

М. В. Пучинская, Т. А. Летковская

РЕЦЕПТОРЫ ЭСТРОГЕНОВ В РАКЕ ПРОСТАТЫ: СТРОЕНИЕ, ЛОКАЛИЗАЦИЯ, ФУНКЦИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Эстрогены и их рецепторы в раке предстательной железы являются важными факторами, влияющими на развитие и прогрессирование заболевания. До конца механизм действия эстрогенов на простату не изучен. Большое внимание уделяется роли рецептора эстрогенов β и его влиянию на процессы морфогенеза и канцерогенеза в простате, а также взаимодействию рецепторов эстрогенов α и β . Данные об экспрессии рецепторов в нормальной простате и при ее гиперплазии и раке неоднозначны. Необходимо дальнейшее более тщательное изучение роли рецепторов эстрогенов в простате и возможностей влияния на них для разработки новых подходов к терапии этого серьезного заболевания.

Ключевые слова: эстрогены, рецепторы эстрогенов, рак простаты, морфогенез простаты, экспрессия, рецепторы стероидных гормонов.

M. V. Puchinskaya, T. A. Liatkovskaya, PhD, associate-professor

ESTROGEN RECEPTORS IN PROSTATE CANCER: STRUCTURE, LOCALIZATION, FUNCTIONS

Estrogens and their receptors in prostate cancer are important factors that influence the development and progression of the disease. The mechanism of estrogen action on the prostate gland isn't fully understood. Great attention is paid to estrogen receptor β and its influence on morphogenesis and carcinogenesis in prostate, as well as to the interaction between estrogen receptors α and β . The data on the two types of the receptor expression in normal, hyperplastic prostate and prostate cancer differ in different studies. So, further investigation is needed to understand the role of estrogen receptors in prostate and to evaluate any possibilities to influence on them to find out new ways of treatment of this serious disease.

Key words: estrogens, estrogen receptors, prostate cancer, morphogenesis of the prostate, expression, steroid hormone receptors.

Рак предстательной железы (РПЖ) острейшей проблемой является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Ежегодно в мире увеличивается число больных, страдающих данным заболеванием. Учитывая тенденцию старения населения развитых стран, можно ожидать дальнейший рост числа пациентов с раком простаты. Несмотря на наличие достаточно эффективных методов хирургического и консервативного лечения данного заболевания, далеко не всегда лечение оказывается эффективным, особенно при развитии гормонорезистентности опухоли. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение патогенеза рака простаты и факторов, влияющих на этот процесс, для поиска новых мишеней для терапевтических воздействий.

РПЖ является примером гормонально зависимого рака. На его возникновение и прогрессию большое влияние оказывают половые гормоны, прежде всего андрогены. Роль андрогенов в патогенезе рака простаты была впервые показана в 1940-х годах и с тех пор большинство методов терапии РПЖ прямо или косвенно направлены на механизмы гормонального воздействия андрогенов на простату. Однако имеются также убедительные данные о роли эстрогенов в функционировании простаты в норме и в патогенезе ее заболеваний [3, 5]. Значение этих гормонов для простаты изучено намного меньше, однако результаты некоторых исследований позволяют считать эстрогены и их рецепторы перспективной мишенью для терапевтического воздействия.

Эстрогены постоянно в небольших количествах присутствуют в мужском организме. Основным источником их являются надпочечники. Кроме того, непосредственно в ткани предстательной железы присутствует фермент ароматаза, способная синтезировать эстрогены местно в простате с последующим воздействием их на простатический эпителий [20]. С возрастом продукция андрогенов в организме мужчины постепенно снижается и, соответственно, относительное содержание эстрогенов увеличивается. Кроме того, возможно появление экспрессии ароматазы в эпителии простаты при развитии злокачественных процессов в органе, что может дополнительно влиять на уровни эстрогенов в простате [8]. Многие авторы считают, что эти процессы также могут вносить вклад в увеличение частоты РПЖ с возрастом.

Воздействие эстрогенов на ткани осуществляется посредством связывания гормонов с рецепторами эстрогенов (РЭ). Впервые присутствие в клетках связывающего эстрогены рецепторного белка было описано в 1962 году Jensen E. V. et al. [17]. В 80-х годах была выделена кДНК, кодирующая РЭ. С этого времени началось активное изучение статуса РЭ в различных органах и тканях в норме и при развитии патологических состояний в них.

РЭ относятся к суперсемейству рецепторов стероидных гормонов, к которому принадлежат также рецепторы андрогенов, стероидных гормонов надпочечников, тиреоидных гормонов, ретиноидов, витамина Д и ряд рецепторов-сироток, лиганды которых пока не установлены [12, 15]. Все рецепторы этого семейства имеют сходную доменную организацию. В их структуре выделяют:

-N-концевой домен, наиболее вариабельный по длине и наименее консервативный. В пределах этого домена расположен так называемый AF-1 (activation function-1)

участок – лиганд-независимый транскрипционный домен, способствующий активации транскрипции генов независимо от связывания рецептора с лигандом;

-DBD (DNA-binding domain) – ДНК-связывающий домен – участок, посредством которого осуществляется присоединение РЭ к особым последовательностям ДНК, является наиболее консервативным;

-LBD (ligand binding domain) – лиганд-связывающий домен – участок связывания с агонистами или антагонистами рецептора, расположен ближе к C-концу молекулы рецептора. В его структуре выделяют еще один транскрипционный домен – AF-2 (activation function-2), который в отличие от AF-1 является лиганд-зависимым и активирует транскрипцию только при связывании рецептора с его агонистом;

-также имеется так называемый связующий регион – небольшая область, посредством которой связаны DBD и LBD.

Механизм действия на внутриклеточные процессы связанного с агонистом РЭ может быть в общих чертах представлен следующим образом [12, 25]. РЭ в свободном состоянии локализованы в цитоплазме клетки и связаны с белком теплового шока Hsp (heat shock protein). При связывании с лигандом РЭ транслоцируется в ядро клетки и димеризуется со вторым РЭ. В последующем димер связывается со специфическими последовательностями ДНК в промоторной области генов – так называемыми эстроген-чувствительными элементами (ЭЧЭ), формирует комплекс с коактиваторами и другими транскрипционными факторами и запускает транскрипцию соответствующих генов. Кроме этого основного механизма действия, возможно также взаимодействие РЭ с другими внутриклеточными сигнальными путями без непосредственного воздействия РЭ на ДНК или взаимодействие с другими транскрипционными факторами (к примеру, AP-1, Sp1) с воздействием на их чувствительные элементы ДНК [18]. Показано также наличие в клетках мембранных РЭ [24] и возможность быстрых негеномных эффектов, опосредуемых ими.

В настоящее время известно два основных подтипа РЭ – РЭ α и РЭ β , и ряд их изоформ и сплайсированных вариантов. Исторически РЭ α был первым и вначале единственным известным рецептором эстрогенов, и предполагалось, что именно он опосредует все воздействия эстрогенов на клетку. Однако в 1996 году Kuiper G. et al. [4] из библиотеки кДНК простаты крысы выделили новый РЭ, обозначенный впоследствии как РЭ β . Он по аминокислотной последовательности достаточно схож с РЭ α , особенно в DBD, несколько сильнее различаются LBD и другие области. Открытие РЭ β с одной стороны объяснило некоторые до тех пор непонятные факты относительно эффектов эстрогенов, но в то же время значительно усложнило представления о воздействии эстрогенов на ткани. Было показано, что во многих случаях эффекты, опосредуемые эстрогенами при их воздействии на разные подтипы рецепторов оказываются противоположными, то есть существует возможность функционального антагонизма РЭ α и РЭ β в отношении регуляции многих процессов. Так, при коэкспрессии в клетке обоих типов рецепторов часто формируются гетеродимеры, в которых РЭ β блокирует активность РЭ α , и это тормозит экспрессию РЭ-регулируемых генов. Связанный

с эстрадиолом РЭβ тормозит экспрессию циклина D1 и блокирует индуцированную РЭα транскрипцию его гена. При формировании комплекса транскрипционного фактора Sp1 с РЭα, данный комплекс активируется, в то же время при связывании Sp1 с РЭβ активация транскрипции оказывается очень небольшой или вообще отсутствует. Подобная картина наблюдается и при связывании транскрипционного фактора AP-1 с разными подтипами РЭ [19]. Выявлена также разница в аффинности связывания различных кофакторов с РЭα и РЭβ подтипами. Учитывая большую схожесть последовательностей в DBD доменах, РЭα и РЭβ имеют схожую аффинность по отношению к различным ЭЧЭ, и пока подтип-специфичные ЭЧЭ не были описаны, но различные ЭЧЭ могут по-разному влиять на конформацию связанных с ними рецепторов и таким образом влиять на связывание РЭ с кофакторами. Возможны также подтип-специфичные взаимодействия в чувствительных областях ДНК, отличных от ЭЧЭ, что связано с особенностями взаимодействия РЭ с другими транскрипционными факторами. В результате в настоящее время считается, что действие эстрогенов на клетку часто определяется балансом их влияний на РЭα и РЭβ [7, 19], а роль РЭβ в простате стала одним из наиболее интересных вопросов в изучении функционирования этого органа [1, 14, 26].

Подтипы РЭ в разной степени экспрессированы в различных тканях [19]. Преимущественная экспрессия РЭα и РЭβ в различных органах и тканях представлена в таблице 1.

Также отмечена коэкспрессия обоих подтипов РЭ во многих типах клеток, в частности в нейронах и тимоцитах. В таких случаях возможна гетеродимеризация подтипов рецепторов и взаимодействие между ними на различных уровнях.

Эстрогены оказывают влияние на мужскую репродуктивную систему, и в частности простату, уже на этапе антенатального ее формирования. Много данных о влиянии эстрогенов на морфогенез простаты было получено в ходе экспериментов с «нокаутированием» генов РЭ у мышей (получение РЭα^{-/-}, РЭβ^{-/-}, РЭαβ^{-/-} животных) и в результате рекомбинации тканей. Так, было показано, что воздействие синтетического эстрогена диэтилстильбэстрола (ДЭС) на плоды мужского пола *in utero* ведет в последующем к плохому качеству семенной жидкости, заболеваниям предстательной железы, крипторхизму, новообразованиям яичек, феминизации семенных пузырьков и воспалению в строме [2, 19]. Эти эффекты зависели от присутствия РЭα и не развивались у РЭα^{-/-} мышей. У таких мышей в вентральной простате также наблюдаются протяженные маловетвящиеся протоки и слабо развитая перидукталь-

ная строма. Эксперименты с рекомбинацией тканей показали, что для роста простаты необходимо присутствие РЭα в строме, но не в эпителии железы, что соответствовало представлению о регуляции мезенхимального ростового фактора посредством РЭα. В то же время по данным Cunha G. R. et al. воздействие эстрогенов на простату может приводить к плоскоклеточной метаплазии, но только при наличии РЭα в эпителии и строме железы [5]. В фенотипе вентральной простаты РЭβ^{-/-} мышей отмечается повышение экспрессии рецепторов андрогенов, непрерывный слой базальных клеток, увеличение количества межацинарной стромы, дезорганизация ацинусов с гиперплазией эпителия, недостаточная дифференцировка эпителия, что свидетельствует о преобладании процессов пролиферации над дифференцировкой клеток [2].

Одной из гипотез, объясняющих механизм воздействия эстрогенов на простату и, в частности подобные изменения у генетически модифицированных мышей, является предположение Imatov O. et al. [16], сделанное на основании результатов исследования по предупреждению РПЖ с помощью ингибитора ароматазы финастерида, в котором было выявлено снижение частоты РПЖ при приеме препарата, но увеличение частоты низкодифференцированных форм РПЖ. Авторы считают, что РЭβ является фактором эндокринного контроля в простате, наряду с рецепторами андрогенов, причем РЭβ вызывает дифференцировку клеток простатического эпителия, а рецепторы андрогенов его пролиферацию и секрецию. Клеточный гомеостаз является результатом динамического баланса между влияниями этих рецепторов. Естественным лигандом РЭβ в этом случае может являться 5α-андростан-3β,17β-диол, являющийся метаболитом дигидротестостерона. Предотвращение образования дигидротестостерона финастеридом ведет к уменьшению продукции 5α-андростан-3β,17β-диола, уменьшению влияния РЭβ на клетки и последующему уменьшению дифференцировки эпителия.

Особенности влияния 5α-андростан-3β,17β-диола на рак простаты изучались также группой Dondi D. et al. [9]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* они показали, что это вещество ингибирует миграционную способность клеток РПЖ, уменьшает их пролиферативную активность, способность к инвазии, увеличивает клеточную адгезию. Эти эффекты опосредованы РЭβ и не реализуются при воздействии 17β-эстрадиола. Постоянный прием 5α-андростан-3β,17β-диола тормозил рост первичных опухолей и препятствовал образованию метастазов перевиваемых опухолей из клеток РС-3 у мышей. Таким образом, данное вещество может оказаться новым перспективным средством для лечения РПЖ.

Влияния эстрогенов на простату в антенатальном пе-

Таблица 1. Экспрессия подтипов РЭ в различных органах.

Преимущественно РЭβ	Коэкспрессия РЭβи РЭв	Преимущественно РЭв
Матка Печень Почки Сердце	Молочная железа Придаток яичка Щитовидная железа Надпочечники Кости Определенные участки головного мозга	Яичник Простата Легкое Желудочно-кишечный тракт Мочевой пузырь Кровотворная система Центральная нервная система

риоде может сказываться и во взрослой жизни. Так, в исследовании на крысах было показано, что в случае воздействия на плод ксеноэстрогенов в малых дозах, сопоставимых с дозами, обнаруживаемыми в крови человека, у животных увеличивается риск РПЖ в будущем. Механизмом этого, по мнению авторов, может быть изменение метилирования определенных областей ДНК в клетках простаты, что ведет к изменению экспрессии в простате ряда генов (в частности фосфодиэстеразы 4). Кроме того, эстрогены могут быть дополнительным митогенным стимулом в андрогеннечувствительных клетках.

У человека экспрессия РЭ в простате изучается преимущественно в образцах, полученных при биопсии простаты или после операции. При этом отмечается, что в нормальной, не измененной патологическим процессом ткани простаты РЭ α экспрессируются преимущественно в строме железы, а РЭ β в ее эпителии, но в небольшом количестве. При развитии в простате патологических процессов, прежде всего доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и РПЖ, экспрессия обоих типов рецепторов в ее ткани изменяется. Так, в работе Royuela M. et al. [11] с помощью иммуногистохимического метода (ИГХМ), метода ELISA и иммуноблота исследовалась экспрессия РЭ в нормальной простате, ДГПЖ и РПЖ. При этом ИГХМ РЭ α выявлялся примерно в 15% клеток стромы во всех образцах простаты, однако в эпителии экспрессия его увеличивалась по мере утяжеления патологического процесса в железе (РЭ α отсутствовал в норме, присутствовал в 10% эпителиальных клеток в ДГПЖ и в 80% клеток в РПЖ). В отношении РЭ β наблюдалась иная картина: он был экспрессирован в эпителии простаты, причем доля позитивных клеток увеличивалась при заболевании простаты (13% позитивных клеток в норме, 30% при ДГПЖ и 79% в РПЖ), а в строме присутствовал лишь в 12% клеток в образцах с РПЖ. Таким образом, в данном исследовании было показано, что при развитии РПЖ статус РЭ в нем существенно отличается от нормальной предстательной железы, что свидетельствует о роли эстрогенов и их рецепторов в патогенезе этого заболевания. Vonkhoff H. et al. [10], кроме того, изучили экспрессию РЭ в очагах простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН), гормонрефрактерных опухолях и в метастазах в лимфатические узлы и кости. При этом они не выявили экспрессии РЭ β в ткани простаты ИГХМ, а экспрессия РЭ α была обнаружена в 11% образцов с ПИН высокой степени, 43% случаях низкодифференцированных (сумма Глисона 4 и 5) РПЖ, и наибольшей она оказалась в гормонрефрактерных и метастатических опухолях. В очагах рецидива аденокарциномы простаты экспрессия РЭ α наблюдалась в 94% случаев, причем в 55,5% случаев иммунопозитивными оказались более 25% опухолевых клеток. В обоих исследованиях было отмечено, что мРНК рецепторов определялась в значительно большем числе клеток, чем белок. В исследовании Horvath L. G. et al. [13], напротив, было показано снижение экспрессии РЭ β в эпителии простаты при переходе от нормальной ткани к гиперплазии и раку простаты. Однако если в РПЖ сохранялись высокие уровни РЭ β , это приводило к уменьшению безрецидивной выживаемости пациентов. Группой Lai J. S. et al. [21] было также показано присутствие экспрессии РЭ β в метастазах рака простаты в костях и других органах в 100%

образцов, причем число иммунопозитивных клеток варьировало от 5% до 100% как у разных пациентов, так и в разных образцах, полученных от одного пациента. Эти данные позволили авторам рекомендовать начать исследования по применению селективных модуляторов РЭ в качестве лечебного средства при метастатическом РПЖ. Также было отмечено изменение уровня экспрессии РЭ после различных видов лечения РПЖ, в частности после лучевой терапии [6]. При раке простаты может происходить метилирование участков ДНК, контролирующих синтез РЭ, что ведет к инактивации рецепторов [22].

Следует отметить, что от ранее использовавшихся методов лечения РПЖ с использованием эстрогенов отказались вследствие их малой эффективности и большого числа побочных эффектов. Однако следует отметить, что в исследовании Скандинавской группы по раку простаты [23] было показано, что при терапии высокими дозами полиэстрадиола фосфата или комбинированной андрогендепривации частота биохимических рецидивов, клинической прогрессии и выживаемость у пациентов не различались, но в группе полиэстрадиола фосфата была выше частота эпизодов несмертельной ишемии сердца и сердечной декомпенсации в течение исследования. Применение терапии, направленной на РЭ в простате, требует более детального изучения всех плюсов и минусов такого подхода.

Таким образом, в настоящее время очевидна важная роль эстрогенов и их рецепторов в функционировании простаты в норме и при патологии, однако до конца механизмы влияния эстрогенов на простату не известны. Требуют дальнейшего изучения роль и взаимодействие рецепторов эстрогенов α и β в простате, возможности их дифференцированной стимуляции и подавления, так как по данным многих авторов РЭ α могут способствовать канцерогенезу в простате, а РЭ β ему препятствовать. В свете этих данных, не совсем понятной оказывается высокая экспрессия РЭ β в гормонрефрактерных опухолях и в метастазах РПЖ. Возможно, их появление стимулируется воздействием на простату относительно повышенных уровней эстрогенов при андрогендепривации либо экспрессия РЭ β может быть признаком серьезных нарушений регуляции экспрессии различных генов, в том числе гена РЭ β , на поздних стадиях заболевания. Точный механизм этого явления еще предстоит выяснить. Также необходимо дальнейшее изучение экспрессии РЭ в простате при РПЖ и прогностического значения статуса РЭ.

Исследование значения эстрогенов и их рецепторов в организме является одной из самых интересных областей современной биологии и медицины. Развитие новых методов исследования, а также дальнейшее изучение роли эстрогенов в морфогенезе, нормальном функционировании и развитии патологических процессов в простате, возможно, позволит в будущем разработать новые эффективные методы лечения и профилактики РПЖ.

Литература

1. A role for estrogen receptor – in the regulation of growth of the ventral prostate. // Weihua Z., Makela S., Andersson L. C. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. P. 6330 – 6335.
2. Biochemical Alterations in Sex Hormone-Induced Hyperplasia and Dysplasia of the Dorsolateral Prostates of Noble Rats / I. Leav [et al.] // J Natl Cancer Inst. 1988. Vol. 80. P. 1045 – 1053.
3. Carruba, G. Estrogen and prostate cancer: an eclipsed truth in an

- androgen-dominated scenario / G. Carruba // *J Cell Biochem*. 2007. Vol. 102. P. 899 – 911.
4. *Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary* / G. Kuiper [et al.] // *Proc Natl Acad Sci*. 1996. Vol. 93. P. 5925 – 5930.
5. *Cunha, G. R. Estrogenic effects on prostatic differentiation and carcinogenesis* / G. R. Cunha [et al.] // *Reprod Fertil Dev*. 2001. Vol. 13. P. 285 – 296.
6. *Differential expression of steroid receptors in prostate tissues before and after radiation therapy for prostatic adenocarcinoma* / E. Torlakovic [et al.] // *Int J Cancer*. 2005. Vol. 117. P. 381 – 386.
7. *Ellem, S. J. The dual, opposing roles of estrogen in the prostate* / S. J. Ellem, G. P. Risbridger // *Ann N Y Acad Sci*. 2009. Vol. 1155. P. 174 – 186.
8. *Ellem, S. J. Aromatase and regulating the estrogen:androgen ratio in the prostate gland* / S. J. Ellem, G. P. Risbridger // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010. Vol. 118. P. 246 – 251.
9. *Estrogen receptor β and the progression of prostate cancer: role of 5-androstane- $3\beta,17\beta$ -diol.* // D. Dondi [et al.] // *Endocrine-Related Cancer*. Vol. 17. P. 731 – 742.
10. *Estrogen Receptor Expression in Prostate Cancer and Premalignant Prostatic Lesions* / H. Bonkhoff [et al.] // *Am J Pathol*. 1999. Vol. 155. P. 641 – 647.
11. *Estrogen receptors α and β in the normal, hyperplastic and carcinomatous human prostate* / M. Royuela [et al.] // *Journal of endocrinology*. 2001. Vol. 168. P. 447 – 454.
12. *Estrogen Receptors: How Do They Signal and What Are Their Targets* / N. Heldring [et al.] // *Physiol Rev*. 2007. Vol. 87. P. 905 – 931.
13. *Frequent Loss of Estrogen Receptor? Expression in Prostate Cancer* / L. G. Horvath [et al.]. *Cancer Research* 61. 2001. Vol. 15. P. 5331 – 5335.
14. *Gustafsson, J-A. Estrogen receptor β – a new dimension in estrogen mechanism of action* / J-A. Gustafsson // *Journal of Endocrinology*. 1999. Vol. 163. P. 379 – 383.
15. *Hewitt, S. C. Estrogen receptors: Structure, Mechanisms and Function* / S. C. Hewitt, K. S. Korach // *Rev in End and Metab Disorders*. 2002. Vol. 3. P. 193 – 200.
16. *Imamov, O. Estrogen Receptor β in Prostate Cancer* / O. Imamov, N. A. Lopatkin, J-A. Gustafsson // *New England Journal of Medicine*. 2004. Vol. 351. P. 2773 – 2774.
17. *Jensen, E. V. Basic guides to the mechanism of estrogen action* / E. V. Jensen, H. I. Jacobson // *Rec Prog Horm Res*. 1962. Vol. 18. P. 387 – 414.
18. *Katzenellenbogen, B. S. Estrogen receptors: Bioactivities and Interactions with Cell Signaling Pathways* / B. S. Katzenellenbogen // *Biology of Reproduction*. 1996. Vol. 54. P. 287 – 293.
19. *Matthews, J. Estrogen Signaling: A Subtle Balance Between ER α and ER β* / J. Matthews, J-A. Gustafsson // *MI*. 2003. Vol. 3. P. 281 – 292.
20. *Mechanisms of Estrogen Action* / S. Nilsson [et al.] // *Physiol Rev*. 2001. Vol. 81. P. 1535 – 1565.
21. *Metastases of prostate cancer express estrogen receptor-beta.* / J. S. Lai [et al.] // *Urology*. 2004. Vol. 64. P. 814 – 820.
22. *Methylation and Inactivation of Estrogen, Progesterone, and Androgen Receptors in Prostate cancer* // M. Sasaki [et al.] // *J Nat Cancer Inst*. 2002. Vol. 94. P. 384 – 390.
23. *Parenteral Estrogen versus Combined Androgen Deprivation in the Treatment of Metastatic Prostatic Cancer – Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study № 5* // P. O. Hedlund [et al.] // *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2002. Vol. 36. P. 405 – 413(9).
24. *Plasma Membrane Estrogen Receptors Exist and Function as Dimers* / M. Razandi [et al.] // *Molecular Endocrinology*. 2004. Vol. 18. P. 2854 – 2865.
25. *Risbridger, G. P. Estrogen action on the prostate gland: a critical mix of endocrine and paracrine signaling* / G. P. Risbridger, S. J. Ellem, S. J. McPherson // *Journal of Molecular Endocrinology*. 2007. Vol. 39. P. 183 – 188.
26. *Zhao, C. Estrogen receptor –: an overview and update* / C. Zhao, K. Dahlman-Wright, J-A. Gustafsson // *Nucl Recept Signal*. 2008. Vol. 6. P. e003.