

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-02>

Влияние кишечной микрофлоры на метаболизм эстрогенов и развитие дисгормональных гинекологических заболеваний

А. Сорокина, доктор медицинских наук
Клиника «IQ Health», Москва
E-mail: anna_sorokina77@mail.ru

Одной из ведущих причин дисгормональных гинекологических заболеваний (ДГЗ) является накопление в организме токсинов и тяжелых металлов, оказывающих гормоноподобное действие и приводящих к гиперэстрогении вследствие образования вредных метаболитов эстрогенов. В этих процессах непосредственное участие принимает микрофлора кишечника, а именно – ее дисбаланс с преобладанием грибковой и другой условно-патогенной микрофлоры. В связи с этим патогенетически обоснованным лечением ДГЗ следует считать коррекцию микрофлоры кишечника, снижение повышенной проницаемости его стенки и общую детоксикацию организма.

Ключевые слова: гастроэнтерология, акушерство и гинекология, кишечная микрофлора, метаболиты эстрогенов, гинекологические заболевания.

Для цитирования: Сорокина А. Влияние кишечной микрофлоры на метаболизм эстрогенов и развитие дисгормональных гинекологических заболеваний // Врач. – 2019; 30 (1): 9–15. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-02>

В последние десятилетия структура гинекологических заболеваний претерпела значительные изменения: на 1-е место вышли дисгормональные заболевания, такие как дисфункция яичников, эндометриоз, миома матки, кисты и опухоли яичников, полипы эндометрия, бесплодие, раннее истощение яичников и онкологическая патология. В то же время воспалительные процессы органов малого таза, вызванные истинными (!) инфекциями, передаваемыми половым путем, встречаются крайне редко ввиду повсеместного и частого применения антибиотиков. У данной ситуации есть не только плюсы, но и существенные минусы: хронический дисбактериоз в кишечнике (в том числе вызванный антибиотиками), способствующий разрастанию грибковой флоры и повышающий кишечную проницаемость (так называемый дырявый кишечник), приводит к массивному всасыванию в организм ксенобиотиков – токсичных соединений (пестициды, фталаты, бифенилы, тяжелые металлы и пр.), оказывающих гормоноподобное эстрогенное действие и вы-

зывающих перечисленные дисгормональные гинекологические заболевания (ДГЗ).

Ввиду этого представляются целесообразными профилактика и лечение данных видов патологии с воздействием на их причину, но никак не на следствие, как принято повсеместно — блокируя функцию яичников гормональными препаратами, что вызывает множество отрицательных побочных эффектов в организме и препятствует выраженному отсроченному клиническому эффекту и излечению.

Чтобы сложилось полное понимание механизмов развития ДГЗ, предлагаю вкратце разобрать основные этапы метаболизма эстрогенов.

После синтеза из холестерина в яичниках и жировой ткани эстрогены поступают в системный кровоток, где большая их часть связывается со специфическим транспортным глобулином (ГСПГ). Биологической активностью обладает только несвязанная форма гормона, на долю которой приходится около 10% общего его пула. После воздействия на клетку молекулы эстрогенов обычно разрушаются и выводятся из организма. Однако промежуточные продукты их метаболизма могут включаться в общий пул эстрогенов, оказывая существенное действие.

Как и все стероидные гормоны, эстрогены являются липофильными соединениями, поэтому могут элиминироваться из организма только после перевода их в водорастворимые формы при участии ряда ферментов I и II фаз детоксикации в печени. Принципиально важно то, что эти же ферменты задействованы в метаболизме различных нутриентов и детоксикации ксенобиотиков.

Процесс метаболизма эстрогенов в печени проходит в 2 этапа, соответствующих I и II фазам детоксикации.

В I фазе жирорастворимые эстрогены (эстрадиол и эстрон) под действием ферментов группы цитохрома P450 подвергаются трансформации с образованием промежуточных водорастворимых продуктов. В зависимости от того, какой из цитохромов P450 — 1A2, 3A4 или 1B1 — воздействует на субстрат, будут образовываться различные производные гидроксиэстрогенов — соответственно 2-, 16- или 4- гидроксиэстрогены. На этом этапе критически важно то, какой из путей трансформации будет доминировать, поскольку гидроксилированные производные эстрогенов обладают принципиально разной биологической активностью.

2-гидроксиэстрогены обладают невысоким (физиологичным) уровнем пролиферативного влияния на клетки эндометрия и молочной железы (МЖ) — примерно 50% активности эстрадиола. Поэтому путь 1A2 наиболее предпочтителен для женщины во все периоды жизни.

Под воздействием цитохрома 3A4 образуется 16-гидроксиэстрадиол (эстриол) с низкой активностью и значительно более активный **16-гидроксиэстрон**.

Проллиферативная активность последнего в 8 раз превышает активность эстрадиола! Важно учесть, что, несмотря на низкую активность, эстриол может окисляться в организме до 16-гидроксиэстрона. Высокая скорость образования этого метаболита в организме женщины вызывает состояние нефизиологичной гиперэстрогемии, несмотря на нормальную концентрацию эстрадиола в крови. Доминирование 16-гидроксиэстрона над 2-гидроксиэстрогенами ввиду более высокого стимулирующего воздействия первого значительно повышает риск развития ДГЗ, в том числе рака эндометрия и МЖ [1].

4-гидроксиэстрогены, несмотря на их относительно низкую эстрогенную активность (примерно 80% активности эстрадиола), могут повреждать ДНК, вызывая необратимые мутации. По этой причине указанные метаболиты также участвуют в развитии доброкачественных и злокачественных новообразований матки, МЖ и яичников. Это подтверждают исследования биоптатов МЖ, выполненные вне зоны поражения у пациенток, больных раком молочной железы (РМЖ). Установлено, что концентрация 4-гидроксиэстрогенов у таких пациенток в 3 раза превышает концентрацию этого метаболита в ткани МЖ в контрольной группе. Авторы работ предполагают, что 4-гидроксиэстрогены инициируют процессы неопластической трансформации ткани МЖ и могут быть предвестниками развития РМЖ [2, 3].

Далее, во **II фазе** детоксикации, как физиологичные 2-гидроксиэстрогены, так и канцерогенные 4-гидроксиэстрогены могут метаболизироваться по 2 направлениям. При высоком уровне оксидативного стресса (курение, чрезмерные физические нагрузки, хронический стресс, интоксикации и т.д.) гидроксиэстрогены метаболизируются по опасному пути: из них формируются агрессивные семиквиноны, которые, в свою очередь, преобразуются в 2,3- и 3,4-квиноны. Квиноны представляют собой высокоактивные молекулы, способные ковалентно связываться с ДНК, нарушая ее структуру. Благоприятный путь с образованием из обоих типов гидроксиэстрогенов абсолютно безобидных метоксиэстрогенов возможен только в случае отсутствия у женщины оксидативного стресса и нормального осуществления при этом процессов метилирования.

Метилирование — одна из наиболее распространенных, универсальных и важных биохимических реакций в организме, в результате которой к какому-либо субстрату, в том числе к эстрогенам, с помощью фермента катехол-О-метилтрансферазы (COMT) присоединяется метильная группа (-CH₃). Для полноценного метилирования обязательно наличие в организме в достаточном количестве доноров метильных группировок и кофакторов этой реакции: S-аденозилметионина (SAMe), витаминов B₆, B₁₂, фолиевой кислоты, бетаина (триметилглицина), причем ключевую роль играет фолиевая кислота. При этом

следует учитывать, что у 25% представителей европеоидной расы имеется полиморфизм гена фермента метилтетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR), переводящего фолиевую кислоту в ее метаболически активную форму — 5-метилтетрагидрофолат (5-MTHF). При наличии такой мутации даже в случае адекватного потребления фолиевой кислоты и других нутриентов процессы метилирования будут неизбежно страдать. На сегодняшний день подобные дефекты выявляют путем генетических анализов и определения уровня гомоцистеина, фолатов в крови и пр.

На следующем этапе, также в рамках II фазы детоксикации, метаболиты 2- и 4-гидроксиэстрогенов связываются с сульфатами, глутатионом или глюкуроновой кислотой в печени и с желчью выводятся через кишечник из организма. Нарушение этих процессов также опасно, поскольку увеличивает риск развития ДГЗ. Так, снижение в ткани эндометрия активности сульфотрансферазы (фермента, переносящего неорганические сульфаты к детоксицируемым соединениям) значительно увеличивает риск развития злокачественных новообразований. То же самое происходит и при повышении активности сульфатазы (фермента, который отщепляет сульфаты от детоксицированных эстрогенов). В обоих случаях увеличение рисков связано с повышением тканевой концентрации свободных эстрогенов [4]. Аналогичным образом нарушение процесса глюкуронизации в ткани МЖ играет ключевую роль в канцерогенезе [5].

Стоит отметить, что заболевания печени и желчного пузыря — гепатиты (в том числе лекарственные), жировой гепатоз, дискинезии желчевыводящих путей, желчнокаменная болезнь и пр. — также нарушают процессы детоксикации и экскреции метаболитов, что приводит к развитию ДГЗ.

Однако даже если эстрогены прошли все описанные стадии детоксикации по безопасному пути, их «метаболический путь» на этом не заканчивается. **Если у пациентки имеется дисбактериоз и (или) она потребляет недостаточное количество клетчатки (пищевых волокон), кишечная флора образует в повышенных количествах фермент β -глюкуронидазу, которая отщепляет глюкуроновую кислоту от детоксицированных эстрогенов. Эстрогены, оставшись без глюкуроновой кислоты, получают возможность свободно всасываться в кишечнике, тем самым увеличивая общий пул эстрогенов в организме (энтерогепатическая рециркуляция)!**

Что касается 16-гидроксиэстрогенов, то они не подвергаются дальнейшим метаболическим превращениям во II фазе детоксикации и непосредственно включаются в общий пул активных эстрогенов. По этой причине очень важно не допустить их формирования в I фазе детоксикации путем модуляции активности цитохромов.

Метаболизм женских половых гормонов представляет собой сложный процесс, и существует большое количество факторов, которые могут его нарушать.

Как и многие заболевания, нарушение метаболизма эстрогенов возникает при сочетании неблагоприятных факторов внешней среды и генетической предрасположенности. Из генетических факторов, повышающих вероятность нарушения метаболизма эстрогенов, в первую очередь имеют значение полиморфизмы генов, кодирующих ферменты I и II фаз детоксикации.

Среди неблагоприятных факторов внешней среды можно выделить следующие:

- **курение** снижает активность цитохрома P450 1A2, метаболизирующего эстрогены по пути 2-гидроксилирования (бензопирен, образующийся в результате курения, разрушается по этому же пути). Кроме того, курение провоцирует оксидативный стресс, что способствует превращению 2-гидрокси и 4-гидроксиэстрогенов в 2- и 4-семиквиноны и квиноны, оказывающие канцерогенное действие;
- **инсектициды**, которые могут поступать в организм с пищей или ингаляционно при их использовании в быту. Они подобно табачному дыму, блокируют активность фермента цитохрома P450 1A2 [6];
- **фталаты** — токсичные соединения, которые присутствуют практически во всех видах пластика, лакокрасочной продукции и т.д. Фталаты являются ксеноэстрогенами, поскольку способны связываться с рецепторами эстрогенов и активизировать их;
- **гормоны, содержащиеся в пищевых продуктах животного происхождения** (мясо, молочные продукты). В США в 70-е годы ежегодно для производства мяса использовалось 16 т гормонов. К сожалению, и в наши дни нельзя быть уверенным в отсутствии гормонального загрязнения пищевых продуктов этих групп;
- при **ожирении** количество эстрогенов возрастает за счет активации фермента ароматазы, которая в жировой ткани трансформирует андрогены в эстрогены;
- **заболевания желудочно-кишечного тракта** (повышение энтерогепатической рециркуляции);
- **стрессы**, которым сопутствуют активация свободнорадикальных окислительных реакций, повышение уровня кортизола в крови, что приводит к дефициту прогестерона (механизм «обкрадывания кортизолом прегненалона») и формированию относительной гиперэстрогении;
- **дефицит нутриентов**, в первую очередь — кофакторов детоксикации. Показано, что низкие уровни β -каротина (провитамина А), фолиевой кислоты, ликопена, селена увеличивают риск развития ДГЗ и дисплазий шейки матки [7–9];
- **малоподвижный образ жизни**; физические нагрузки, в первую очередь — аэробные, стимулируют 2-гидроксилирование и детоксикацию эстрогенов.

Множество факторов могут влиять как на синтез эстрогенов и активность их рецепторов, так и на пути их детоксикации. Целенаправленная модификация рациона и дополнительный прием определенных нутриентов способны благотворно влиять на баланс эстрогенов, предотвращая тем самым развитие эстрогензависимых заболеваний у женщин. Более того, данная тактика оправдана и в случае использования менопаузальной гормональной терапии, поскольку может посредством коррекции метаболизма экзогенных эстрогенов снижать риск ее побочных эффектов и осложнений.

Рассмотрим конкретные пути влияния на метаболизм эстрогенов, что поможет выбрать оптимальную схему профилактики и лечения ДГЗ.

1. Углеводы/белки/жиры. Гиперинсулинемия и другие обменные нарушения при метаболическом синдроме значительно влияют на обмен половых стероидов, в том числе на их детоксикацию.

Для поддержания достаточного уровня 2-го ключевого соединения II фазы детоксикации – глюкуроновой кислоты – необходима глюкоза. По этой причине инсулинорезистентность при метаболическом синдроме, сопровождающаяся снижением концентрации внутриклеточной глюкозы в инсулинзависимых тканях (в том числе в печени), всегда приводит к нарушениям детоксикации. Учитывая это, в рационе должны доминировать сложные углеводы в составе овощей и цельнозерновых продуктов, так как они не вызывают нефизиологичной постпрандиальной гипергликемии и рефлекторной гиперинсулинемии. Легкие углеводы в идеале должны быть вообще исключены [10].

Из нутриентов улучшению чувствительности к инсулину способствуют органические соединения хрома, липоевая кислота, магний, таурин, омега-3 жирные кислоты и др.

Тип и количество пищевых жиров также могут играть существенную роль в регуляции баланса эстрогенов в организме. Например, диета с высоким содержанием насыщенных животных жиров может способствовать преобладанию 16-гидроксилирования над 2-гидроксилированием [11]. Жирные кислоты класса омега-3, такие как эйкозапентаеновая (EPA), напротив, усиливают 2- и уменьшают 16-гидроксилирование эстрогенов [12].

Важным условием нормального функционирования процессов метилирования в организме является потребление достаточного количества белка. Это связано с тем, что универсальным донором метильных группировок в организме является S-AdoMet, который, в свою очередь, образуется из аминокислоты метионина, потребляемой в основном с животным белком. Помимо этого, недостаток белка в пище может привести к уменьшению общей активности цитохромов P450, включая и 1A2, осуществляющего гидроксилирование [13].

2. Пищевые волокна (клетчатка). Нерастворимая пищевая клетчатка, особенно с высоким содержанием лигнанов (из семени льна и отрубей злаков или бобов), способна влиять на энтерогепатическую рециркуляцию эстрогенов 2 путями. Во-первых, за счет пребиотического действия клетчатка может восстанавливать нормофлору кишечника, снижая таким образом активность кишечной β -глюкуронидазы, что, в свою очередь, ведет к уменьшению деконъюгирования эстрогенов и их реабсорбции. Во-вторых, в кишечнике клетчатка может сорбировать и выводить с калом неконъюгированные (деконъюгированные β -глюкуронидазой) эстрогены [14, 15]. Потребление пищевой клетчатки способствует также повышению концентрации ГСПГ в крови [16].

3. Пробиотики. На фоне дефицита бифидо- и лактобактерий в кишечнике происходит активный рост условно-патогенной флоры (фирмикутных и протеобактерий, клостридий и грибов), которые производят много токсичных веществ и разрушают межклеточные контакты энтероцитов, повышая кишечную проницаемость [17]. Пассажи бактериальных токсинов из просвета кишечника во внутреннюю среду организма вызывает воспаление в яичниках, что приводит к нарушению продукции прогестерона и дефициту лютеиновой фазы [18].

Глютен и высокое потребление жирной пищи снижают также количество бокаловидных клеток в кишечнике и продукцию слизи, что приводит к повышению проницаемости стенки кишки. В то же время бифидобактерии способны защищать слизистую кишечника от негативного влияния глютена [19].

Синдром повышенной кишечной проницаемости является ранним биологическим изменением, предшествующим манифестации аутоиммунных заболеваний; проникающие в организм бактерии, токсины, тяжелые металлы и пр. стимулируют выработку аутоантител и сам аутоиммунный процесс.

Молекулярная схожесть – это механизм, благодаря которому микробы индуцируют аутоиммунные процессы. Так, установлено, что антигены иерсиний напоминают рецепторы в ткани щитовидной железы – возникает аутоиммунный тиреоидит; протей вызывает ревматоидный артрит, клебсиелла – болезнь Бехтерева и пр. [20, 21].

Классическая парадигма патогенеза аутоиммунного заболевания (в том числе эндометриоза, хронического эндометрита и пр.) включала в себя специфические генетические маркеры и воздействие инициирующего фактора внешней среды; теперь она дополняется 3-м элементом – утратой кишечником барьерной функции.

В то же время аутоиммунный процесс может быть остановлен, если взаимодействие между генами и инициирующими факторами внешней среды будет прекращено путем восстановления кишечного барьера.

По данным ряда исследований, восстановление нормальной микрофлоры в кишечнике за счет *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* приводит к повышению барьерной функции слизистой оболочки кишечника, уменьшению кишечной проницаемости и снижению уровня циркулирующих эндотоксинов. Бифидобактерии повышают чувствительность клеток к глюкозе, преодолевая тем самым инсулинорезистентность, а также снижают выработку провоспалительных медиаторов [22]. Этим требованиям отвечает препарат Лактобаланс (Unipharm).

4. Фитоэстрогены. Говоря о влиянии изофлавоноидов и лигнанов на метаболизм эстрогенов с учетом изложенного, акцент следует сделать на следующих механизмах: повышение концентрации ГСПГ, снижение активности ароматазы [23] и смещение гидроксилирования с 16-пути ко 2-пути [24, 25]. Терапевтическая доза соевых изофлавонов должна составлять 90–180 мг в день в течение нескольких месяцев. Терапию прекращают или переводят пациентку на поддерживающую дозу 45–90 мг только после достижения нормальных значений уровней эстрогенов и их метаболитов и при условии клинической регрессии заболеваний.

5. Магний. Магний – необходимый кофактор фермента СОМТ, поэтому он оптимизирует метилирование и экскрецию катехолэстрогенов [26]. Магний способствует также детоксикации эстрогенов путем прямого повышения активности глюкуронилтрансферазы – фермента, вовлеченного в процесс глюкуронизации в печени. Эффективная доза магния должна составлять не менее 400 мг/сут.

6. Индол-3-карбинол (I-3-C). I-3-C – фитонутриент, который содержится в крестоцветных овощах типа брокколи, брюссельской и белокочанной капусты, а также в листовой зелени типа кресс-салата и рукколы. I-3-C является избирательным и очень мощным индуктором цитохрома P450 1A2, осуществляющего 2-гидроксилирование эстрогенов [27, 28] и, что еще более важно, I-3-C одновременно снижает активность цитохрома 1B1, который катализирует 4-гидроксилирование эстрогенов, снижая тем самым канцерогенное образование 4-ОН.

Продукт метаболизма I-3-C в организме может выступать в качестве лиганда к рецепторам эстрогенов и демонстрировать SEMR-эффект в отношении эстрогензависимых тканей

[29]. Другие механизмы воздействия I-3-C: улучшение детоксикации ксеноэстрогенов путем индукции ферментов II фазы (не менее 10!); модулирование регуляции клеточного цикла (включая стимуляцию апоптоза); предотвращение адгезии, миграции и инвазии раковых клеток; повышение чувствительности клеток эндометрия к прогестерону [30–32].

Доза I-3-C должна составлять 300–450 мг/сут. Длительность лечения – не менее 3 мес. Восстановление нормальной концентрации 2-гидроксиэстрогенов и соотношения 2-гидрокси- и 16-гидроксиэстрогенов по данным анализа мочи является основанием для временного прекращения терапии или перевода на поддерживающую дозу.

7. Витамины группы В. Витамины группы В, такие как В₆, В₁₂ и фолиевая кислота, действуют в качестве важных кофакторов для ферментов, участвующих в конъюгировании и метилировании эстрогенов. Поэтому дефицит витаминов группы В может нарушать детоксикацию эстрогенов и приводить к повышению

ЯПОНСКИЙ ПОДХОД К МИКРОФЛОРЕ

МУЛЬТИПРОБИОТИК

ЛАКТОБАЛАНС®
Lactobalance®

3 миллиарда микроорганизмов в 1 капсуле

9 штаммов живых лиофилизированных бифидо- и лактобактерий, идентичных человеческой микрофлоре

Высокая способность штаммов к адгезии и колонизации*

90 лет опыта компании производителя штаммов в исследовании и разработке пробиотиков*

150 исследований пробиотических микроорганизмов компании производителя штаммов

UNIPHARM

№ RU.7.981.1.003E.006291.05. REG.000046

1. Honma N. 1986. Part I. Biological Significance. New Medicines and Clinics. 35(12):2687'95; 2. Материалы компании Wakunaga.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

уровня их вредных метаболитов. Как говорилось выше, фолиевая кислота в виде своей активной формы — 5-MTHF — необходимый кофактор метилирования катехолэстрогенов, которое уменьшает их превращение в канцерогенные квиноны [33].

Витамин B_6 способен влиять на активность эстрогенов, снижая клеточный ответ на активацию их рецепторов [34, 35].

Эффективные терапевтические суточные дозы витаминов группы В: фолиевая кислота — 400–1000 мг (лучше — в форме 5-MTHF); витамин B_6 — 10–40 мг; витамин B_2 — 15–30 мг; витамин B_{12} — 250–500 мкг.

8. Другие полезные нутриенты. Существует множество других натуральных веществ и нутриентов из различных растительных источников, способствующих поддержанию нормального метаболизма эстрогенов и женского здоровья в целом.

Нарингенин — флавоноид, содержащийся в грейпфрутах, является мощным ингибитором активности цитохрома P450 3A4, ответственного за образование 16-гидроксиметаболитов. По данным некоторых исследований, 1 стакан свежевыжатого грейпфрутового сока снижает активность цитохрома P450 3A4 на 30% в течение 12 ч. Помимо этого, нарингенин, как и ресвератрол, содержащийся в красном винограде, влияет на передачу сигналов эстрогенов благодаря прямому и непрямому блокирующему действию на α -рецепторы эстрогенов [36].

Интересная субстанция **N-ацетилцистеин (НАС)** — серосодержащая аминокислота, известная большинству практикующих врачей как муколитик. Вместе с тем не менее значим антиоксидантный и антиоксидантический эффект этого производного цистеина. НАС критически важен для синтеза глутатиона — 1-го из 3 ключевых субстратов II фазы детоксикации. Назначение НАС приводит к существенному возрастанию концентрации восстановленного глутатиона в тканях и ускорению протекания конъюгирующих реакций с глутатионом [37].

Силимарин — активный полифенол из расторопши — также стимулирует эндогенный синтез глутатиона, вследствие чего, в том числе, оказывает гепатопротекторное действие [38].

Куркумин — активная полифенольная субстанция корня куркумы, относящегося к семейству имбиря и используемого в качестве приправы, в том числе в числе прочих — в составе карри. Куркумин повышает уровень глутатиона в печени и индуцирует глутатион-S-трансферазу (GST) и глюкуронилтрансферазу, которые важны для II фазы детоксикации квинонов, образующихся при окислении катехолэстрогенов [39, 40]. Кроме того, куркумин — мощный антиоксидант и обладает целым рядом иных молекулярных онкопротекторных механизмов.

Подводя итог сказанному, можно дать следующие рекомендации:

- потреблять ежедневно большое количество клетчатки (около 50 г);
- ежедневно выпивать около 2 л чистой воды (перед приемом пищи);
- потреблять пищу, богатую антиоксидантами;
- антибиотики следует принимать только в критических и жизненно необходимых ситуациях!
- избегать потребления глютена, рафинированного сахара, жирной пищи, продуктов с консервантами и прошедших промышленную обработку;
- курсами 1–2 раза в год принимать витамины и нутриенты, модулирующие I и II фазы детоксикации;
- регулярно потеть (баня, спорт и пр.) для выведения токсичных субстанций из организма;
- проводить курсы детокса (в том числе — лечебного голодания) для выведения жирорастворимых токсинов из депо в организме;
- стимулировать отхождение желчи (особенно при дискинезиях желчевыводящих путей);
- избегать хронического стресса (засыпать до 23.00!, принимать седативные препараты, не злоупотреблять кофе);
- регулярно заселять кишечник дружественной микрофлорой; для этого 2–3 раза в год принимать препараты, которые содержат кишечную флору (Лактобаланс, Unipharm), а также потреблять свежеприготовленные в домашних условиях кисломолочные продукты.

Конфликт интересов не заявлен.

Литература/Reference

1. Muti P., Bradlow H. et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 16 α hydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women // *Epidemiology*. — 2000; 11 (6): 635–40.
2. Rogan E, Badawi A. et al. Relative imbalances in estrogen metabolism and conjugation in breast tissue of women with carcinoma: potential biomarkers of susceptibility to cancer // *Carcinogenesis (England)*. — 2003; 24 (4): 697–702.
3. Liehr J., Ricci M. 4-Hydroxylation of estrogens as marker of human mammary tumors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1996; 93 (8): 3294–6.
4. Utsunomiya H., Ito K. et al. Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in human endometrial carcinoma // *Clin. Cancer Res.* — 2004; 10 (17): 5850–6.
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): 246–54.
6. Bradlow H., Davis D. et al. Effects of pesticides on the ratio of 16/2-hydroxyestrone: a biologic marker of breast cancer risk // *Environ Health Perspect.* — 1995; 103 (suppl. 7): 147–50.
7. Toba T., Shidoji Y. et al. Growth suppression and induction of heatshock protein-70 by 9-cis beta-carotene in cervical dysplasiaderived cells // *Life Sci. (England)*. — 1997; 61 (8): 839–45.
8. Nagata C., Shimizu H. et al. Serum carotenoids and vitamins and risk of cervical dysplasia from a case-control study in Japan // *Br. J. Cancer (Scotland)*. — 1999; 81 (7): 1234–7.
9. Lou H., Wu R., Fu Y. Relation between selenium and cancer of uterine cervix // *Zhonghua Zhong Liu Za.* — 1995; 17 (2): 112–4.
10. Kaaks R. Nutrition, hormones, and breast cancer: Is insulin the missing link? // *Cancer Causes Control.* — 1996; 7: 605–25.

11. Musey P., Collins D., Bradlow H. et al. Effect of diet on oxidation of 17 β -estradiol in vivo // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1987; 65 (4): 792–5.
12. Bradlow H., Davis D., Lin G. et al. Effects of pesticides on the ratio of 16 α /2-hydroxyestrone: a biological marker of breast cancer risk // *Environ Health Perspect.* – 1995; 103 (Suppl. 7): 147–50.
13. Ioannides C. Effect of diet and nutrition on the expression of cytochromes P450 // *Xenobiotica.* – 1999; 29 (2): 109–54.
14. Shultz T., Howie B. In vitro binding of steroid hormone by natural and purified fibers // *Nutr. Cancer.* – 1986; 8 (2): 141–7.
15. Adlercreutz H. Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1990; 50 (S201): 3–23.
16. Adlercreutz H., Hockerstedt K., Bannwart C. et al. Effect of dietary components, including lignans and phytoestrogens, on enterohepatic circulation and liver metabolites of estrogens and in sex hormones binding globulin (SHBG) // *J. Steroid Biochem.* – 1987; 27 (4–6): 1135–44.
17. Turnbaugh P., Backhed F. et al. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome // *Cell Host Microbe.* – 2008; 3: 213–23.
18. Tremellen K., Syedi N. et al. Metabolic endotoxaemia – a potential novel link between ovarian inflammation and impaired progesterone production // *Gynecol. Endocrinol.* – 2015; 31 (4): 309–12. DOI: 10.3109/09513590.2014.994602.
19. Hildebrandt M., Hoffmann C. et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity // *Gastroenterology.* – 2009; 137: 1716–24.
20. Tomer Y. et al. Infection, Thyroid disease and autoimmunity // *Endocr. Rev.* – 1993; 14 (1): 107–20.
21. Petru G., Stünzner D., Lind P. et al. Antibodies to *Yersinia enterocolitica* in immunogenic thyroid disease // *Acta Med. Austriaca.* – 1987; 14 (1): 11–4.
22. Kadooka Y., Sato M. et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2010; 64: 636–43.
23. Wang C., Makela T. et al. Lignans and flavonoids inhibit aromatase enzyme in human preadipocytes // *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* – 1994; 50: 205–12.
24. Xu X., Duncan A. et al. Effect of soy isoflavones on estrogen and phytoestrogen metabolism in premenopausal women // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 1998; 7 (12): 1101–8.
25. Xu X., Duncan A. et al. Soy consumption alters endogenous estrogen metabolism in postmenopausal women // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2000; 9 (8): 781–6.
26. Bolton J., Pisha E. et al. Role of quinoids in estrogen carcinogenesis // *Chem. Res. Toxicol.* – 1998; 11: 1113–27.
27. Michnovicz J., Adlercreutz H. Changes in levels of urinary estrogen metabolites after oral indole-3-carbinol treatment in humans // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1997; 89 (10): 718–23.
28. Tiwari R., Guo L., Bradlow H. et al. Selective responsiveness of human breast cancer cells to indole-3-carbinol, a chemopreventive agent // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1994; 86 (2): 126–31.
29. Riby J., Feng C. et al. The major cyclic trimeric product of indole-3-carbinol is a strong agonist of the estrogen receptor signaling pathway // *Biochemistry (United States).* – 2000; 39 (5): 910–8.
30. Bradlow H., Sepkovic D. et al. Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as antitumor agent // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1999; 889: 204–13.
31. Meng Q., Qi M. et al. Suppression of breast cancer invasion and migration by indole-3-carbinol: associated with up-regulation of BRCA1 and E-cadherin/catenin complexes // *J. Mol. Med.* – 2000; 78 (3): 155–65.
32. Riby J., Chang G. et al. Ligand-independent activation of estrogen receptor function by 3-diindolylmethane in human breast cancer cells // *Biochem. Pharmacol.* – 2000; 60 (2): 167–77.
33. Butterworth M., Lau S., Monks T. 17 β -estradiol metabolism by hamster hepatic microsomes. Implications for the catechol-O-methyl transferase-mediated detoxication of catechol estrogens // *Drug Metab. Dispos.* – 1996; 24 (5): 588–94.
34. Tully D., Allgood V., Cidowski J. Modulation of steroid receptor-mediated gene expression by vitamin B6 // *FASEB J.* – 1994; 8 (3): 343–9.
35. Bender D. Novel function of vitamin B6 // *Proceedings Nutr. Soc.* – 1994; 53: 625–30.
36. Yoon K., Pellaroni L. et al. Differential activation of wild-type and variant forms of estrogen receptor α by synthetic and natural estrogenic compounds using a promoter containing three estrogen-responsive elements // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2001; 78: 25–32.
37. DeFlora S., Benciceli C., Camoirano A. et al. In vivo effects of N-acetylcysteine on glutathione metabolism and on biotransformation of carcinogen and/or mutagenic compounds // *Carcinogenesis.* – 1985; 6: 1735–45.
38. Wellington K., Jarvis B. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders // *BioDrugs.* – 2001; 15 (7): 465–89.
39. Verma S., Goldin B., Lin P. The inhibition of the estrogenic effects of pesticides and environmental chemicals by curcumin and isoflavonoids // *Environ Health Perspect.* – 1998; 106 (12): 807–12.
40. Goud V., Polasa K., Krishnaswamy K. Effect of turmeric on xenobiotic metabolizing enzymes // *Plant Foods Hum. Nutr.* – 1993; 44 (1): 87–92.

THE EFFECT OF THE INTESTINAL MICROFLORA ON THE METABOLISM OF ESTROGENS AND THE DEVELOPMENT OF DYSHORMONAL GYNECOLOGICAL DISEASES

A. Sorokina, MD
Clinic «IQ Health», Moscow

One of the leading causes of dysghormonal gynecological diseases (DGDs) is the body's accumulation of toxins and heavy metals that have a hormone-like effect and lead to hyperestrogenism due to the formation of harmful estrogen metabolites. The intestinal microflora, namely its imbalance with the predominance of fungal and other opportunistic microflora, are directly involved in these processes. In this connection, correction of the microflora in the intestine, a reduction in its wall hyperpermeability, and the body's general detoxification should be considered as a pathogenetically justified treatment for DGDs.

Key words: gastroenterology, obstetrics and gynecology, intestinal microflora, estrogen metabolites, gynecological diseases.

For citation: Sorokina A. The effect of the intestinal microflora on the metabolism of estrogens and the development of dysghormonal gynecological diseases // *Vrach.* – 2019; 30 (1): 9–15. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-02>