

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СЕЛЕКТИВНЫХ МОДУЛЯТОРАХ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНОВ

© Л.С. Полянских¹, М.А. Петросян¹, С.Н. Морозкина², Е.В. Базиян¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

² ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики», Санкт-Петербург

Для цитирования: Полянских Л.С., Петросян М.А., Морозкина С.Н., Базиян Е.В. Современные представления о селективных модуляторах рецепторов эстрогенов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 6. – С. 99–106. <https://doi.org/10.17816/JOWD68699-106>

Поступила: 01.11.2019

Одобрена: 29.11.2019

Принята: 12.12.2019

- Существует большое разнообразие селективных модуляторов рецепторов эстрогенов разных классов соединений, которые активно применяют для лечения гормонозависимого рака молочной железы, климактерических состояний, синдрома поликистозных яичников, стимуляции овуляции, профилактики и лечения постменопаузального остеопороза. Несмотря на это, использование селективных модуляторов рецепторов эстрогенов сопряжено с рядом серьезных побочных эффектов, таких как тромбозоэмболические расстройства, рак матки и рак эндометрия. Из селективных модуляторов рецепторов эстрогенов, применяющихся в клинической практике, стоит отметить ралоксифен (профилактика и лечение постменопаузального остеопороза и переломов позвонков), тамоксифен (лечение рака молочной железы), торемифен (лечение метастатического рака молочной железы у женщин в постменопаузе), лазофоксифен (лечение остеопороза), базедоксифен (лечение и профилактика постменопаузального остеопороза), кломифен (лечение ановуляторного бесплодия), оспемифен (лечение умеренной и тяжелой диспареунии, связанной с постменопаузальным синдромом). В настоящее время идет поиск эффективного и безопасного селективного модулятора рецепторов эстрогенов для терапии эндометриоза.
- **Ключевые слова:** селективные модуляторы рецепторов эстрогенов; рак молочной железы; климактерические состояния; синдром поликистозных яичников; постменопаузальный остеопороз.

CURRENT UNDERSTANDING OF SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS

© L.S. Polyanskikh¹, M.A. Petrosyan¹, S.N. Morozkina², E.V. Baziyan¹

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, Saint Petersburg, Russia

For citation: Polyanskikh LS, Petrosyan MA, Morozkina SN, Baziyan EV. Current understanding of selective estrogen receptor modulators. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(6):99-106. <https://doi.org/10.17816/JOWD68699-106>

Received: November 1, 2019

Revised: November 29, 2019

Accepted: December 12, 2019

- Despite the variety of selective estrogen receptor modulators of different classes of compounds and their active use for the treatment of hormone-dependent breast cancer, climacteric conditions, and polycystic ovary syndrome, as well as for ovulation stimulation and for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis and vertebral fractures, there are a number of serious side effects, such as thromboembolic disorders, uterine cancer and endometrial cancer. Among the selective estrogen receptor modulators used in clinical practice, it is worth noting: Raloxifene, for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis and vertebral fractures; Tamoxifen, for the treatment of breast cancer; Toremifene, for the treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women; Lasofoxifene, for the treatment of osteoporosis; Bazedoxifene, for the treatment and prevention of postmenopausal osteoporosis; Clomiphene, for the treatment of anovulatory infertility; Ospemifene, for the treatment of moderate to severe dyspareunia associated with postmenopausal syndrome. An ongoing search for an effective and safe selective estrogen receptor modulator for the treatment of endometriosis is currently underway.
- **Keywords:** selective estrogen receptor modulators; breast cancer; climacteric conditions; polycystic ovary syndrome; postmenopausal osteoporosis.

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМРЭ) представляют собой соединения, оказывающие избирательное как эстроген-агонистическое, так и эстроген-антагонистическое воздействие на различные органы и ткани. Эти вещества по химическому строению не относятся к эстрогенам. Однако благодаря особенностям структуры они способны взаимодействовать с рецепторами эстрогеновых рецепторов интенсивно изучались в течение последних десятилетий и используются для лечения различных состояний, связанных со здоровьем женщин в постменопаузе, включая онкологические заболевания и остеопороз [2, 3]. В настоящее время активно исследуются клинические возможности применения СМРЭ для лечения широкого спектра заболеваний, включая эндометриоз, а также с целью контрацепции.

По химической структуре современные СМРЭ делят на несколько классов:

- производные бензотиофена (ралоксифен, арзоксифен);
- производные трифинилэтилена (кломифен, тамоксифен, торемифен, оспемифен);
- производные бензопиранов (ормелоксифен, СНF4056);
- производные тетрагидронафтилена (лазофоксифен, нафоксидин);
- другие (левормелоксифен).

Тамоксифен применяют более 45 лет. Его основные метаболиты оказывают как эстрогенные, так и антиэстрогенные эффекты. Так, тамоксифен и его активный метаболит 4-гидрокситамоксифен обладает связывающей активностью к РЭ, сравнимую с 17бета-эстрадиолом [4]. Ранее тамоксифен рассматривали как неудачный контрацептив, в настоящее время используют для лечения всех стадий гормонозависимого рака молочной железы (РМЖ), химиопрофилактики у женщин с высоким риском развития РМЖ, тамоксифен также благотворно влияет на минеральную плотность кости и липиды сыворотки у женщин в постменопаузе.

Ралоксифен в настоящее время является единственным одобренным на международном уровне СМРЭ для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза и переломов позвонков.

Несмотря на множество преимуществ, СМРЭ связаны с рядом серьезных побочных эффектов, таких как тромбозоэмболические расстройства и, в случае тамоксифена, рак матки. Эти побочные эффекты представляют собой

серьезную проблему, так как для предотвращения остеопороза или профилактики РМЖ необходима долгосрочная терапия [3]. Именно поэтому поиск «идеального» СМРЭ, который будет оказывать эстрогенное влияние на липиды сыворотки и костную ткань, при этом не будет воздействовать на матку и оказывать антиэстрогенные эффекты на ткани молочной железы, в настоящее время продолжается.

Осфемифен, лазофоксифен, базадоксифен и арзоксифен — новые препараты СМРЭ, характеризующиеся потенциально большей эффективностью, чем препараты предыдущего поколения. Они были разработаны для лечения и профилактики остеопороза. На моделях животных показано, что эти препараты обладают лучшим профилем безопасности в сравнении с традиционной заместительной гормональной терапией [5, 6].

Механизм действия селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов

Препараты, относящиеся к группе СМРЭ, блокируют эффекты эстрогена на гормонозависимые ткани.

Когда молекула СМРЭ связывается с ЭР, рецептор претерпевает конформационные изменения, приводящие к его гомодимеризации. Только гомодимеры могут связываться со специфическими участками ДНК, так называемыми эстроген-ответными элементами (EREs) ДНК, которые присутствуют в промоторах определенного набора генов-мишеней. Регуляция гена происходит, когда гомодимер ЭР образует транскрипционный комплекс на ДНК с взаимодействующими белками, известными как корегуляторы. Рекрутирование корегуляторов зависит от индуцированного лигандом изменения конформации ЭР и положения нескольких спиралей внутри ЭР, наиболее важной из которых является спираль 12 (H12). Эти корегуляторы могут либо активировать, либо деактивировать (в случае корепрессоров) транскрипционный комплекс ЭР, тем самым непосредственно влияя на экспрессию целевого гена ЭР [7].

Транскрипционная активность ЭР может играть решающую роль в развитии рака [8].

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов для лечения рака молочной железы

В настоящее время для первичной профилактики и лечения РМЖ применяют тамоксифен, ралоксифен, а также другие СМРЭ.

При эстрогензависимом РМЖ антипролиферативный эффект тамоксифена объясняется его антиэстрогенным действием. В результате торможения экспрессии регулируемых эстрогенами генов, кодирующих факторы роста и ангиогенеза, клеточный цикл блокируется на фазе G1, что способствует торможению пролиферации. Лечение тамоксифеном после операции снижает риск рецидивов и увеличивает выживаемость у женщин с I и II стадиями заболевания. Тамоксифен одинаково эффективно снижает частоту рецидивов и смертей женщин с пальпируемыми и непальпируемыми опухолями молочной железы. Тамоксифен наиболее эффективен у женщин с ЭР-положительными опухолями, а также снижает риск рака второй молочной железы. Снижение риска сопоставимо при ЭР-положительных и ЭР-отрицательных опухолях [9]. Главный побочный эффект, связанный с лечением тамоксифеном, — повышение риска рака эндометрия. На сегодняшний день тамоксифен одобрен в более чем 120 странах, включая Европу, Азию и США [10].

В исследовании MORE лечение ралоксифеном достоверно (на 72 %) снижало риск развития ЭР-положительного инвазивного РМЖ в период наблюдения продолжительностью 4 года [11]. В исследовании RUTH выявлено снижение частоты РМЖ на 33 % [12]. В исследовании STAR, включавшего 20 тыс. женщин, сравнивали эффективность тамоксифена и ралоксифена в профилактике инвазивного РМЖ. Частота этого заболевания по группам была сопоставима, однако у женщин, получавших ралоксифен, реже возникали серьезные побочные эффекты [13]. Ралоксифен зарегистрирован FDA (Food and Drug Administration) для химиопрофилактики РМЖ у женщин в постменопаузе. В отличие от тамоксифена, ралоксифен не влиял на эндометрий [12, 14].

Торемифен является хлорированным аналогом тамоксифена со сходными, хотя и не идентичными физиологическими эффектами, характеризуется эстрогенной активностью в эндометрии и цитотоксическими эффектами в культивируемых клеточных линиях. Торемифен одобрен во многих странах для лечения метастатического РМЖ у женщин в постменопаузе [15].

Лазофоксифен — производное нафталина, обладающее хорошей пероральной биодоступностью и более высоким *in vivo* потенциалом для лечения остеопороза, для которого в настоящее время он одобрен в Великобритании.

Лазофоксифен связывается с ЭР подобно эстрадиолу и вызывает конформационные изменения, такие как ралоксифен и тамоксифен, искажающие спираль H12, чтобы предотвратить вербовку коактиваторов [16]. Лазофоксифен снижает риск развития ЭР-положительного РМЖ [17]. Однако показано, что лечение лазофоксифеном в течение 5 лет ассоциировано с гипертрофией эндометрия [18].

Фульвестрант — «чистый» антиэстроген. Он уменьшает экспрессию рецепторов прогестерона и в дозе 50 мг эффективно блокирует действие эстрогенов на ЭР-положительные опухоли молочных желез у женщин с регулярным менструальным циклом. Эффективность фульвестранта в лечении гормонально-зависимого метастазирующего РМЖ у женщин в постменопаузе сопоставима с эффективностью ингибитора ароматазы анастрозола [19]. Эти данные послужили основанием для регистрации в США фульвестранта в качестве препарата первой линии для лечения эстроген- и прогестеронзависимого РМЖ. Таким образом, в настоящее время для применения в клинической практике зарегистрированы такие СМРЭ, как тамоксифен, ралоксифен, торемифен, лазофоксифен и фульвестрант.

Заслуживает особого внимания применение СМРЭ (антагонистов эстрогенов в молочной железе и эндометрии) в сочетании с эстрогенами для лечения РМЖ и эндометрия. На этот тканеспецифический эстрогеновый комплекс возлагают большие надежды.

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов для лечения эндометриоза

Данная группа препаратов характеризуется комбинированным действием агонистов/антагонистов с учетом специфики тканей в зависимости от очага поражения [20]. Как правило, они не блокируют РЭ в костной ткани, таким образом снижая риск остеопороза, ассоциирующийся с применением других лекарственных средств. Ралоксифен оказывает на эндометрий эффект, аналогичный эффекту антагонистов. Lindsay et al. приводят данные клинического исследования, проведенного Stratton et al., в котором приняли участие 93 пациентки предменопаузального возраста, получавших ралоксифен в качестве средства послеоперационной терапии [21]. Пациентки контрольной группы принимали плацебо. У пациенток, лечившихся ралоксифеном, рецидив болевого синдрома произошел быстрее, чем у пациенток, получавших плацебо.

Базедоксифен структурно отличается от других СМРЭ тем, что его основной связывающий домен состоит из 2-фенил-3-метиллиндола и содержит гексаметиленаминовое кольцо на конце боковой цепи [12]. Базедоксифен обладает высоким сродством как к ЭРа, так и к ЭРβ. По сравнению с ралоксифеном, базедоксифен имеет более низкое сродство к ЭРа [22]. Показано, что базедоксифен снижает экспрессию белка ЭРа за счет усиления деградации рецепторов и подавляет пролиферацию клеток РМЖ человека MCF-7 [23]. Базедоксифен одобрен в нескольких европейских странах, Израиле, Японии, на Тайване и в Корее для лечения постменопаузального остеопороза и одобрен в Мексике и Швейцарии для лечения и профилактики постменопаузального остеопороза.

В опытах на мышах было установлено, что при лечении базедоксифеном размеры эндометриоидных очагов существенно уменьшились, что может свидетельствовать о более высокой эффективности данной группы препаратов по сравнению с ралоксифеном. При лечении остеопороза у пациенток постменопаузального возраста некоторые клиницисты добавляют эстроген, чтобы уменьшить выраженность гипоестрогенных побочных эффектов, таких как приливы. Поскольку нескольких исследователей заинтересовал вопрос, не повлияет ли такая комбинированная терапия на развитие гиперплазии эндометрия, был проведен ряд экспериментальных исследований на мышах. В обзоре Lindsay et al. [21] ссылаются на результаты исследования, проведенного Naqvi et al. [24], которые изучали действие комбинированной терапии базедоксифеном и эстрогенами. Целью данного исследования было выявление потенциального риска развития гиперплазии эндометрия после такой терапии. Оказалось, что комбинированная терапия не является фактором развития гипертензивной энцефалопатии, однако позволяет добиться уменьшения размеров эндометриоидных очагов. Действительно, комбинация базедоксифена и конъюгированного лошадиного эстрогена в терапии эндометриоза у женщин постменопаузального возраста не вызывает ни пролиферации эндометрия, ни маточных кровотечений. Несмотря на неудачный опыт применения ралоксифена, базедоксифен может быть более перспективным СМРЭ, однако необходимы дальнейшие клинические исследования.

Ни один из СМРЭ не связан с повышенным риском развития РМЖ, и в большинстве случаев

они оказывают антипролиферативное действие в молочной железе [25, 26]. Многие из них одобрены для лечения или профилактики РМЖ. При этом некоторые СМРЭ, в частности тамоксифен, характеризуются эстрогенными агонистическими или частичными агонистическими эффектами в эндометрии, которые могут вызывать неблагоприятные события, такие как полипы матки, а также гиперплазия эндометрия и рак [27, 28]. Торемифен, ралоксифен, базедоксифен и оспемифен обеспечивают разумную безопасность эндометрия с низким риском развития рака эндометрия [29]. Будучи антагонистом ЭР и SERD (selective estrogen receptor downregulator), фульвестрант не стимулирует эндометрий [30].

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов для стимуляции овуляции

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов широко используют у женщин с нормонадотропной недостаточностью яичников. К ним относятся кломифен и тамоксифен. В течение последних десятилетий препаратом первой линии для лечения ановуляторного бесплодия является кломифен, сходный по структуре с диэтилстильбэстролом. Он состоит из рацемата двух различных стереоизомеров — энкломифена (E-изомер) и цукломифена (Z-изомер). Отмечен значительный антиэстрогенный эффект энкломифена, обуславливающего стимуляцию функции яичников кломифеном. После его перорального применения уровень энкломифена в крови быстро возрастает, а затем снижается в течение нескольких дней до уровней таких концентраций, которые находятся ниже порога выявления самыми чувствительными иммунологическими методами. Z-кломифен оказывает слабое эстрогенное действие, метаболизируется гораздо медленнее, в низких концентрациях выявляется в крови через месяц после его применения [31]. Изначально он был предназначен для контрацепции. Кроме того, его использовали у больных раком эндометрия в период подготовки к операции. Случайная находка послужила основанием для применения кломифена в качестве индуктора овуляции. В 1961 г. Greenblatt et al. [32] опубликовали первые данные о стимуляции овуляции с помощью кломифена, известного в те годы как MRL/41. Аналогами кломифена являются кломид, клостилбегит, серофен, выпускаемые различными фирмами-производителями. Кломифен характеризуется следующими положительными свойствами: таблетированной формой, относи-

тельно низкой стоимостью, простотой использования, отсутствием необходимости жесткого мониторинга индуцированного цикла, относительной безопасностью. Кломифен показал высокую эффективность у больных синдромом поликистозных яичников (СПЯ). Тем не менее известно, что значительная часть женщин с СПЯ резистентна к кломифену, причинами резистентности могут быть как недостаточное повышение уровня фолликулостимулирующего гормона, так и низкая чувствительность яичников к его действию [33]. Механизм действия кломифена не до конца изучен. Благодаря структурному сходству с эстрогенами кломифен связывается на более длительный период с РЭ, приводит к их блокированию и нарушает быстрое восстановление [34]. Конкурируя с эндогенными эстрогенами, он связывается с РЭ на всех уровнях репродуктивной системы и вне ее, то есть на уровне гипоталамуса, гипофиза, яичников, матки, влагалища, кожи, костей, молочных желез и в других тканях и органах. Биологический эффект проявляется в виде резкого падения уровня эстрогенов в крови, что усиливает секрецию гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамусом, который стимулирует секрецию гонадотропинов — лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов — гипофизом. Гонадотропины обеспечивают рост и созревание фолликулов в яичниках и синтез эстрогенов клетками гранулезы растущего фолликула. Предполагают [35], что кломифен увеличивает амплитуду, но не частоту секреции гонадотропин-рилизинг гормона в импульсном режиме у женщин с ановуляторным бесплодием при СПЯ, у которых изначально зарегистрирована аномально высокая частота секреции гонадотропин-рилизинг гормона. С ростом доминантного фолликула уровень эстрогенов в крови возрастает и достигает величин, соответствующих преовуляторным значениям, что приводит к овуляторному пику лютеинизирующего гормона по механизму положительной обратной связи и овуляции. Чрезмерная секреция лютеинизирующего гормона может способствовать атрезии или лютеинизации фолликулов. Длительная блокада РЭ на уровне центральной нервной системы может приводить к гиперсекреции гонадотропинов, множественной овуляции, наступлению многоплодной беременности и в некоторых случаях развитию синдрома гиперстимуляции яичников.

У тамоксифена также обнаружена способность стимулировать фолликулогенез, поэтому

тамоксифен используют в качестве индуктора овуляции. Только спустя десятилетия обнаружили благоприятное действие тамоксифена при РМЖ, что и послужило основанием для его применения при лечении этого заболевания. Несмотря на структурное сходство с кломифеном, тамоксифен в значительно меньшей степени неблагоприятно влияет на эндометрий и цервикальный канал. В ходе исследования [36] преимущества тамоксифена над кломифеном не подтвердились. Тамоксифен оказывает благоприятный эффект на липидный обмен, снижая уровень липопротеинов низкой плотности в крови, но в отличие от эстрогенов не вызывает повышения уровня липопротеинов высокой плотности. Кратковременное использование тамоксифена в качестве индуктора овуляции клинически значимо не воздействует на снижение минеральной плотности костной ткани. При лечении ановуляторного бесплодия частота индукции овуляции тамоксифеном составляет 57–95 %, частота наступления беременности — 10–20 %, что сопоставимо с результатами при использовании кломифена. Совместное применение тамоксифена и кломифена было более эффективным по сравнению с монотерапией кломифеном [37].

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов для лечения климактерических состояний

Постменопаузальный период у женщин характеризуется возрастными особенностями нейроэндокринной регуляции, создающими предпосылки для гиперпластических изменений в эндометрии [38]. В период менопаузы даже низкие дозы эстрогенов, синтезируемых в надпочечниках и метаболизируемых в периферических тканях, способствуют развитию относительной эстрогенизации эндометрия и при резком снижении прогестерона вызывают пролиферативные процессы с развитием гиперплазии и, в ряде случаев, неоплазии. Различия в спектре клинических проявлений и их выраженности в некоторой степени объясняют конституциональными особенностями плотности распределения РЭ в органах и тканях.

В клинической практике до сих пор отсутствует единое мнение по тактике ведения женщин, принимающих тамоксифен. Исследования показали, что среди женщин в постменопаузе с ЭР-позитивными вариантами опухоли применение тамоксифена позволяет статистически значимо увеличить безрецидивную выживаемость,

общую выживаемость, а также значительно уменьшить частоту возникновения контрлатерального РМЖ [39, 40]. Несмотря на антиэстрогенное действие на ткань молочной железы, тамоксифен оказывает слабое эстрогеноподобное действие на ряд тканей, прежде всего на эндометрий в постменопаузальном периоде [41, 42].

При применении тамоксифена отмечено увеличение частоты развития полипов, гиперплазии эндометрия, а в некоторых случаях — аденокарциномы эндометрия [40, 43], поэтому женщины, принимающие тамоксифен, должны находиться под постоянным наблюдением гинеколога. В исследовании MORE установлено, что ралоксифен в дозе 120 мг/день снижает риск развития когнитивных нарушений в постменопаузе на 33 % [44]. Ралоксифен применяют в лечении постменопаузального остеопороза, он обладает защитными свойствами в отношении молочной железы, но вызывает приливы, поэтому не может быть использован для лечения симптомов менопаузы.

Оспемифен представляет собой новое производное трифенилэтилена, структурно подобное тамоксифену, но без 2-(диметиламино)-этоксигруппы. Он оказывает эстрогенные эффекты в костной ткани, частичные ЭР-агонистические эффекты в тканях матки и влагалища, а также антипролиферативные эффекты в молочной железе [45]. Оспемифен доступен в США для лечения умеренной и тяжелой диспареунии, связанной с постменопаузальным синдромом. 20 ноября 2014 г. Комитет по лекарственным средствам для использования человеком рекомендовал одобрить применение оспемифена в Европейском союзе для лечения умеренного и тяжелого симптоматического постменопаузального синдрома у женщин в постменопаузе [46].

Фулвестрант эффективен при лечении резистентных к тамоксифену заболеваний и, в отличие от тамоксифена, не обладает свойствами агониста эстрогена. Ежемесячные внутримышечные инъекции фулвестранта столь же эффективны и так же хорошо переносятся, как и пероральный анастрозол при ежедневном приеме, в случае лечения женщин в постменопаузе. Фулвестрант обеспечивает эффективный и хорошо переносимый вариант лечения гормонально-положительного метастатического РМЖ у женщин в постменопаузе с прогрессированием заболевания после антиэстрогенной терапии [20].

Таким образом, поиск «идеального» СМРЭ — альтернативы заместительной гормональной

терапии у женщин в постменопаузе — при противопоказаниях для назначения эстрогенов продолжается. Такой препарат должен не только быть эффективным в лечении постменопаузального остеопороза и обладать защитными свойствами в отношении ткани молочной железы, но и оказывать благоприятные эффекты на сердечно-сосудистую и центральную нервную системы, успешно лечить климактерический синдром с минимумом побочных эффектов [47].

Заключение

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов широко применяют в качестве гормональной терапии для лечения рака молочной железы, климактерических состояний, синдрома поликистозных яичников, для стимуляции овуляции, профилактики и лечения постменопаузального остеопороза. Селективность их действия на рецепторы с различным профилем агонистического/антагонистического действия в эстрогензависимых тканях организма определяет перспективность их применения в качестве адъювантной терапии. До настоящего времени остаются не совсем ясными вопросы безопасности селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, поэтому необходимы дальнейшие наблюдательные исследования в этой области.

Литература

1. Сметник В.П. Медицина климактерия. — М., Ярославль: Литтерра, 2006. [Smetnik VP. Meditsina klimakteriya. Moscow, Yaroslavl': Litterra; 2006. (In Russ.)].
2. McDonnell DP. The Molecular Pharmacology of SERMs. *Trends Endocrinol Metab.* 1999;10(8):301-311. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(99\)00177-0](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(99)00177-0).
3. Maximov PY, Lee TM, Jordan VC. The discovery and development of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for clinical practice. *Curr Clin Pharmacol.* 2013;8(2):135-155. <https://doi.org/10.2174/1574884711308020006>.
4. Jordan VC, Collins MM, Rowsby L, Prestwich G. A monohydroxylated metabolite of tamoxifen with potent antioestrogenic activity. *J Endocrinol.* 1977;75(2):305-316. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0750305>.
5. Harper MJ, Walpole AL. A new derivative of triphenylethylene: effect on implantation and mode of action in rats. *J Reprod Fertil.* 1967;13(1):101-119. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0130101>.
6. Harper MJ, Walpole AL. Mode of action of I.C.I. 46,474 in preventing implantation in rats. *J Endocrinol.* 1967;37(1):83-92. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0370083>.
7. Hall JM, McDonnell DP. Coregulators in nuclear estrogen receptor action: from concept to therapeutic targeting. *Mol Interv.* 2005;5(6):343-357. <https://doi.org/10.1124/mi.5.6.7>.

8. Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S. Identification of estrogen-responsive genes based on the DNA binding properties of estrogen receptors using high-throughput sequencing technology. *Acta Pharmacol Sin.* 2015;36(1):24-31. <https://doi.org/10.1038/aps.2014.123>.
9. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 1998;351(9114):1451-1467. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)11423-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)11423-4).
10. Baber RJ, Panay N, Fenton A, Group IMSW. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109-150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
11. Быканова Н.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Перспективы применения селективного модулятора эстрогеновых рецепторов тамоксифена в нейроэндокринологии // Ожирение и метаболизм. – 2012. – Т. 9. – № 1. – С. 9–13. [Bykanova NS, Pigarova EA, Dzeranova LK. Prospects for the use of selective estrogen receptor modulator tamoxifen. *Obesity and metabolism.* 2012;9(1):9-13. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5049>.
12. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355(2):125-137. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062462>.
13. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006;295(23):2727-2741. <https://doi.org/10.1001/jama.295.23.joc60074>.
14. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat.* 2001;65(2):125-134. <https://doi.org/10.1023/a:1006478317173>.
15. Gershanovich M, Garin A, Baltina D, et al. A phase III comparison of two toremifene doses to tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. Eastern European Study Group. *Breast Cancer Res Treat.* 1997;45(3):251-262. <https://doi.org/10.1023/a:1005891506092>.
16. Vajdos FF, Hoth LR, Geoghegan KF, et al. The 2.0 Å crystal structure of the ERalpha ligand-binding domain complexed with lasofoxifene. *Protein Sci.* 2007;16(5):897-905. <https://doi.org/10.1110/ps.062729207>.
17. Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD, et al. Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65(7):447-448. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181e5f28b>.
18. Goldstein SR, Neven P, Cummings S, et al. Postmenopausal Evaluation and Risk Reduction With Lasofoxifene (PEARL) trial: 5-year gynecological outcomes. *Menopause.* 2011;18(1):17-22. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181e84bb4>.
19. McKeage K, Curran MP, Plosker GL. Fulvestrant: a review of its use in hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women with disease progression following antiestrogen therapy. *Drugs.* 2004;64(6):633-648. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464060-00009>.
20. Оразов М.Р. Дискутабельные вопросы эндометриоза // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 3. – С. 72–84. [Orazov MR. Debating points of endometriosis. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2016;(3):72-84. (In Russ.)]
21. Lindsay SF, Luciano DE, Luciano AA. Emerging therapy for endometriosis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2015;20(3):449-461. <https://doi.org/10.1517/14728214.2015.1051966>.
22. Komm BS, Kharode YP, Bodine PV, et al. Bazedoxifene acetate: a selective estrogen receptor modulator with improved selectivity. *Endocrinology.* 2005;146(9):3999-4008. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0030>.
23. Lewis-Wambi JS, Kim H, Curpan R, et al. The selective estrogen receptor modulator bazedoxifene inhibits hormone-independent breast cancer cell growth and down-regulates estrogen receptor alpha and cyclin D1. *Mol Pharmacol.* 2011;80(4):610-620. <https://doi.org/10.1124/mol.111.072249>.
24. Naqvi H, Ilagan Y, Krikun G, Taylor HS. Altered genome-wide methylation in endometriosis. *Reprod Sci.* 2014;21(10):1237-1243. <https://doi.org/10.1177/1933719114532841>.
25. Christiansen C, Chesnut CH, 3rd, Adachi JD, et al. Safety of bazedoxifene in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase 3 study of postmenopausal women with osteoporosis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:130. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-130>.
26. de Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int.* 2010;22(2):567-576. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1302-6>.
27. Simon JA, Lin VH, Radovich C, et al. One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus. *Menopause.* 2013;20(4):418-427. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31826d36ba>.
28. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet.* 2002;360(9336):817-824. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09962-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09962-2).
29. Palacios S, de Villiers TJ, Nardone F de C, et al. Assessment of the safety of long-term bazedoxifene treatment on the reproductive tract in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 7-year, randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Maturitas.* 2013;76(1):81-87. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.06.008>.
30. Morales L, Neven P, Timmerman D, et al. Prospective assessment of the endometrium in postmenopausal breast cancer patients treated with fulvestrant. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117(1):77-81. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0248-2>.
31. Young SL, Opsahl MS, Fritz MA. Serum concentrations of enclomiphene and zuclomiphene across consecutive cycles of clomiphene citrate therapy in anovulatory infertile women. *Fertil Steril.* 1999;71(4):639-644. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(98\)00537-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00537-8).
32. Greenblatt RB, Barfield WE, Jungck EC, Ray AW. Induction of ovulation with MRL/41. Preliminary report. *JAMA.* 1961;178:101-104. <https://doi.org/10.1001/jama.1961.03040410001001>.
33. Морчиладзе А.З., Потин В.В., Тарасова М.А. Применение непрямых индукторов овуляции при нормогонадотропной

- ановуляции // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59. – № 3. – С. 22–32. [Morchiladze AZ, Potin VV, Tarasova MA. Primenenie nepryamykh induktorov ovulyatsii pri normogonadotropnoy anovulyatsii. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2010;59(3):22-32. (In Russ.)]
34. Kettel LM, Roseff SJ, Berga SL, et al. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1993;59(3):532-538. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)55795-1](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)55795-1).
 35. Annapurna V, Dhaliwal LK, Gopalan S. Effect of two anti-estrogens, clomiphene citrate and tamoxifen, on cervical mucus and sperm-cervical mucus interaction. *Int J Fertil Womens Med*. 1997;42(3):215-218.
 36. Borenstein R, Shoham Z, Yemini M, et al. Tamoxifen treatment in women with failure of clomiphene citrate therapy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1989;29(2):173-175. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.1989.tb01711.x>.
 37. Gysler M, March CM, Mishell DR, Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertil Steril*. 1982;37(2):161-167. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)46033-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)46033-4).
 38. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – 592 с. [Smetnik VP, Tumilovich LG. Neoperativnaya ginekologiya. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2000. 592 p. (In Russ.)]
 39. Зайдиева Я.З. Гормональное лечение женщин в постменопаузе. Влияние на эндометрий // Проблемы репродукции. – 1996. – № 3. – С. 38–41. [Zaydieva YZ. Gormonal'noe lechenie zhenshchin v postmenopauze. Vliyaniye na endometriy. *Modern reproductive technologies*. 1996;(3)38-41. (In Russ.)]
 40. Минченкова А.В. Тактика ведения женщин постменопаузального периода, принимающих тамоксифен в комплексном лечении рака молочной железы // Материалы XX Международного конгресса «Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: тезисы докладов; Москва, 4–7 июня 2007 г. – М., 2007. – С. 450–451. [Minchenkova AV. Taktika vedeniya zhenshchin postmenopauzal'nogo perioda, primimayushchikh tamoksifen v kompleksnom lechenii raka molochnoy zhelezy. In: Proceedings of the 20th International Congress "Sovremennyye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevaniy: tezisy докладов"; Moscow, 4-7 Jun 2007. Moscow; 2007. P. 450-451. (In Russ.)]
 41. Abadi MA, Barakat RR, Saigo PE. Effects of tamoxifen on cervicovaginal smears from patients with breast cancer. *Acta Cytol*. 2000;44(2):141-146. <https://doi.org/10.1159/000326351>.
 42. Inceboz US, Nese N, Uyar Y, et al. Hormone receptor expressions and proliferation markers in postmenopausal endometrial polyps. *Gynecol Obstet Invest*. 2006;61(1):24-28. <https://doi.org/10.1159/000088018>.
 43. Минченкова А.В. Специфическое влияние тамоксифена на эндометрий женщин, принимающих препарат в комплексном лечении рака молочной железы // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2007. – № 2. – С. 90–91. [Minchenkova AV. A specific impact of Tamoxifen at the endometrium in women taking this preparation in the complex treatment of breast cancer. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik*. 2007;(2):90-91. (In Russ.)]
 44. Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, et al. Effect of raloxifene on prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2005;162(4):683-690. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.4.683>.
 45. Qu Q. Selective estrogenic effects of a novel triphenylethylene compound, fc1271a, on bone, cholesterol level, and reproductive tissues in intact and ovariectomized rats. *Endocrinology*. 2000;141(2):809-820. <https://doi.org/10.1210/endo.141.2.7342>.
 46. www.ema.europa.eu [Internet]. European Medicines Agency. CHMP summary of positive opinion for senshio [cited 01 Oct 2019]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002780/WC500177633.pdf
 47. Ellis AJ, Hendrick VM, Williams R, Komm BS. Selective estrogen receptor modulators in clinical practice: a safety overview. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(6):921-934. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1014799>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Людмила Сергеевна Полянских — научный сотрудник группы фармакологии отдела патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-9994-8341>. SPIN-код: 2501-8880. **E-mail:** polyanskikh-83@mail.ru.

Мария Анатольевна Петросян — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник группы фармакологии отдела патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-7347-6104>. SPIN-код: 5329-5420. **E-mail:** mariya@labpharm.spb.ru.

Светлана Николаевна Морозкина — канд. хим. наук, доцент, инженер научно-исследовательского центра биоинженерии мегафакультета фотоники. Университет ИТМО, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-0122-0251>. SPIN-код: 3215-0328. **E-mail:** morozkina.svetlana@gmail.com.

Елена Владимировна Базиян — научный сотрудник группы фармакологии отдела патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-7837-3315>. SPIN-код: 2232-9914. **E-mail:** waz2107gen@yandex.ru.

Lyudmila S. Polyanskikh — Researcher. The Pharmacology Group, the Department of Pathomorphology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9994-8341>. SPIN-code: 2501-8880. **E-mail:** polyanskikh-83@mail.ru.

Maria A. Petrosyan — PhD, Leading Researcher. The Pharmacology Group, the Department of Pathomorphology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-7347-6104>. SPIN-code: 5329-5420. **E-mail:** mariya@labpharm.spb.ru.

Svetlana N. Morozkina — PhD, Associate Professor, Engineer. The Research Center for Bioengineering, the Megafaculty of Photonics, ITMO University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0122-0251>. SPIN-code: 3215-0328. **E-mail:** morozkina.svetlana@gmail.com.

Elena V. Baziyan — Researcher. The Pharmacology Group, the Department of Pathomorphology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-7837-3315>. SPIN-code: 2232-9914. **E-mail:** waz2107gen@yandex.ru.