan S, Kreitmann B, Bayard F. Different effects of oestradiol, oestriol, oestetrol and of oestrone on human breast cancer cells (MCF-7) in long term tissue culture. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1981;98(1):73-80. DOI:10.1530/acta.0.0980073.
22. Coelingh Bennink HJT, Singer C, Simoncini T, et al. Estetrol, a pregnancy-specific human steroid, prevents and suppresses mammary tumor growth in a rat model. *Climacteric.* 2008;11(1):29. DOI:10.1080/13697130802040325.26.
23. Visser M, Kloosterboer HJ, Bennink HJ. Estetrol prevents and suppresses mammary tumors induced by DMBA in a rat model. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2012;9(1):95-103. DOI:10.1515/hmbci-2012-0015.
24. Montt-Guevara MM, Palla G, Spina S, et al. Regulatory effects of estetrol on the endothelial plasminogen pathway and endothelial cell migration. *Maturitas.* 2017;99:1-9. DOI:10.1016/j.maturitas.2017.02.005.

Надійшла: 20.10.2023

Відомості про автора

Світлана Іванівна Жук — д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика; Заслужений лікар України; Голова консультативно-експертної групи «Акушерство та гінекологія» розробників Державного формуляра лікарських засобів; Експерт МОЗ України за напрямом «Акушерська та гінекологічна допомога»; Експерт з акушерства та гінекології Головного бюро судово-медичної експертизи МОЗ України.

