

УДК 576.385.7:576.311.347:576.344:577.171.4
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-123-132>

Роль эстрогенов в метаболизме митохондрий

Кит О.И., Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Нескубина И.В., Ильченко С.А.

*Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии
Российская Федерация, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63*

РЕЗЮМЕ

В клетках центральными органеллами являются митохондрии, которые необходимы для многих фундаментальных биологических процессов. Митохондрии в процессе эволюции трансформировались в сигнальные узлы в биологических системах, способные вызывать изменения в клетке посредством секретируемых факторов и влияющие на физиологию человека и животных.

В дополнение к выполнению множества ключевых функций для клетки, митохондрии также превратились в активные центры, которые могут контролировать не только клеточные программы посредством взаимодействия с другими компартментами, например, с эндоплазматическим ретикуломом, но также воздействовать на ткани, определяя здоровье организма с помощью механизмов, которые мы только начинаем понимать.

Ключевые слова: эстрогены, митохондрии, половые различия, злокачественные новообразования

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Кит О.И., Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Нескубина И.В., Ильченко С.А. Роль эстрогенов в метаболизме митохондрий. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(2):123–132. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-123-132>.

The role of estrogens in mitochondrial metabolism

Kit O.I., Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Neskubina I.V., Ilchenko S.A.

*National Medical Research Center for Oncology
63, 14th Liniya Str., Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation*

ABSTRACT

Central organelles in cells are mitochondria, which are essential for many fundamental biological processes. In the course of evolution, mitochondria have been transformed into signaling centers in biological systems that can cause changes in the cell via secreted factors and affect physiology of humans and animals.

Along with performing many key functions for the cell, mitochondria have also evolved into active hubs that can both control cellular programs through interaction with other compartments, such as the endoplasmic reticulum, and affect tissues, determining the health of the body via mechanisms that we are only beginning to understand.

✉ Нескубина Ирина Валерьевна, neskubina.irina@mail.ru

Keywords: estrogens, mitochondria, sex differences, malignant tumors

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Kit O.I., Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Neskubina I.V., Ilchenko S.A. The role of estrogens in mitochondrial metabolism. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(2):123–132. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-123-132>.

ВВЕДЕНИЕ

Половые различия в заболеваемости человека частично обусловлены количеством эндогенных половых стероидных гормонов, которые участвуют в регуляции митохондриального метаболизма. Хотя механизмы и мишени, с помощью которых эстрогены прямо или косвенно регулируют функцию митохондрий, до конца не выяснены, ясно, что эстрадиол (E2) регулирует метаболизм и морфологию митохондрий посредством ядерных и митохондриально опосредованных событий, включая стимуляцию факторов транскрипции, которые связываются с геномной и митохондриальной ДНК.

E2 и другие эстрогены, а также синтетические агонисты GPER1 регулируют митохондриальную биоэнергетику, процессы слияния и деления. Эстрогены контролируют экспрессию генов, которые, в свою очередь, регулируют митохондриальные функции: метаболизм, OXPHOS, апоптоз, UPR^{mt}, деление и слияние. Механизм этих событий включает связывание E2 и других эстрогенов с помощью рецепторов эстрогенов α (ER α) и эстрогенов β (ER β) для регуляции транскрипции ядерных генов и сигнальных каскадов. Кроме того, эстрогены активируют G-белок, относящийся к ГТФазам и функционирующих вторичных посредников во внутриклеточной сигнализации, сопряженный с рецептором GPER1, который также регулирует внутриклеточные сигнальные события, в том числе путем перекрестного взаимодействия с эндотелиальным фактором роста – EGFR [1].

ЭСТРОГЕНЫ И ИХ ФУНКЦИИ В ОРГАНИЗМЕ

Эстрон (E1) и эстриол (E3) были впервые выделены в 1930–1931 гг. из мочи беременных женщин Эдвардом А. Дойзи. Эстрадиол 2 позже был выделен доктором Дойзи из фолликулярной жидкости свиней [2]. В последующем были описаны метаболизм E2, его тканеспецифический захват, клонирование рецептора ER α , а также открытие и клонирование ER β [1].

Существуют три первичных эстрогена – E1, E2 и E3, при этом E2 считается наиболее активным, поскольку имеет самое высокое сродство к рецептору

эстрогена α (ER α) и является доминирующим эстрогеном у женщин репродуктивного возраста. Эстрогены E1 и E3 обладают более низким сродством к рецептору ER α . Гормон E2 синтезируется в яичниках, тогда как E1 – из андростендиона в коре надпочечников, а E3 в основном плацентарного происхождения, хотя каждый из них может быть синтезирован из андрогенных предшественников в зависимости от тканевой экспрессии ароматазы – CYP19 [3].

Женщины в постменопаузе с ожирением и избыточной массой тела имеют более высокий уровень циркулирующих эстрогенов, вырабатываемых жировой тканью, по сравнению с худыми женщинами [4]. Эстрогены связывают рецепторы ER α и ER β , которые представляют собой консервативные ядерные рецепторы (NR), обладающие высокой идентичностью в ДНК-связывающем и лиганд-связывающем доменах [5]. В дополнение к полноразмерным ER α и ER β каждый подтип рецепторов имеет множество вариантов сплайсинга. В митохондриях различных типов клеток были идентифицированы ER α и ER β , где они связывают мтДНК. Стало известно, что ER α также косвенно взаимодействует с ядерной ДНК посредством прямого (белок : белок) соединения с другими факторами транскрипции, ассоциированными с ДНК [6].

В настоящее время имеется большой интерес к пониманию половых различий в заболевании с целью персонализации лечения. Национальные институты здравоохранения требуют, чтобы каждая заявка на грант рассматривала «пол как биологическую переменную». Список заболеваний, демонстрирующих половые различия, слишком длинный и к ним относятся, например, гипертония [7], ишемический инсульт и инфаркт миокарда [8], а также нейродегенеративные и нервно-психические заболевания [9].

Каждое из этих заболеваний связано с митохондриальной дисфункцией. Различия в распространенности заболеваний, которые сопряжены с более высокими уровнями E2 у женщин в пременопаузе, включают сахарный диабет 1-го (СД1) и 2-го типа (СД2), при этом у женщин в пременопаузе наблюдается более низкая частота метаболических нару-

шений, тогда как у женщин в постменопаузе чаще, чем у мужчин, развиваются сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и болезни почек [10].

Нарушения в функционировании митохондрий причастны ко многим заболеваниям, при этом известно, что дефекты в сотнях генов, вовлеченных в биологию митохондрий, вызывают патологии [11]. Эти дефекты охватывают мутации в самом митохондриальном геноме, в ядерных генах, кодирующих компоненты митохондрий, и в генах, принадлежащих к различным функциональным классам, затрагивающие механизм репликации мтДНК, деление и слияние митохондрий, окислительное фосфорилирование (OXPHOS) или биосинтез железосернистых кластеров [12, 13]. Митохондриальная дисфункция связана с резистентностью к инсулину [14] и множественными эндокринными расстройствами [15]. Существование половых различий зависит не только от эстрогенов и андрогенов, но также и от генов, кодируемых половыми хромосомами [16].

Из экспериментальных и клинических исследований стало известно, что E2 увеличивает окисление жиров, ингибирует липогенез и выполняет множество регуляторных функций в отношении клеток иммунной системы, например, В- и Т-клеток, натуральных киллеров (NK), нейтрофилов и макрофагов [17]. Более 75% аутоиммунных заболеваний чаще встречаются у женского пола. Недавние исследования показали прямую взаимосвязь экспрессии Т-клеточного ER α в развитии Т-клеточно-зависимого колита у мышей и снижении пролиферации Т-клеток [18]. Известна роль эстрогенов и ER α при системных аутоиммунных заболеваниях, где происходит поражение В- и Т-клеток [19].

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦК) чаще встречается у мужчин, чем у женщин, поскольку эстрогены обладают защитным действием против возникновения и прогрессирования ГЦК [20]. Зависимые от пола различия в метаболизме печени охватывают экспрессию печеночных ферментов цитохрома P450, а также факторов транскрипции (TF), включая ER α , арилу-гледородный рецептор (AHR), рецептор, активируемый пролифератором пероксисом α (PPARA), и фарнезоид-Х-рецептор (FXR), ведущий к различиям в ответах на действие лекарственных препаратов и метаболизме у мужчин и женщин [21].

Неалкогольная жировая болезнь печени чаще встречается у мужчин, чем у женщин в пременопаузе, но увеличивается у женщин в постменопаузе [22]. При медикаментозном поражении печени (ЛПП) также проявляются половые различия: 41 препарат воздействует на печень и выявляется ЛПП с преобладанием женского пола только у женщин в пре-

менопаузе. Интересно, что препараты для лечения ЛПП у женщин более выражено влияют на митохондрии, что связано с образованием реактивных метаболитов и большим потенциалом ингибирования митохондриальных транспортеров [23]. Модель иммуноопосредованного ЛПП у мышей BALB/c показала, что у самок продукция провоспалительных печеночных цитокинов (интерлейкина (IL) 6) была выше, чем у самцов, и у них гепатит протекал тяжелее. Данный факт позволяет предположить, что E2 и IL-6 могут быть ответственны за снижение защитной регуляторной функции Т-клеток [24].

Существуют три фактора, подчеркивающие глубоко укоренившиеся биологические связи между митохондриями и половой принадлежностью как биологическим признаком. Во-первых, митохондрии млекопитающих наследуются по материнской линии, а это означает, что они передаются исключительно через яйцеклетку. В ходе экспериментов на животных было выдвинуто предположение, что передача митохондрий женскому и мужскому организму по-разному влияет на метаболизм и продолжительность жизни [25].

Во-вторых, недооцененным фактом является то, что стадия, ограничивающая скорость синтеза всех половых гормонов, включая эстрогены, прогестины и тестостерон, происходит в митохондриях, находящихся преимущественно в яичниках и семенниках [26]. Первые ферментативные этапы синтеза всех стероидных гормонов, которые также включают глюкокортикоиды и минералокортикоиды, происходят в матриксе митохондрий [27].

В-третьих, митохондрии содержат рецепторы для половых гормонов. Оба рецептора эстрогена β и рецептор андрогена (AR) перемещаются в митохондриальный матрикс, где они взаимодействуют с мтДНК и влияют на множество областей митохондриальной биологии [28, 29]. Таким образом, митохондрии половых органов обладают таким молекулярным механизмом, который способствует выработке и восприятию канонических гормонов половой дифференцировки.

Вместе с тем A. Junker и соавт. (2022) [30] показали, что устойчивые бинарные половые различия были определены в более высоком содержании митохондрий в женской моче и изолированных субпопуляциях лейкоцитов и более высокую продукцию АФК в скелетных мышцах мужчин. Другие измерения продемонстрировали непоследовательные половые различия с большими расхождениями в силе и направлении исследований, условиях эксперимента (например, метаболических субстратах) и оцениваемых тканях.

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ ГОРМОН-РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ

Митохондрия представляет собой плотно упакованную динамичную органеллу бактериального и эндосимбиотического происхождения [31]. Митохондрии поддерживают жизнь, превращая метаболиты пищевого топлива в АТФ, CO_2 и H_2O , выделяя при этом тепло и обеспечивая адаптацию к стрессу для выживания. Происхождение мтДНК из ооцитов приводит к наследственным нарушениям, которые передаются по материнской линии [31]. Отцовская митохондриальная передача встречается крайне редко [32].

Митохондрии содержат собственную ДНК митохондриального генома в матрице. Митохондриальный геном наследуется по материнской линии и существует в виде кольцевой двухцепочечной ДНК, состоящей из 16 569 пар оснований у людей [33]. Поскольку митохондриальный геном кодирует небольшое количество митохондриальных генов, включая транспортные РНК, митохондриальные рибосомальные РНК и белковые субъединицы комплексов с электронно-транспортной цепью, многие митохондриальные гены кодируются в ядре. Таким образом, координация транскрипционных событий между митохондриями и ядром необходима для поддержания метаболического гомеостаза [34].

Во время производства АТФ транспорт электронов также генерирует активные формы кислорода (АФК), которые повреждают макромолекулы, включая мтДНК, белки и липиды. Эстрогены и андрогены защищают митохондрии от дегенеративных эффектов старения тканеспецифическим образом через активацию соответствующих рецепторов [35]. Реактивные формы кислорода (ROS) способствуют митохондриальному стрессу и неправильной конформации белков. Неправильно конформированные белки и агрегаты накапливаются во внутреннем пространстве митохондриальной мембраны (IMS) и митохондриальном матриксе, что приводит к активации ответа митохондриального развернутого белка (UPR^{mt}).

Известен факт регуляции E2-ER α посредством UPR^{mt}. Недавние исследования показывают, что клетки рака молочной железы кооптируют «митогормезис», процесс увеличения базального UPR^{mt} и снижения окислительного стресса, приводящий к усилению инвазии и метастазирования, следовательно, к худшему выживанию больных раком молочной железы с сигнатурой гена UPR^{mt} [36]. E2-ER α увеличивает транскрипцию сиртуина 3 (SIRT3), а SIRT3 локализуется в митохондриях, где он ослабляет АФК путем деацетилирования супероксиддисмутазы марганца (MnSOD, SOD2) и взаимодействует с таким

фактором транскрипции forkheadbox O3(FOXO3A), чтобы активировать его транслокацию в ядро. Далее происходит активация экспрессии генов, кодирующих PGC-1 α -корегулятор, необходимый для транскрипции, и MnSOD [37].

РЕГУЛЯЦИЯ ГОРМОНАМИ ПРОЦЕССА АПОПТОЗА В МИТОХОНДРИЯХ

Митохондрии не только производят энергию, но и являются местом синтеза всех стероидных гормонов, включая E2 в гранулезных клетках яичников [38, 39]. Установлено участие стероидных гормонов в регуляции процесса апоптоза, так E2 способен ингибировать апоптоз с помощью множества механизмов. При митохондриальном стрессе митохондрии также продуцируют и секретируют «митокины», например гуманин, чувствительный к физической нагрузке пептид, кодируемый геном *MT-RNR2* в мтДНК, и фактор роста фибробластов 21 (FGF-21), который регулирует энергетический обмен [40]. Дефицит эстрогена нарушает регуляцию Ca^{2+} канала L-типа, риадиноинового рецептора, саркоплазматического ретикулума Ca^{2+} -ATPase (SERCA) и обменника Na^+ - Ca^{2+} , вызывая нарушение гомеостаза Ca^{2+} , что приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям [41].

В другом недавнем обзоре были обобщены половые различия в скелетных мышцах человека [42]. Было обнаружено, что многие митохондриальные функциональные гены по-разному экспрессируются, а это коррелирует с известными межполовыми различиями в составе мышечных волокон у женщин, имеющих более высокий процент волокон типа I с более окислительным фенотипом [1]. Различия в экспрессии генов в скелетных мышцах мужчин и женщин частично обусловлены эпигенетическими изменениями, включая различия в метилировании ДНК, модификации гистонов и экспрессия микроРНК [42].

Активация ER и рецептора эстрогена, связанного с G-белком (GPER), сохраняет функцию митохондрий и уменьшает митофагию после повреждения (ишемия/реперфузия) посредством передачи сигналов, зависящей от митохондриальной проницаемости и активации митоген-активируемой протеинкиназы (MEK), регулируемой внеклеточным сигналом киназы (ERK), уменьшая, таким образом, апоптоз за счет сохранения целостности митохондрий. В связи с этим введение эстрогена в моделях *in vivo* перед ишемией/реперфузией уменьшает размер инфаркта и улучшает сократительную способность миокарда [43].

Были рассмотрены половые различия в митохондриях и митохондриальной функции в различных органах, в основном у грызунов [44–46]. В недавнем исследовании сообщалось, что влияние пола на экс-

прессию генов и митохондриальный метаболизм в жировой ткани зависел от линии мышей при изучении 100 инбредных линий мышей [47].

Играют ли митохондриальные ER α и ER β непосредственную роль в транскрипции генов мтДНК и функция митохондрий, зависит от типа клеток, что согласуется со специфической их локализацией. Группа исследователей установила, что ретроградная передача сигналов через активацию пути ROS-АКТ в ответ на UPR^m активирует ER α и увеличивает передачу сигналов ядерного респираторного фактора-1 (NRF-1) [48]. Однако остается еще много не раскрытых вопросов о защитных эффектах эстрогенов в митохондриях, которые еще предстоит полностью выяснить.

РОЛЬ ЭСТРОГЕНОВ В РЕГУЛЯЦИИ РАБОТЫ СИСТЕМЫ «ПОЛ – АНТИОКСИДАНТЫ»

Митохондриальный метаболизм неизбежно приводит к образованию АФК, которые, в свою очередь, вызывают митохондриальную дисфункцию. Известно, что E2 вызывает снижение уровня АФК и увеличивает количество антиоксидантных белков, включая супероксиддисмутазу 1 (SOD1), супероксиддисмутазу 2 (SOD2) и глутатионпероксидазу (GPx) [49]. Однако в сосудистой сети GPER модулирует АФК путем снижения NADPH-оксидазы 4 (NOX4), простагландин-эндопероксидсинтазы 2 (PTGS2) и GPx1, а также путем увеличения количества антиоксидантных белков, таких как сиртуин 3 (SIRT3) и глутатион S-трансфераза каппа 1 (GSTK1) [49]. Следовательно, как описано в нескольких исследованиях, женщины отличаются от мужчин в уровне антиоксидантов, локализованных в митохондриях, таким образом, производя меньше свободных радикалов и меньшее окислительное повреждение сердца [50].

В связи с этим в некоторых исследованиях сообщалось, что женские митохондрии вырабатывают вдвое меньше перекиси водорода, чем мужские, и имеют более высокие уровни митохондриального восстановленного глутатиона. Однако механизм, посредством которого E2 осуществляет эти эффекты, а также участие других органелл клетки еще не были полностью выяснены [51].

Другой интересной особенностью, которая может быть связана с модуляцией АФК, является участие E2 в регуляции уровней Ca²⁺. Два исследования показали, что у мышей-самок линии OVX митохондрии обладают сниженной способностью удерживать Ca²⁺, которая восстанавливается после введения E2, улучшая, таким образом, нормальные процессы сокращения и расслабления сердца [41]. Аналогичным образом в нескольких исследованиях было установлено,

что регулирование митохондриального гомеостаза имеет ключевое значение для ослабления повреждающего действия различных патологических процессов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Определенные белки, такие как коактиватор 1 α рецептора, активируемого пролифераторомпероксисом (PGC-1 α), АМР-активируемая протеинкиназа (АМРК) и несколько генов, участвующих в цепи переноса электронов (ЕТС), регулируются половыми гормонами и, более конкретно, передачей сигналов эстрогена [49].

ER α и ER β были идентифицированы в митохондриях и, как сообщалось, регулируют транскрипцию мтДНК [6]. Эстрадиол 2 увеличивает передачу окислительно-восстановительных сигналов в клетках рака молочной железы MCF-7, содержащих ER α . Этот процесс считается частью онкогенного процесса при раке молочной железы и включает активацию E2 передачи сигналов АКТ, что приводит к иницированию NRF-1 [52]. Эстрадиол 2 быстро увеличивал временную локализацию ER α в митохондриях в клетках MCF-7 и стимулировал прямое взаимодействие ER α -MnSOD, что было обнаружено с помощью конфокальной визуализации и экспериментов по ко-иммунопреципитации [53]. Митохондриальная локализация ER α и взаимодействие ER α -MnSOD блокировались фулвестрантом, что позволило предположить важность конформации ER α для описанных взаимодействий. Индуцированная миграция ER α в митохондрии в клетках MCF-7 считается негеномной реакцией E2 на усиление MnSOD ацетилирования K68, что приводит к ингибированию активности MnSOD. Сообщалось, что связь E2 – ER α -MnSOD блокирует взаимодействие MnSOD-SIRT3, увеличивая уровень супероксида и активируя mTORC2 [53].

Митохондрии содержат ядерные рецепторы (NR) – рецептор гормонов щитовидной железы (TR), рецептор андрогена (AR), рецептор ретиноида X (RXR), RAR, глюкокортикоидный рецептор (GR) и гамма-рецептор, активируемый пролифераторомпероксисом (PPARG, PPAR γ 2) [54]. Эстроген β был идентифицирован в митохондриях сердца человека. В недавнем исследовании сообщалось, что низкие уровни митохондриального ER β (mitoER β) были связаны с повышенным риском рецидива опухоли молочной железы [55]. Трансфекция клеток рака молочной железы MCF-7 с помощью GST-ER β с последующим GST-pulldown идентифицировала HSPA9 (белок теплового шока 70 кДа, митохондриальный; также называемый GRP75), связанный с ER β .

Масс-спектрометрия MALDI-TOF идентифицировала ER β и HSPA9 в очищенном комплексе, а исследования нокдауна и сверхэкспрессии показали,

что HSPA9 перемещает ER β в митохондрии MCF-7. Трансфекция клеток тройного негативного рака молочной железы (TNBC) MDA-MB-231 митохондриально направленным вектором экспрессии ER β снижала пролиферацию, инвазию и миграцию клеток *in vitro* и образование опухолей *in vivo*. Был определен более высокий уровень ER β в митохондриальных фракциях из эктопических тканей эндометрия по сравнению с миомой матки или контролями без поражений [56]. Учитывая неопределенность в отношении специфичности некоторых антител к ER β [57], необходимы дальнейшие исследования локализации и активности ER β в митохондриях.

Встречающиеся в природе варианты сплайсинга ER α , ER α 36 и ER α 46 являются результатом использования дифференциального промотора и сплайсинга, что приводит к укороченным формам ER α , лишенным N-концевых доменов A и B, которые составляют AF-1. Эстроген α 36 также лишен F-домена на C-конце полноразмерного ER α 66 и имеет укороченный LBD [58]. Сообщалось, что ER α 36 локализуется преимущественно в митохондриях лейомомы матки человека (UtLM) и линиях гладкомышечных клеток и взаимодействует с запретином (PHB) [59].

V.N. Radde и соавт. сообщили, что E2 (10 нМ) стимулировал базовый уровень скорости потребления кислорода (OCR) и базовое внеклеточное закисление (ECAR) в клетках рака молочной железы MCF-7 и T47D просвета A (ER α +) и активировал АТФ-связанный OCR, при этом не влияя на максимальную митохондриальную резервную способность. Авторы предполагают, что E2 не влияет на толерантность к клеточному стрессу в этих клеточных линиях [60]. Медроксипрогестерона ацетат ингибирует потенциацию E2 первичных нейронов гиппокампа крысы и митохондриальную резервную способность дыхания глии *in vitro*, однако механизмы данного явления не были раскрыты. Вместе с тем недавнее исследование показало, что нокаут ER α в CD4⁺ T-клетках снижает митохондриальную резервную способность и предполагается, что ER α регулирует митохондриальный метаболизм в T-клетках [18].

Поиск статей в PubMed, исследующих влияние эстрогенов на митохондриальную биоэнергетику, выявил относительно немного сообщений. Так, одна группа исследователей обнаружила, что избыточная экспрессия ER α в SK-N-BE(2) MYCN-амплифицированных (MNA) клетках нейробластомы (NB) подавляет рост ксенотрансплантата опухоли, блокируя многие процессы, связанные с онкогенезом NB [61]. Гликолиз (измеряемый как ECAR в биоанализаторе Seahorse), максимальная гликолитическая способность и гликолитический резерв были значительно

снижены в клетках, сверхэкспрессирующих ER α , а обработка E2 и фактором роста нервов не оказывала дополнительного влияния ни на один из этих параметров в клетках NB [61].

Точно так же исходный уровень OCR, АТФ-связанный OCR и митохондриальный биоэнергетический резерв были повышены в клетках ER α , сверхэкспрессирующих SK-N-BE (2) MNA NB, что частично опосредовано подавлением утилизации жирных кислот. Сверхэкспрессия митохондриально нацеливающей последовательности, помеченной ER β , в первичных эндометриодных клетках человека увеличивала базальный OCR и митохондриальный резерв. Нокаут ER β снижал экспрессию транскриптов NRF1, TFAM, MT-CO1 и MT-ATP6 в эндометриодных клетках и увеличивал антиапоптотический белок BCL-2, тем самым «спасая» клетки от митохондриального апоптоза, вызванного окислительным стрессом [56].

Исследования на самках мышей с мышечно-специфическим нокаутом Esr1 (ER α) ER α (MERKO) показали, что у мышей данной линии нарушен гомеостаз глюкозы, присутствует ожирение в сочетании с aberrантной митохондриальной морфологией, повышенным АФК, нарушением деления митохондрий, дисбалансом кальция и продукции АТФ. Эти данные указывают на ключевую роль митохондриальной функции ER α в мышцах. Было показано, что уровень ER α снижен в мышцах женщин с метаболическим синдромом. С помощью трансмиссионной электронной микроскопии удалось выявить удлиненные гиперфузурованные митохондрии с повышенным содержанием неактивного диаминна белка 1 (DRP1), фосфорилированного по ингибиторному остатку серина (SER 637).

Авторы также наблюдали увеличение регулятора кальциневрина 1 (Rcan1) и ингибитора кальциневрина, который приводит к нарушению митофагии, повышению АФК, что вызывает воспаление и резистентность к инсулину [62]. Контакт E2-ER α также необходим для поддержания числа сателлитных клеток (мышечных стволовых клеток) в мышцах самок грызунов и человека [63]. Действительно, у мышей с нокаутом ER α (Esr1^{-/-}) наблюдается снижение окисления жирных кислот в мышцах и повышенное общее ожирение, фиксируется нарушение репликации мтДНК, митофагии, аутофагии, сбой передачи сигналов инсулина (включая утилизацию глюкозы), высокий уровень H₂O₂, супероксида, накопление липидов и воспаление. Авторы отметили важность определения способов и подбора терапевтических средств для модуляции тканеспецифических путей, регулируемых ER α , которые будут корректировать

энергетический баланс и гомеостаз глюкозы, особенно у женщин в постменопаузе [64].

Заместительная терапия с использованием E2 у самок мышей после овариэктомии улучшала активность митохондриального комплекса I (CI) и декретировала H_2O_2 в скелетных мышцах, но увеличивала опосредованную CI продукцию H_2O_2 и снижала интенсивность OXPHOS в печени. Авторы заявили, что механизм(ы) тканевой специфичности действия E2 на функцию митохондрий остается неизвестным [65]. В то же время транскриптомное профилирование выявило микроРНК, контролирующее гликолиз и окислительный метаболизм в мышечных волокнах самцов мышей [66]. Роль эстрогенов в регуляции этих микроРНК еще неизвестна.

Интересно, что исследования, изучающие miRNAs в скелетных мышцах гомозиготных близнецов с дискордантным использованием заместительной гормональной терапии (HRT), выявили miR-182, miR-233 и miR-142-3p, нацеленные на IGF-R1, FOXO3A и воспалительную сигнализацию [67]. Эта группа ученых в другом своем исследовании также идентифицировала E2-регуляцию путей мышечной энергии у женщин, использующих препараты заместительной гормонотерапии [68].

На мышцах с нокаутом ER α – MERKO было продемонстрировано изменение морфологии митохондрий, имело место удлинение митохондрий, кроме того путем выраженного подавления передачи сигналов осуществлялось нарушение процесса деления митохондрий. Фактически дефицит ER α приводит к подавлению фосфорилирования диамин-родственного белка (DRP1), ключевого фактора процесса деления митохондрий. То есть у мышей MERKO преобладает фенотип дисфункциональных митохондрий в мышцах. Очевидно, ER необходим для поддержания функции митохондрий и защищает от связанных с митохондриями расстройств здоровья у женщин [69].

В экспериментах *in vitro* с использованием молекулярных методов определено, что E2 увеличивал уровни транскриптов мРНК MFN1, MFN2, OPA1 и DRP1, одновременно снижая FIS1 при 4-часовой обработке клеток MCF-7, и эти транскрипционные ответы ингибировались антиэстрогенным фулвострантом (ICI 182,780). Авторы сообщили, что E2 индуцировал слияние митохондрий в клетках MCF-7, снижал экспрессию белков комплекса OXPHOS и повышал уровень АТФ.

Аналогичные результаты были зафиксированы в клетках T47D, обработанных E2, кроме того обнаружено, что избыточная экспрессия ER β в клетках T47D увеличивает количество белков комплекса OXPHOS и снижает деление при одновременном

увеличении слияния [70]. Напротив, активация пути E2 – ER α в клетках MCF-7 увеличивала фосфорилирование DRP1 по ser616 для индукции активности DRP1, приводящей к делению митохондрий [71]. Возникла необходимость в ER α , так как нокаут заблокировал E2и индуцировал фосфорилирование DRP1, но было ли это опосредовано негеномной активацией или активацией гена, влияющего на этот ответ, не оценивалось.

Наконец, с точки зрения старения установлено, что E2 защищает от клеточного старения и митохондриальной дисфункции, данный факт был выявлен в экспериментах с использованием клеток пупочной вены человека, клеток гладкой мускулатуры сосудов у самок мышей C57BL/6 [72]. Известна способность E2 увеличивать митохондриальную аутофагию, поддерживать митохондриальную функцию, тем самым замедляя процесс старения, однако E2 не модулирует ассоциированный с микротрубочками белок 1 легкой цепи 3 (LC3), так же как дефицит белка, связанного с аутофагией-7 (ATG7). Более того, E2-опосредованные эффекты на митохондриальную аутофагию были устранены при помощи либо Unc-51-подобной киназы-1 (Ulk1), либо Ras-родственного белка Rab-9 (Rab9).

Эти результаты показали, что E2-опосредованная митохондриальная аутофагия связана с Rab9-зависимой альтернативной аутофагией. Кроме того, E2 усиливает регуляцию сиртуина 1 (SIRT1) и активирует печеночную киназу B1 (LKB1), AMPK и Ulk1, а это указывает на то, что эффект E2 на индукцию Rab9-зависимой альтернативной аутофагии опосредован путем SIRT1/LKB1/AMPK/Ulk1. По сравнению с ложнооперированными мышцами, у мышей с овариэктомией отмечены сниженная митохондриальная аутофагия и усиление митохондриальной дисфункции, а также старение артерий, все это успешно блокировалось благодаря E2 [72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, митохондрии – это унаследованные от матери органеллы, которые обладают важнейшими тканеспецифическими функциями, включая синтез гормонов и выработку энергии, влияющие на развитие человека, его здоровье и старение. Однако свойственно ли митохондриям женщин и мужчин устойчивые биологические различия, остается до конца неясным, что представляет собой серьезный пробел в знаниях. Решение этого вопроса имеет первостепенное значение для разработки клинически специфических показателей митохондриальной биологии и построения всеобъемлющих моделей здоровья человека, которые включают биоэнергетику.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Klinge C.M. Estrogenic control of mitochondrial function. *Redox Biol.* 2020;31:101435. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101435.
2. Simoni R.D., Hill R.L., Vaughan M. The discovery of estrone, estrinol, and estradiol and the biochemical study of reproduction. The work of Edward Adelbert Doisy. *J. Biol. Chem.* 2002;277(28):e17. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)66427-6.
3. Klinge C.M., Clark B.J., Prough R.A. Dehydroepiandrosterone research: past, current, and future. *Vitam Horm.* 2018;108:1–28. DOI: 10.1016/bs.vh.2018.02.002.
4. Chen K.L., Madak-Erdogan Z. Estrogens and female liver health. *Steroids.* 2018;133:38–43. DOI: 10.1016/j.steroids.2017.10.015.
5. Gustafsson J.A. Historical review of nuclear receptors. *J. Steroid Biochemistry Mol. Biol.* 2016;157:3–6. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.03.004.
6. Klinge C.M. Estrogens regulate life and death in the mitochondria. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2017;49(4):307–324. DOI: 10.1007/s10863-017-9704-1.
7. Beale A.L., Kaye D.M., Marques F.Z. The role of the gut microbiome in sex differences in arterial pressure. *Biol. Sex Differ.* 2019;10(1):22. DOI: 10.1186/s13293-019-0236-8.
8. Link J.C., Reue K. Genetic basis for sex differences in obesity and lipid metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 2017;37:225–245. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071816-064827.
9. Pearse R.V., Young-Pearse T.L. Lost in translational biology: Understanding sex differences to inform studies of diseases of the nervous system. *Brain Res.* 2019;1722:146352. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146352.
10. Shepard B.D. Sex differences in diabetes and kidney disease: mechanisms and consequences. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2019;317(2):F456–F462. DOI: 10.1152/ajprenal.00249.2019.
11. Frazier A.E., Thorburn D.R., Compton A.G. Mitochondrial energy generation disorders: genes, mechanisms, and clues to pathology. *J. Biol. Chem.* 2019;294(14):5386–5395. DOI: 10.1074/jbc.R117.809194.
12. Alston C.L., Rocha M.C., Lax N.Z., Turnbull D.M., Taylor R.W. The genetics and pathology of mitochondrial disease. *J. Pathol.* 2017;241(2):236–250. DOI: 10.1002/path.4809.
13. Rusecka J., Kaliszewska M., Bartnik E., Tońska K. Nuclear genes involved in mitochondrial diseases caused by instability of mitochondrial DNA. *J. Appl. Genet.* 2018;59(1):43–57. DOI: 10.1007/s13353-017-0424-3.
14. Gonzalez-Franquesa A., Patti M.E. Insulin resistance and mitochondrial dysfunction. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;982:465–520. DOI: 10.1007/978-3-319-55330-6_25.
15. Chow J., Rahman J., Achermann J.K., Dattani M.T., Rahman S. Mitochondrial disease and endocrine dysfunction. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017;13(2):92–104. DOI: 10.1038/nrendo.2016.151.
16. Balaton B.P., Dixon-McDougall T., Peeters S.B., Brown C.J. The eXceptional nature of the X chromosome. *Hum. Mol. Genet.* 2018;27(R2):R242–R249. DOI: 10.1093/hmg/ddy148.
17. Henstridge D.C., Abildgaard J., Lindegaard B., Febbraio M.A. Metabolic control and sex: A focus on inflammatory-linked mediators. *Br. J. Pharmacol.* 2019;176(21):4193–4207. DOI: 10.1111/bph.14642.
18. Mohammad I., Starskaia I., Nagy T., Guo J., Yatkin E., Väänänen K. et al. Estrogen receptor α contributes to T cell-mediated autoimmune inflammation by promoting T cell activation and proliferation. *Sci. Signal.* 2018;11(526):eaap9415. DOI: 10.1126/scisignal.aap9415.
19. Moulton V.R. Sex hormones in acquired immunity and autoimmune disease. *Front. Immunol.* 2018;9:2279. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02279.
20. Li Y., Xu A., Jia S., Huang J. Recent advances in the molecular mechanism of sex disparity in hepatocellular carcinoma. *Oncol. Lett.* 2019;17(5):4222–4228. DOI: 10.3892/ol.2019.10127.
21. Chen K.L., Madak-Erdogan Z. Estrogens and female liver health. *Steroids.* 2018;133:38–43. DOI: 10.1016/j.steroids.2017.10.015.
22. Skubic C., Drakulić Ž., Rozman D. Personalized therapy when tackling nonalcoholic fatty liver disease: a focus on sex, genes, and drugs. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2018;14(8):831–841. DOI: 10.1080/17425255.2018.1492552.
23. George N., Chen M., Yuen N., Hunt C.M., Suzuki A. Interplay of gender, age and drug properties on reporting frequency of drug-induced liver injury. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2018;94:101–107. DOI: 10.1016/j.yrtph.2018.01.018.
24. Cho J., Kim L., Li Z., Rose N.R., Talor M.V., Njoku D.B. Sex bias in experimental immune-mediated, drug-induced liver injury in BALB/c mice: suggested roles for Tregs, estrogen, and IL-6. *PLoS One.* 2013;8(4):e61186. DOI: 10.1371/journal.pone.0061186.
25. Marais G.A.B., Gaillard J.M., Vieira C., Plotton I., Sanlaville D., Gueyffier F. et al. Sex gap in aging and longevity: can sex chromosomes play a role? *Biol. Sex Differ.* 2018;9(1):33. DOI: 10.1186/s13293-018-0181-y.
26. Selvaraj V., Stocco D.M., Clark B.J. Current knowledge on the acute regulation of steroidogenesis. *Biol. Reprod.* 2018;99(1):13–26. DOI: 10.1093/biolre/iy102.
27. Picard M., McEwen B.S., Epel E.S., Sandi C. An energetic view of stress: Focus on mitochondria. *Front. Neuroendocrinol.* 2018;49:72–85. DOI: 10.1016/j.yfrne.2018.01.001.
28. Bajpai P., Koc E., Sonpavde G., Singh R., Singh K.K. Mitochondrial localization, import, and mitochondrial function of the androgen receptor. *J. Biol. Chem.* 2019;294(16):6621–6634. DOI: 10.1074/jbc.RA118.006727.
29. Ventura-Clapier R., Piquereau J., Veksler V., Garnier A. Estrogens, estrogen receptors effects on cardiac and skeletal muscle mitochondria. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019;10:557. DOI: 10.3389/fendo.2019.00557.
30. Junker A., Wang J., Gouspillou G., Ehinger J. K., Elmer E., Sjövall F. et al. Human studies of mitochondrial biology demonstrate an overall lack of binary sex differences: A multivariate meta-analysis. *FASEB.* 2022;36(2):e22146. DOI: 10.1096/fj.202101628R.
31. Vafai S.B., Mootha V.K. Mitochondrial disorders as windows into an ancient organelle. *Nature.* 2012;491(7424):374–383. DOI: 10.1038/nature11707.
32. Rius R., Cowley M.J., Riley L., Puttick C., Thorburn D.R., Christodoulou J. Biparental inheritance of mitochondrial DNA in humans is not a common phenomenon. *Genet. Med.* 2019;21(12):2823–2826. DOI: 10.1038/s41436-019-0568-0.
33. Heuer B. Mitochondrial DNA: unraveling the “other” genome. *J. Am. Assoc. Nurse Pract.* 2021;33:673–675. DOI: 10.1097/JXX.0000000000000646.

34. Morganti C., Bonora M., Marchi S., Ferroni L., Gardin C., Wieckowski M.R. et al. Citrate mediates crosstalk between mitochondria and the nucleus to promote human mesenchymal stem cell *in vitro* osteogenesis. *Cells*. 2020;9:1034. DOI: 10.3390/cells9041034.
35. López-Lluch G. Mitochondrial activity and dynamics changes regarding metabolism in ageing and obesity. *Mech. Ageing Dev.* 2017;162:108–121. DOI: 10.1016/j.mad.2016.12.005.
36. Kenny T.C., Craig A.J., Villanueva A., Germain D. Mito-hormesis primes tumor invasion and metastasis. *Cell Rep.* 2019;27(8):2292–2303.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.04.095.
37. Lejri I., Grimm A., Eckert A. Mitochondria, estrogen and female brain aging. *Front. Aging Neurosci.* 2018;10:124. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00124.
38. Amsterdam A., Keren-Tal I., Aharoni D., Dantes A., Land-Bracha A., Rimon E. et al. Steroidogenesis and apoptosis in the mammalian ovary. *Steroids*. 2003;68(10–13):861–867. DOI: 10.1016/j.steroids.2003.09.003.
39. Midzak A., Papadopoulos V. Adrenal mitochondria and steroidogenesis: from individual proteins to functional protein assemblies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 201629;7:106. DOI: 10.3389/fendo.2016.00106.
40. Picard M., McEwen B.S., Epel E.S., Sandi C. An energetic view of stress: Focus on mitochondria. *Front. Neuroendocrinol.* 2018;49:72–85. DOI: 10.1016/j.yfrne.2018.01.001.
41. Jiao L., Machuki J.O., Wu Q., Shi M., Fu L., Adekunle A.O. et al. Estrogen and calcium handling proteins: new discoveries and mechanisms in cardiovascular diseases. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2020;318(4):H820–H829. DOI: 10.1152/ajpheart.00734.2019.
42. Landen S., Voisin S., Craig J.M., McGee S.L., Lamon S., Einnon N. Sex-dependent genetic and epigenetic adaptation to endurance exercise. *Epigenetics*. 2019;14(6):523–535. DOI: 10.1080/15592294.2019.1603961.
43. Mahmoodzadeh S., Dworatzek E. The role of 17 β -estradiol and estrogen receptors in regulation of Ca²⁺ channels and mitochondrial function in cardiomyocytes. *Front. Endocrinol.* 2019;10:310. DOI: 10.3389/fendo.2019.00310.
44. Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Shikhlyarova A.I., Yengibaryan M.A., Vashchenko L.N., Surikova E.I. et al. Content of apoptosis factors and self-organization processes in the mitochondria of heart cells in female mice C57BL/6 under growth of melanoma B16/F10 linked with comorbid pathology. *Cardiometry*. 2021;18:121–130.
45. Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Черярина Н.Д., Бандовкина В.А. и др. Половые различия в содержании стероидных гормонов в митохондриях клеток сердца на этапах развития меланомы В16/ F10, сопряженной с хронической нейрогенной болью. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2021;11(3):40–47.
46. Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Каплиева И.В., Шихлярова А.И., Сурикова Е.И., Черярина Н.Д. и др. Содержание нейростероидов в митохондриях клеток коры головного мозга при развитии меланомы В16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2021;11(4):48–55.
47. Norheim F., Hasin-Brumshtein Y., Vergnes L., Chella Krishnan K., Pan C., Seldin M.M. et al. Gene-by-sex interactions in mitochondrial functions and cardio-metabolic traits. *Cell Metab.* 2019;29(4):932–949. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.12.013.
48. Gomez M., Germain D. Cross talk between SOD1 and the mitochondrial UPR in cancer and neurodegeneration. *Mol. Cell Neurosci.* 2019;98:12–18. DOI: 10.1016/j.mcn.2019.04.003.
49. Lynch S., Boyett J.E., Smith M.R., Giordano-Mooga S. Sex hormone regulation of proteins modulating mitochondrial metabolism, dynamics and inter-organellar cross talk in cardiovascular disease. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;8:610516. DOI: 10.3389/fcell.2020.610516.
50. Guajardo-Correa E., Silva-Agüero J.F., Calle X., Chiong M., Henríquez M., García-Rivas G. et al. Estrogen signaling as a bridge between the nucleus and mitochondria in cardiovascular diseases. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;10:968373. DOI: 10.3389/fcell.2022.968373.
51. Iorga A., Cunningham C.M., Moazeni S., Ruffenach G., Umar S., Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol. Sex Differ.* 2017;8(1):33. DOI: 10.1186/s13293-017-0152-8.
52. Okoh V.O., Garba N.A., Penney R.B., Das J., Deoraj A., Singh K.P. et al. Redox signalling to nuclear regulatory proteins by reactive oxygen species contributes to oestrogen-induced growth of breast cancer cells. *Br. J. Cancer*. 2015;112(10):1687–1702. DOI: 10.1038/bjc.2014.586.
53. Lone M.U., Baghel K.S., Kanchan R.K., Shrivastava R., Malik S.A., Tewari B.N. et al. Physical interaction of estrogen receptor with MnSOD: implication in mitochondrial O₂-up-regulation and mTORC2 potentiation in estrogen-responsive breast cancer cells. *Oncogene*. 2017;36(13):1829–1839. DOI: 10.1038/onc.2016.346.
54. Psarra A.M., Sekeris C.E. Glucocorticoid receptors and other nuclear transcription factors in mitochondria and possible functions. *Biochim. Biophys. Acta*. 2009;1787(5):431–436. DOI: 10.1016/j.bbabi.2008.11.011.
55. Song I.S., Jeong Y.J., Jeong S.H., Kim J.E., Han J., Kim T.H. et al. Modulation of mitochondrial ER β expression inhibits triple-negative breast cancer tumor progression by activating mitochondrial function. *Cell Physiol. Biochem*. 2019;52(3):468–485. DOI: 10.33594/0000000034.
56. Liao T.L., Li Yu.K., Zeng K.R., Wang Y.P., Chang HJ, Lin Y.F. et al. Mitochondrial translocation of estrogen receptor β confer resistance to oxidative stroke-induced apoptosis, and contributes to the pathogenesis of endometriosis. *Free Radic. Biol. Med.* 2019;134:359–373. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.022.
57. Nelson A.W., Groen A.J., Miller J.L., Warren A.Y., Holmes K.A., Tarulli G.A. et al. Comprehensive assessment of estrogen receptor beta antibodies in cancer cell line models and tissue reveals critical limitations in reagent specificity. *Mol. Cell Endocrinol.* 2017;440:138–150. DOI: 10.1016/j.mce.2016.11.016.
58. Wang Z.-Y., Yin L. Estrogen receptor alpha-36 (ER- α 36): a new player in human breast cancer. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015;418:193–206. DOI: 10.1016/J.MCE.2015.04.017.
59. Yu L., Das P., Vall A.J., Yan Y., Gao X., Sifre M.I. et al. Bisphenol A induces human uterine leiomyoma cell proliferation

- through membrane-associated ER α 36 via nongenomic signaling pathways. *Mol. Cell Endocrinol.* 2019;484:59–68. DOI: 10.1016/j.mce.2019.01.001.
60. Radde B.N., Ivanova M.M., May H.H., Alizade-Rad N., Piell K., Van Hues P. et al. Klin see nuclear respiratory factor-1 and bioenergetics in tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Exp. Cell Res.* 2016;347(1):222–231. DOI: 10.1016/j.yexcr.2016.08.006.
 61. Dzieran J., Rodriguez Garcia A., Westermark U.K., Henley A.B., Eyre Sánchez E., Träger C. et al. MYCN-amplified neuroblastoma maintains an aggressive and undifferentiated phenotype by deregulation of estrogen and NGF signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018;115(6):e1229–e1238. DOI: 10.1073/pnas.1710901115.
 62. Ribas V., Drew B.G., Zhou Z., Phun J., Kalajian N.Y., Soleymani T. et al. Skeletal muscle action of estrogen receptor α is critical for the maintenance of mitochondrial function and metabolic homeostasis in females. *Sci. Transl. Med.* 2016;8(334):334ra54. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad3815.
 63. Collins B.C., Arpke R.W., Larson A.A., Baumann C.W., Xie N. et al. Estrogen regulates the satellite cell compartment in females. *Cell Rep.* 2019;28(2):368–381. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.06.025.
 64. Hevener A.L., Zhou Z., Moore T.M., Drew B.G., Ribas V. The impact of ER α action on muscle metabolism and insulin sensitivity – strong enough for a man, made for a woman. *Mol. Metab.* 2018;15:20–34. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.06.013.
 65. Torres M.J., Ryan T.E., Lin C.T., Zeczycki T.N., Neuffer P.D. Impact of 17 β -estradiol on complex I kinetics and H₂O₂ production in liver and skeletal muscle mitochondria. *J. Biol. Chem.* 2018;293(43):16889–16898. DOI: 10.1074/jbc.RA118.005148.
 66. Chemello F., Grespi F., Zulian A., Cancellara P., Hebert-Chate-lain E., Martini P. et al. Transcriptomic analysis of single isolated myofibers identifies miR-27a-3p and miR-142-3p as regulators of metabolism in skeletal muscle. *Cell Rep.* 2019;26(13):3784–3797.e8. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.02.105.
 67. Kangas R., Törmäkangas T., Fey V., Pursiheimo J., Miinalainen I., Alen M. et al. Aging and serum exomiR content in women-effects of estrogenic hormone replacement therapy. *Sci. Rep.* 2017;7:42702. DOI: 10.1038/srep42702.
 68. Laakkonen E.K., Soliymani R., Lalowski M. Estrogen regulates muscle bioenergetic signaling. *Aging (Albany NY).* 2018;10(2):160–161. DOI: 10.18632/aging.101380.
 69. Yoh K., Ikeda K., Horie K., Inoue S. Roles of estrogen, estrogen receptors, and estrogen-related receptors in skeletal muscle: regulation of mitochondrial function. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):1853. DOI: 10.3390/ijms24031853.
 70. Sastre-Serra J., Nadal-Serrano M., Pons D.G., Roca P., Oliver J. The over-expression of ERbeta modifies estradiol effects on mitochondrial dynamics in breast cancer cell line. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2013;45(7):1509–1515. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.04.007.
 71. Oo P.S., Yamaguchi Y., Sawaguchi A., Tin HtweKyaw M., Chojookhuu N., Noor Ali M. et al. Estrogen regulates mitochondrial morphology through phosphorylation of dynamin-related protein 1 in MCF7 human breast cancer cells. *Acta Histochem. Cytochem.* 2018;51(1):21–31. DOI: 10.1267/ahc.17034.
 72. Sasaki Y., Ikeda Y., Uchikado Y., Akasaki Y., Sadoshima J., Ohishi M. Estrogen plays a crucial role in rab9-dependent mitochondrial autophagy, delaying arterial senescence. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(7):e019310. DOI: 10.1161/JAHA.120.019310.

Вклад авторов

Кит О.И. – окончательное утверждение для публикации рукописи. Франциянц Е.М. – разработка концепции и дизайна. Шихлярова А.И., Ильченко С.А. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания. Нескубина И.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Информация об авторах

Кит Олег Иванович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, генеральный директор НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, super.gormon@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Франциянц Елена Михайловна – д-р биол. наук, профессор, зам. генерального директора по науке, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, super.gormon@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Шихлярова Алла Ивановна – д-р биол. наук, профессор, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, shikhliarova.a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>.

Нескубина Ирина Валерьевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, neskubina.irina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

Ильченко Сергей Александрович – канд. мед. наук, врач-онколог, отделение абдоминальной онкологии № 1, зам. генерального директора по образовательной деятельности, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, ilchenkosergei@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0796-3307>

✉ Нескубина Ирина Валерьевна, neskubina.irina@mail.ru

Поступила в редакцию 17.08.2023;
одобрена после рецензирования 10.10.2023;
принята к публикации 02.11.2023