

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва

² Ивановская государственная медицинская академия

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва

Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований лигнана 7-гидроксиматаирезинола

О.А. Громова, д.м.н., проф.^{1,2}, И.Ю. Торшин, к.ф.-м.н.¹, А.Н. Рубашкина², Н.К. Тетрашвили, д.м.н., проф.³, Н.П. Лапочкина, д.м.н.²

Адрес для переписки: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Рубашкина А.Н. и др. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований лигнана 7-гидроксиматаирезинола // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № %. С. %%

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-%-%-%

Систематический анализ исследований 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) свидетельствует о высокой биоусвояемости (> 50%) и низкой токсичности молекулы. В эксперименте пероральный прием 7-ГМР в дозе 160 мг/кг/сут не сопровождался развитием неблагоприятных эффектов, 7-ГМР в дозе 2600 мг/кг/сут приводил к незначительному снижению массы тела. Показаны противовоспалительные свойства 7-ГМР, обусловленные ингибированием белка NF-κB (опосредует провоспалительные эффекты фактора некроза опухоли альфа) и повышением экспрессии ферментов антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы и гемоксигеназы 1. На фоне применения 7-ГМР в дозах 36 или 72 мг/сут отмечалось статистически достоверное снижение частоты приливов. Наиболее изучены противоопухолевые свойства 7-ГМР. В экспериментах установлено, что 7-ГМР ингибирует рост гепатомы, опухолей молочной железы, матки, предстательной железы и аденоматозной полипозной кишечной неоплазии.

Ключевые слова: лигнаны ели, 7-гидроксиматаирезинол, противовоспалительное действие, противоопухолевое действие

Введение

Лигнан 7-гидроксиматаирезинол (7-ГМР) был найден в составе экстрактов ели (*Picea abies*), пихты белой (*Abies alba*), дугласовой пихты (*Pseudotsuga menziesii*) и других хвойных деревьев. 7-ГМР также является основным лигнаном зерновых (пшеницы, овса, ячменя,

проса), отрубей кукурузы и цельного зерна амаранта [1]. В норвежских хвойных деревьях содержание гидроксиматаирезинола достигает 84% от общего количества лигнанов [2]. 7-ГМР и другие лигнаны растений (матаирезинол, сециолаларицирезинол, ларицирезинол, изоларицирезинол, си-

рингарезинол, медирезинол, пинорезинол, сезамин, сезамолинол) характеризуются антиоксидантными [3], противовоспалительными, противомикробными и противоопухолевыми свойствами [4, 5]. Ранее нами был проведен хемореактивный анализ свойств молекулы 7-ГМР в сравнении с контрольными молекулами (17-эстрадиолом, фитоэстрогеном, бета-ситостеролом, эпигаллокатехин-3-галлатом) [6]. Это позволило сформулировать молекулярные механизмы некоторых эффектов молекулы 7-ГМР:

- противовоспалительного (ингибирование 5-липоксигеназы, матриксной металлопротеиназы 2, митоген-активируемой киназы р38-альфа, рецептора лейкотриена В4, рецептора простагличина);
- противоопухолевого (антиоксидантный эффект за счет ингибирования гемоксигеназы 2, ингибирование циклинзависимых киназ 3 и 4, фактора роста эпидермиса, белка mTOR);
- вазодилаторного (ингибирование адренорецепторов и ренина);
- антибактериального и противовирусного (ингибирование вирусных протеаз 3С).

Несмотря на широкий спектр возможных фармакологических эффектов 7-ГМР, обнаруженных в результате хемореактивного анализа, по данным литературы, были изучены лишь некоторые из них. База данных Embase содержит более 200 публикаций по исследованиям 7-ГМР, база данных PubMed – 57 публикаций. В настоящей работе представлены результаты систематического анализа всех имеющихся научных публикаций по исследованиям биологических и биомедицинских эффектов молекулы 7-ГМР, последовательно рассмотрены результаты экспериментальных и клинических исследований 7-ГМР, в том числе фармакокинетика, токсичность, противовоспалительные и противоопухолевые свойства. Отдельно проанализирован вопрос о потенциальных проэстрогенных свойствах молекулы.

Фармакокинетика

Фармакокинетика, биодоступность и влияние 7-ГМР на клинические симптомы в постменопаузе изучались у женщин, не получавших заместительную гормональную терапию ($n = 22$). Участники принимали 7-ГМР по 36 мг/сут (низкая доза) либо 72 мг/сут (высокая доза) в течение восьми недель. Согласно фармакокинетическому анализу, максимальная концентрация 7-ГМР в крови составила 757 нг/мл, а время ее достижения – один час (рис. 1А). К восьмой неделе исследования уровень 7-ГМР в плазме крови достоверно увеличился при приеме 7-ГМР в обеих дозах ($p < 0,05$, рис. 1Б и В) [7]. Известно, что под воздействием кишечной флоры 7-ГМР трансформируется в энтеролактон – основной продукт биотрансформации растительных лигнанов в организме. На фоне применения 7-ГМР в течение восьми недель уровни энтеролактона в плазме крови увеличились в 1,5 раза в обеих группах, отмечалось снижение частоты приливов. 7-ГМР в дозе до 72 мг/сут, принимаемый на протяжении восьми недель, был безопасным и хорошо переносился [7].

Токсичность

В экспериментальном исследовании хронической токсичности 7-ГМР в форме ацетата калия крысы ежедневно получали 7-ГМР в дозах 160, 640 и 2600 мг/кг/сут в течение 13 недель. 7-ГМР существенно не влиял на какие-либо внешние клинические симптомы, результаты офтальмоскопии или двигательную активность крыс. В подгруппе самцов применение максимальной дозы ассоциировалось с некоторым уменьшением массы тела на протяжении всего исследования и увеличением относительной массы почек. На фоне использования 7-ГМР в высоких дозах наблюдался рост количества тромбоцитов у самок и количества лейкоцитов у самцов. У самок также было отмечено некоторое удлинение менструального цикла.

Уровень триглицеридов плазмы дозозависимо снижался при всех трех дозировках. Таким образом, при длительном приеме 7-ГМР в дозе 160 мг/кг/сут не выявлялось никаких неблагоприятных эффектов [8].

В исследовании с участием здоровых добровольцев-мужчин не установлено каких-либо побочных эффектов от однократного приема 7-ГМР в дозе до 1350 мг [9].

Токсикология 7-ГМР была исследована на беременных крысах, которые получали дотации 7-ГМР в дозах 140–180, 460–740 и 1190–2930 мг/кг/сут с 0-го по 21-й день гестации. У животных изучались стандартные параметры репродуктивной функции (индексы плодовитости и беременности, наличие или отсутствие желтого тела, имплантации яйцеклетки, потери

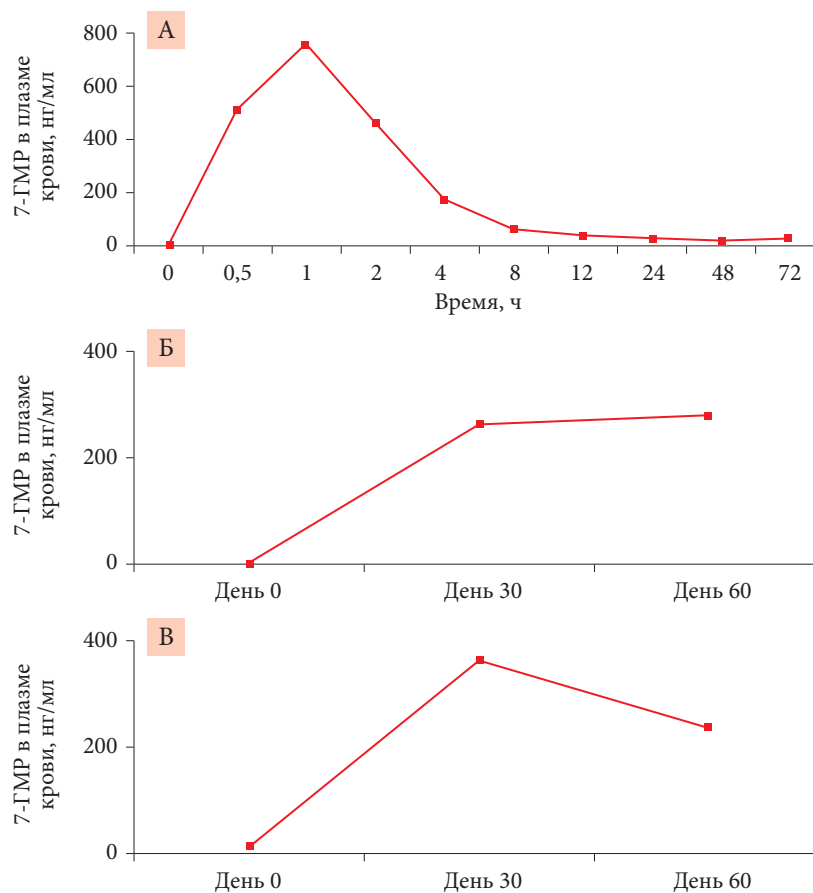


Рис. 1. Результаты фармакокинетического исследования 7-ГМР: А – после однократного приема 36 мг; Б – после приема 36 мг/сут в течение восьми недель ($p = 0,006$); В – после приема 72 мг/сут в течение восьми недель ($p = 0,004$)

яйцеклетки до и после имплантации, количество ранних и поздних резорбций эмбрионов, количество живых и мертвых плодов, вес репродуктивных органов). У плодов оценивались внешние, висцеральные и скелетные изменения. Оказалось, что 7-ГМР не влияет на репродуктивную функцию и не приводит к тератогенезу. Уменьшение массы тела самок и объема потребляемой пищи наблюдалось во всех группах в течение первых трех дней беременности вследствие снижения вкусовой привлекательности

корма, поскольку 7-ГМР имеет характерный горьковатый вкус [10]. Таким образом, 7-ГМР был по существу нетоксичным при назначении крысам (2000 мг/кг/сут в течение 28 суток) и собакам (665 мг/кг/сут в течение 28 суток), несмотря на то что 7-ГМР хорошо всасывается (> 50% дозы) и быстро элиминируется [9].

Противовоспалительные свойства

Лигнан 7-ГМР характеризуется выраженной противовоспалительной

активностью и эффективно ингибирует специфические воспалительные реакции с участием клеток, регулирующих процессы воспаления, – моноцитов и гранулоцитов. В моноцитах линии ТНР-1 7-ГМР дозозависимо ингибирует синтез/секрецию фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, а в гранулоцитах – снижает уровни активных форм кислорода и провоспалительного интерлейкина 8 [11].

Эндотелиальное воспаление преобладает в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний. Показано, что в эндотелиальных клетках аорты 7-ГМР ингибирует индуцированную ФНО-альфа экспрессию белков клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 (рис. 2). Это приводит к снижению ФНО-альфа-индуцированной адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам (рис. 3) и более низкой активации провоспалительного фактора транскрипции NF-κB, значительно снижая ФНО-альфа-индуцированное фосфорилирование NF-κB по аминокислотному остатку серин-536 (на 30–80%) [12].

По данным другого исследования, 7-ГМР тормозит ФНО-альфа-опосредованные воспалительные процессы именно за счет ингибирования фосфорилирования провоспалительного фактора NF-κB (ФНО-альфа-связанного ядерного фактора κB, рис. 4) и ингибирования транслокации белка NF-κB внутрь клеточного ядра. В результате блокировки активности NF-κB 7-ГМР подавлял экспрессию мРНК и белка провоспалительных медиаторов ФНО-альфа (молекулы адгезии сосудистых клеток I, интерлейкина 6, индуцибельной синтазы оксида азота) [13].

Кроме того, 7-ГМР дозозависимо тормозил ФНО-альфа-индуцированное фосфорилирование внеклеточной сигнально-регулируемой киназы 1/2 ERK (МАРК) и Akt, что важно для замедления роста опухолевых клеток, снижал уровни активных форм кислорода за счет индуцирования экспрессии ферментов антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы и гемок-

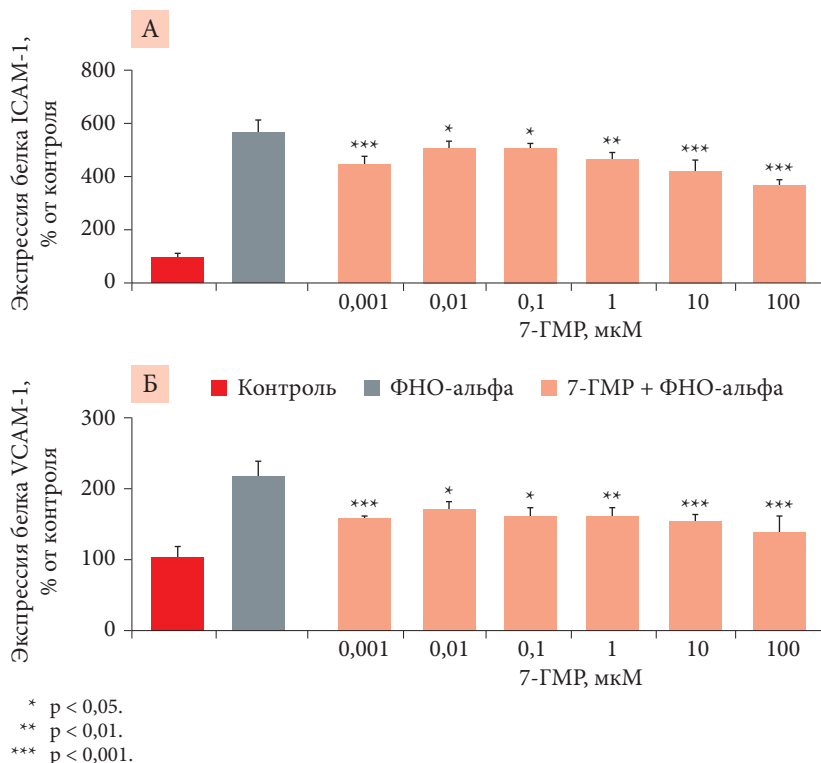


Рис. 2. Подавление лигнаном 7-ГМР ФНО-альфа-индуцированной экспрессии белков ICAM-1 (А) и VCAM-1 (Б) в эндотелиальных клетках аорты

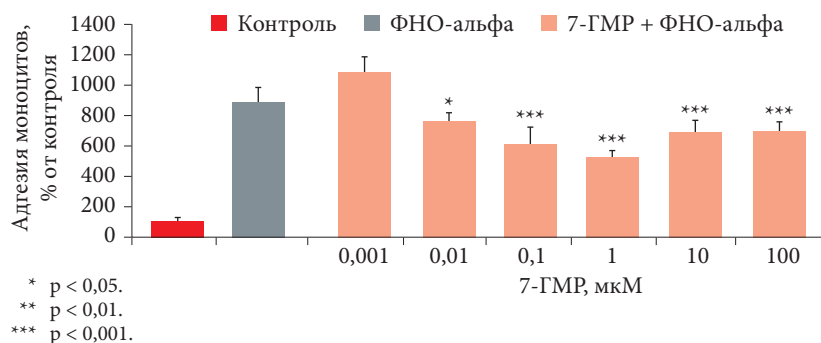


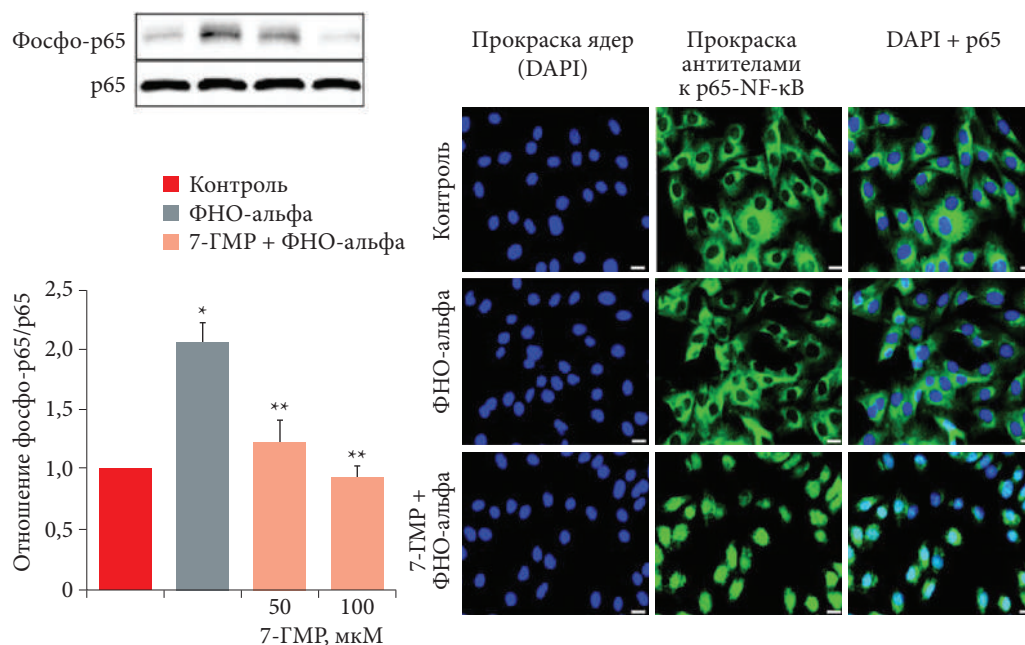
Рис. 3. Подавление лигнаном 7-ГМР ФНО-альфа-индуцированной адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам аорты

сигеназы 1, повышал экспрессию эритроидного ядерного фактора 2, который активирует экспрессию ферментов антиоксидантной защиты [13].

Потенциальные эстрогенные свойства

Вопрос существования про- или антиэстрогенных эффектов 7-ГМР достаточно спорный. В цитируемом ранее клиническом исследовании с участием здоровых женщин в постменопаузе 7-ГМР быстро абсорбировался и метаболизировался до энтеролактона микробиотой кишечника. Клинически это сопровождалось статистически достоверным снижением частоты приливов на 50% от исходного уровня ($p = 0,025$, в течение восьми недель, рис. 5) [7]. На основании этого результата некоторые исследователи предположили, что 7-ГМР якобы обладает проэстрогенным действием. Однако данный вывод совершенно не обоснован. Рассмотрим более подробно патофизиологию приливов.

Приливы – вазомоторные симптомы, наиболее часто встречающиеся при менопаузе и гормональных расстройствах репродуктивной системы. Более 80% женщин в менопаузе страдают от приливов, и более чем у 10% из них эти симптомы значительно снижают качество жизни. Считается, что заместительная гормональная терапия эстрогенными препаратами – одно из наиболее эффективных средств устранения приливов [14]. Хотя применение эстрогенов приводит к уменьшению остроты и частоты приливов в 80–90% случаев, осторожность при назначении эстрогенных препаратов следует соблюдать у всех женщин, страдающих раком молочной железы, яичников [15], раком матки [16], венозной тромбозом или имеющих семейную историю рака груди [17]. Кроме того, известны нежелательные эффекты эстрогенной терапии, такие как головная боль, избыточная задержка жидкости, болезненность молочных желез, маточные кровотечения и др. [18].



* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.
** $p < 0,05$ по сравнению с ФНО-альфа.

Рис. 4. Подавление лигнаном 7-ГМР фосфорилирования и ядерной транслокации фактора NF-κB p65 в эндотелиальных клетках. Клетки предварительно обрабатывали 7-ГМР (50, 100 мкМ) в течение четырех часов и затем стимулировали ФНО-альфа (20 нг/мл) в течение двух часов. Лизаты клеток анализировали с использованием фосфорспецифических антител к NF-κB (p65)

Важно отметить, что устранение приливов на фоне приема 7-ГМР вовсе не является аргументом в пользу предполагаемого «проэстрогенного» действия 7-ГМР. Дело в том, что приливы возникают вследствие по крайней мере трех патофизиологических механизмов: вегетативного (нарушения регуляции вегетативной нервной системы), абстинентного и гормонально-нейротрансмиттерного (влияние на терморегуляторное ядро гипоталамуса) [19].

Действие эстрогенов связано, по всей видимости, именно с абстинентным механизмом, то есть приливы рассматриваются как проявление своеобразной «абстиненции» эстроген-чувствительных нейрональных систем, находившихся долгое время в условиях высокого содержания эстрогенов. В самом деле, существует определенная схожесть симптоматики менопаузы и симптоматики при абстинентном синдроме в случае болезней зависимости. Косвенно

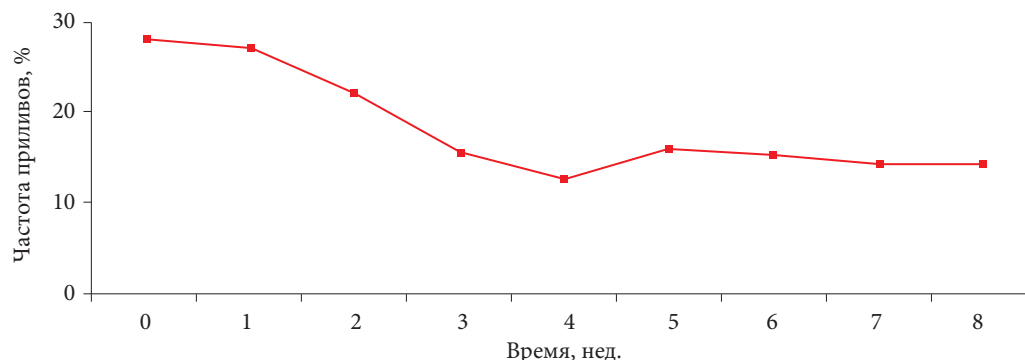


Рис. 5. Снижение частоты приливов при приеме 72 мг/сут 7-ГМР в течение восьми недель

подтверждает возможность абстиненции к эстрогенам провокация приливов при использовании заместительной гормональной терапии у пациенток с первичной аменореей [14].

В то же время влияние того или иного препарата на патофизиологию приливов может осуществляться и по другим механизмам. В медиальной преоптической области гипоталамуса содержится терморегуляторное ядро, активирующее механизмы для поддержания температуры тела в нормальном диапазоне, называемом терморегуляторной зоной. У женщин с приливами границы терморегуляторной зоны уже по сравнению с женщинами, которые не испытывают приливов, что обусловлено избытком катехоламинов и недостатком серотонина [19].

Например, молекула бета-аланина в коей мере не может считаться «проэстрогенной», однако бета-аланин эффективен в терапии эстроген-зависимых приливов [20]. Бета-аланин и синтезируемый из него карнозин облегчают симптоматику приливов благодаря антигистаминному эффекту [21]. Бета-аланин необходим для синтеза ацетилкоэнзима А – центрального кофермента биохимических путей, вовлеченных в метаболизм жиров, белков и углеводов. По данным биоинформационного и хемореактивного анализов, ингибирование бета-аланином активности глициновых и NMDA-рецепторов может быть важным механизмом терапевтического эффекта препарата при приливах [19, 22]. Таким образом, влияние на патофизиологию приливов, установленное в рамках того или иного клинического исследования, не может быть доказательством влияния 7-ГМР на рецепторы эстрогенов.

Другой механизм возможного «проэстрогенового» эффекта 7-ГМР заключается в воздействии на уровни эндогенных эстрогенов. Предполагается, что прием растительных лигнанов благотворно сказывается на метаболизме эстрогенов. Например, прием в течение месяца многокомпонентной добавки для профилактики опухо-

лей молочной железы, содержащей 7-ГМР, индол-3-карбинол, глюкрат кальция, экстракты расторопши, крапивы, значительно увеличивал концентрацию 2-гидроксиэстрогена в моче [23]. Однако этот эффект не исследовался отдельно для 7-ГМР, так что вопрос остается открытым.

В целом, все имеющиеся аргументы в защиту предполагаемых «проэстрогенных» эффектов 7-ГМР косвенны. Опубликованных исследований, в которых демонстрировалось бы непосредственное связывание лигнанов и рецепторов эстрогенов, не найдено. По причине отсутствия прямых данных о взаимодействии 7-ГМР и других растительных лигнанов с рецепторами эстрогенов имеющиеся косвенные результаты достаточно противоречивы и зависят от применявшегося метода исследования. Например, при использовании первичных гепатоцитов линий клеток RTH-149 и ZF-L для скрининга эстрогенной активности лигнановых экстрактов *in vitro* эстрогенную активность измеряли как секрецию белка вителлогена (эстроген дозозависимо индуцирует секрецию вителлогена). В результате эстрогенная активность лигнана 7-ГМР не была подтверждена [24]. В другом исследовании потенциальную «эстрогенность» 7-ГМР и энтеролактона оценивали по другой методике: изучалось влияние различных веществ на рост и апоптотические маркеры в клеточной линии MCF-7, чувствительной к эстрогенам. Обнаружено, что испытываемые вещества (7-ГМР, энтеролактон, эстрадиол) увеличивали процент клеток MCF-7 в S-фазе клеточного цикла, причем эффекты 7-ГМР и энтеролактона были снижены в присутствии антагониста рецептора эстрогена (тамоксифена) [25]. Выводы этого эксперимента, проведенного на культуре клеток, тем не менее недостаточно обоснованы. Во-первых, рост клеток линии MCF-7 может происходить не только из-за предполагаемых «проэстрогенных» эффектов 7-ГМР, но и по другим причинам. Во-вторых, тамоксифен может вли-

ять на рост клеток, не только взаимодействуя с рецепторами эстрогенов (например, влиять на апоптоз белков Bcl-2, Вах и др.). В-третьих, не получено прямых доказательств связывания 7-ГМР с рецепторами эстрогенов.

Следует отметить, что при анализе взаимодействий лигнана 7-ГМР со стероидными рецепторами *in vitro* в концентрациях менее 1,0 мкМ для 7-ГМР не установлено никакой антиндрогенной, эстрогенной или антиэстрогенной активности [26]. Таким образом, молекулярные механизмы влияния 7-ГМР на патофизиологию приливов требуют отдельного изучения.

Противоопухолевые свойства

7-ГМР характеризуется выраженными противоопухолевыми свойствами (профилактика образования опухолей, замедление роста уже имеющихся опухолей). 7-ГМР и его метаболит энтеролактон ингибируют рост модели опухоли молочной железы [27], индуцированной 7,12-диметилбензантраценом. Противоопухолевый эффект 7-ГМР наблюдается уже при использовании достаточно низкой дозы – 4,7 мг/кг/сут [28]. Важно отметить, что противоопухолевый эффект характерен именно для 7-ГМР и матаирезинола, но не для схожей с ними молекулы нортрахелогенина (рис. 6). В отличие от 7-ГМР нортрахелогенин не ингибировал рост индуцированных диметилбензантраценом опухолей молочной железы и не метаболизировался до энтеролактона [27]. Данный результат представляет существенный интерес для установления потенциальных молекулярных механизмов противоопухолевого воздействия 7-ГМР. В эксперименте 7-ГМР и его метаболит энтеролактон уменьшали рост и метастазы клеток опухоли печени, привитых подкожно крысам (клеток гепатомы линии АН109А). Значение 50%-ной ингибирующей концентрации для пролиферации клеток гепатомы составило 200 мкМ, а для инвазии клеток гепатомы – 144 мкМ. 7-ГМР и энтеролактон подавляли пролиферацию

клеток гепатомы, удлиняя время деления клеток гепатомы и увеличивая скорость апоптоза [29].

Противоопухолевый эффект 7-ГМР продемонстрирован на модели рака предстательной железы (ксенотрансплантаты онкоклеток у мышей с резекцией тимуса). Через три дня после инъекций опухолевых клеток мыши начали получать либо стандартную диету, либо стандартную диету, дополненную 7-ГМР (0,15% от общей массы). Затем в течение девяти недель наблюдали скорость роста опухоли. По сравнению с контролем прием 7-ГМР ассоциировался с меньшим объемом опухоли, более медленным темпом ее роста и большей интенсивностью апоптоза опухолевых клеток [30].

В эксперименте показано, что 7-ГМР позволяет осуществлять эффективную профилактику опухолей матки, вызванных однократным воздействием канцерогена N-этил-N'-нитро-N-нитрозогуанидина на крыс в 11-недельном возрасте. После чего осуществлялись дотации 7-ГМР (200 или 600 мг/кг в составе соевой диеты) до возраста 15 месяцев. Заболеваемость аденокарциномой матки была значительно снижена уже при приеме 200 мг/кг 7-ГМР (11%) (доля заболевших в контрольной группе – 50%, $p < 0,05$). 7-ГМР метаболизируется главным образом в энтеролактон и гидроксипентолактон [31].

7-ГМР в дозе 30 мг/кг/сут статистически значимо ингибировал рост опухоли молочной железы крыс, индуцированной диметилбензантраценом, уменьшал образование полипов и предотвращал накопление бета-катенина в ядре (патологическая метка образования полипов) [9].

Химиопрофилактическая активность 7-ГМР также была показана на модели аденоматозной полипозной кишечной неоплазии у мышей. Среднее число аденом в тонком кишечнике у мышей, получавших 7-ГМР, было значительно ниже ($26,6 \pm 11,0$, $p < 0,05$) по сравнению с мышами в группе плацебо (инулин, $39,6 \pm 8,9$, рис. 7). 7-ГМР приводил к нормализации

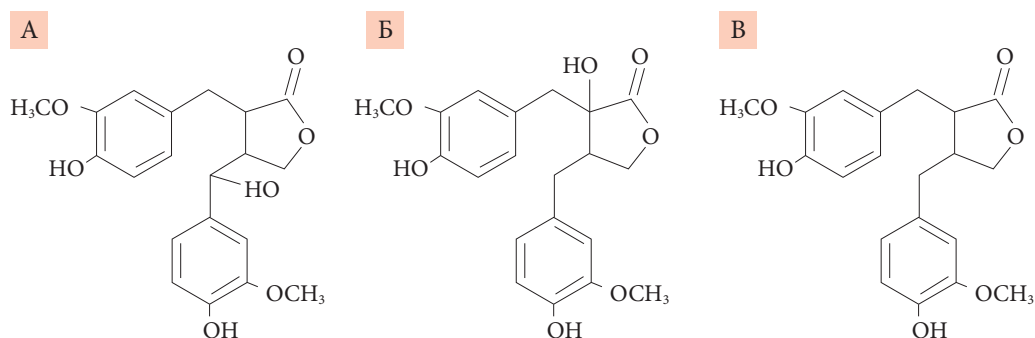


Рис. 6. Химические структуры 7-ГМР (А), матаирезинола (Б) и нортрахелогенина (В)

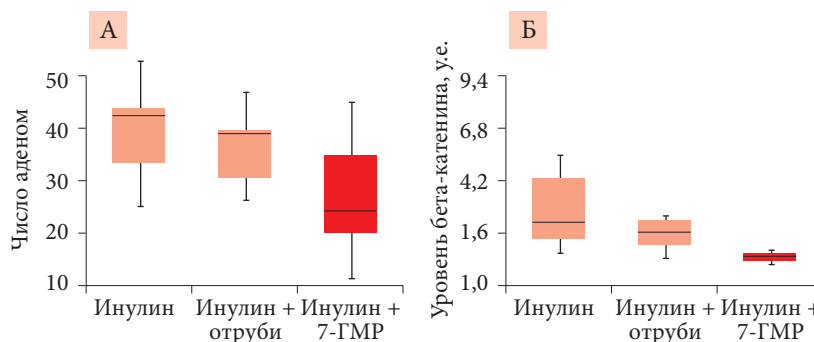


Рис. 7. Химиопрофилактическая активность 7-ГМР на модели аденоматозной полипозной кишечной неоплазии у мышей, получавших в течение пяти недель диету с высоким содержанием жиров, с добавлением 2,5% инулина, 2,5% инулина + 10% ржаных отрубей или 2,5% инулина + 0,02% 7-ГМР: А – общее количество аденом; Б – внутриядерный уровень бета-катенина в ткани аденомы

уровня бета-катенина в ткани аденомы, следовательно, 7-ГМР опосредует химиопрофилактический эффект через бета-катениновый сигнальный путь. Заметим, что прием 7-ГМР позволил восстановить внутриядерный уровень бета-катенина в ткани аденомы ($0,41 \pm 0,25$ у.е.) до уровня, обнаруженного в неизмененных клетках окружающей слизистой оболочки ($0,36 \pm 0,28$ у.е.) [32].

Получены первые в России результаты исследования действия 7-ГМР. Так, наблюдение за 30 женщинами, перенесшими миниинвазивное хирургическое лечение по поводу удаления доброкачественных и злокачественных опухолей матки и яичников, показало, что использование в реабилитационном периоде 7-ГМР в дозе 30 мг/сут в течение 60 дней позволило достоверно улучшить качество регенерации, повысить антиоксидантный статус пациенток и улучшить переносимость химио- и радиотерапии [33].

Заключение

В перименопаузальный период отмечается нестабильность темпа деления клеток репродуктивной системы, возрастает риск опухолей молочной железы, яичников, рака толстого кишечника, легких. Кроме того, повышается уровень неспецифического системного воспаления, связанного не только с опухолями, но и с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями. Гиперпролиферативный потенциал эстрогенов и их производных, используемых при проведении заместительной гормональной терапии в постменопаузальный период, усугубляет риск возникновения опухолевых заболеваний и тромбоземболических состояний. При анамнезе, отягощенном по опухолевым заболеваниям, тромбоэмболии, системному воспалению, эффективная и безопасная профилактика жизненно важна. Пероральный прием лигнанов растительного происхождения, характеризующихся

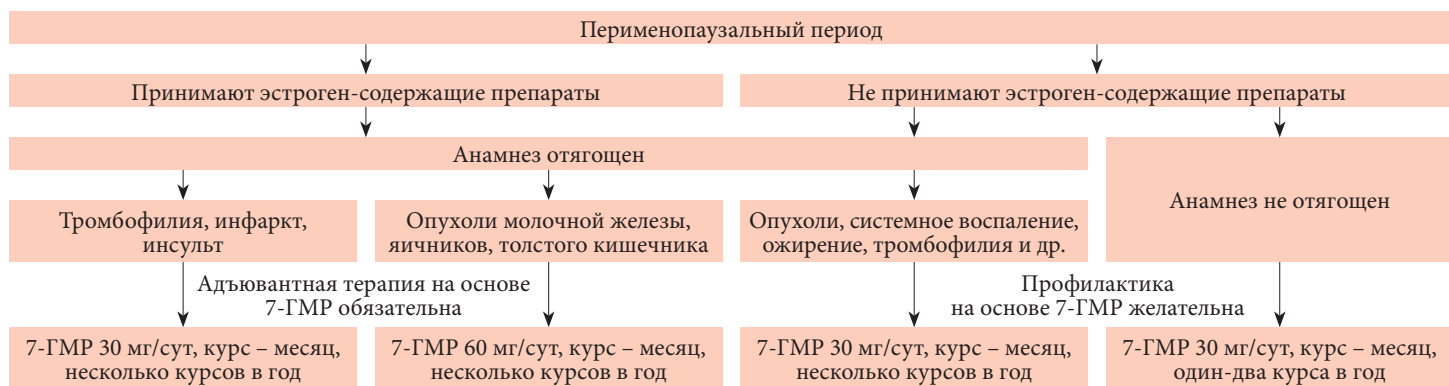


Рис. 8. Возможная схема профилактического назначения 7-ГМР в перименопаузальный период

ся крайне низкой токсичностью, – перспективное направление такой профилактики (рис. 8).

Результаты систематического анализа исследований лигнана 7-ГМР указали на его специфические противовоспалительные (ингибирование белка NF-κB, повышение экспрессии ферментов антиоксидантной защиты суперок-

сиддисмутазы и гемоксигеназы 1) и противоопухолевые свойства (ингибирование роста гепатомы, опухолей молочной железы, матки, предстательной железы и аденоматозной полипозной кишечной неоплазии), обусловленные нормализацией темпа деления клеток.

Таким образом, 7-ГМР – перспективное средство химиопрофилактики

рака в перименопаузальный период и адъювантного сопровождения терапии эстроген-содержащими препаратами на основе эстрадиола, эстрадиола валерата, эстриола, этинилэстрадиола, гексэстрола, полиэстрадиола фосфата, фосфэстрола и особенно конъюгированных эстрогенов. ❀

Работа выполнена при поддержке РФФИ: грант 18-07-00944

Литература

1. Smeds A.I., Eklund P.C., Sjöholm R.E. et al. Quantification of a broad spectrum of lignans in cereals, oilseeds, and nuts // J. Agric. Food Chem. 2007. Vol. 55. № 4. P. 1337–1346.
2. Hovelstad H., Leirset I., Oyaas K., Fiksdahl A. Screening analyses of pinosylvin stilbenes, resin acids and lignans in Norwegian conifers // Molecules. 2006. Vol. 11. № 1. P. 103–114.
3. Yamauchi S., Sugahara T., Nakashima Y. et al. Radical and superoxide scavenging activities of matairesinol and oxidized matairesinol // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2006. Vol. 70. № 8. P. 1934–1940.
4. Smeds A.I., Eklund P.C., Willför S.M. Chemical characterization of high-molar-mass fractions in a Norway spruce knotwood ethanol extract // Phytochemistry. 2016. Vol. 130. P. 207–217.
5. Gerstenmeyer E., Reimer S., Berghofer E. et al. Effect of thermal heating on some lignans in flax seeds, sesame seeds and rye // Food Chem. 2013. Vol. 138. № 2–3. P. 1847–1855.
6. Громова О.А., Рубашкина А.Н., Филимонова М.В. и др. Адъювантная терапия лигнаном 7-гидроксиматаирезином как метод повышения онкологической безопасности приема эстрогенов // Эффективная фармакотерапия. 2018. № 13. С. 14–19.
7. Udani J.K., Brown D.J., Tan M.O., Hardy M. Pharmacokinetics and bioavailability of plant lignan 7-hydroxymatairesinol and effects on serumenolactone and clinical symptoms in postmenopausal women: a single-blinded, parallel, dose-comparison study // J. Am. Coll. Nutr. 2013. Vol. 32. № 6. P. 428–435.
8. Lina B., Korte H., Nyman L., Unkila M. A thirteen week dietary toxicity study with 7-hydroxymatairesinol potassium

acetate (HMRlignan) in rats // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2005. Vol. 41. № 1. P. 28–38.

9. Kangas L., Saarinen N., Mutanen M. et al. Antioxidant and antitumor effects of hydroxymatairesinol (HM-3000, HMR), a lignan isolated from the knots of spruce // Eur. J. Cancer Prev. 2002. Vol. 11. Suppl. 2. P. S48–S57.
10. Wolterbeek A.P., Roberts A., Korte H. et al. Prenatal developmental toxicity study with 7-hydroxymatairesinol potassium acetate (HMRlignan) in rats // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2004. Vol. 40. № 1. P. 1–8.
11. Cosentino M., Marino F., Maio R.C. et al. Immunomodulatory activity of the lignan 7-hydroxymatairesinol potassium acetate (HMR/lignan) extracted from the heartwood of Norway spruce (Picea abies) // Int. Immunopharmacol. 2010. Vol. 10. № 3. P. 339–343.
12. Spilioti E., Holmbom B., Papavassiliou A.G. et al. Lignans 7-hydroxymatairesinol and 7-hydroxymatairesinol 2 exhibit anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells // Mol. Nutr. Food Res. 2014. Vol. 58. № 4. P. 749–759.
13. Yang D., Xiao C.X., Su Z.H. et al. (-)-7(S)-hydroxymatairesinol protects against tumor necrosis factor-alpha-mediated inflammation response in endothelial cells by blocking the MAPK/NF-kappaB and activating Nrf2/HO-1 // Phytomedicine. 2017. Vol. 32. P. 15–23.
14. Сметник В.П. Приливы: загадка климактерия // Климактерий. 2009. № 1. С. 25–33.
15. Lacey J.V.Jr., Mink P.J., Lubin J.H. et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer // JAMA. 2002. Vol. 288. № 3. P. 334–341.
16. Coughlin S.S., Giustozzi A., Smith S.J., Lee N.C. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer // J. Clin. Epidemiol. 2000. Vol. 53. № 4. P. 367–375.



17. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Women's Health Initiative randomized controlled trial // JAMA. 2002. Vol. 288. № 3. P. 321–333.
18. Reynolds R.F., Obermeyer C.M., Walker A.M., Guilbert D. Side effects and sociobehavioral factors associated with the discontinuation of hormone therapy in a Massachusetts health maintenance organization // Menopause. 2001. Vol. 8. № 3. P. 189–199.
19. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Никонов А.А. Патофизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) у женщин в период менопаузы и механизм действия бета-аланина // Гинекология. 2010. Т. 12. № 2. С. 29–36.
20. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Возможности применения клималанина при вазомоторных пароксизмах у женщин в климактерическом периоде // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. Т. 12. № 3. С. 92–97.
21. Pawlyk A.C., Cosmi S., Alfinito P.D. et al. Effects of the 5-HT_{2A} antagonist mirtazapine in rat models of thermoregulation // Brain Res. 2006. Vol. 1123. № 1. P. 135–144.
22. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. «Быстрый эффект» б-аланина при приливах: сравнительное исследование взаимодействия б-аланина, таурина и глицина с глициновыми рецепторами // Гинекология. 2012. Т. 14. № 2. С. 65–69.
23. Laidlaw M., Cockerline C.A., Sepkovic D.W. Effects of a breast-health herbal formula supplement on estrogen metabolism in pre- and post-menopausal women not taking hormonal contraceptives or supplements: a randomized controlled trial // Breast Cancer (Auckl.). 2010. Vol. 16. № 4. P. 85–95.
24. Christianson-Heiska I., Isomaa B. The use of primary hepatocytes from brown trout (*Salmo trutta lacustris*) and the fish cell lines RTG-149 and ZF-L for in vitro screening of (anti)estrogenic activity of wood extracts // Toxicol. In Vitro. 2008. Vol. 22. № 3. P. 589–597.
25. Cosentino M., Marino F., Ferrari M. et al. Estrogenic activity of 7-hydroxymatairesinol potassium acetate (HMR/lignan) from Norway spruce (*Picea abies*) knots and of its active metabolite enterolactone in MCF-7 cells // Pharmacol. Res. 2007. Vol. 56. № 2. P. 140–147.
26. Saarinen N.M., Wärrä A., Makela S.I. et al. Hydroxymatairesinol, a novel enterolactone precursor with antitumor properties from coniferous tree (*Picea abies*) // Nutr. Cancer. 2000. Vol. 36. № 2. P. 207–216.
27. Saarinen N.M., Penttinen P.E., Smeds A.I. et al. Structural determinants of plant lignans for growth of mammary tumors and hormonal responses in vivo // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2005. Vol. 93. № 2–5. P. 209–219.
28. Saarinen N.M., Huovinen R., Wärrä A. Uptake and metabolism of hydroxymatairesinol in relation to its anticarcinogenicity in DMBA-induced rat mammary carcinoma model // Nutr. Cancer. 2001. Vol. 41. № 1–2. P. 82–90.
29. Miura D., Saarinen N.M., Miura Y. et al. Hydroxymatairesinol and its mammalian metabolite enterolactone reduce the growth and metastasis of subcutaneous AH109A hepatomas in rats // Nutr. Cancer. 2007. Vol. 58. № 1. P. 49–59.
30. Bylund A., Saarinen N., Zhang J.X. et al. Anticancer effects of a plant lignan 7-hydroxymatairesinol on a prostate cancer model in vivo // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2005. Vol. 230. № 3. P. 217–223.
31. Katsuda S., Yoshida M., Saarinen N. et al. Chemopreventive effects of hydroxymatairesinol on uterine carcinogenesis in Donryu rats // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2004. Vol. 229. № 5. P. 417–424.
32. Oikarinen S.I., Pajari A., Mutanen M. Chemopreventive activity of crude hydroxymatairesinol (HMR) extract in Apc(Min) mice // Cancer Lett. 2000. Vol. 161. № 2. P. 253–258.
33. Полуэктова М.В., Мкртчян Л.С., Чиркова Т.В. и др. Антиоксидантные эффекты лигнана – 7-гидроксиматаирезинола в качестве комPLEMENTАРНОЙ ТЕРАПИИ гинекологических заболеваний // Гинекология. 2018. Т. 20. № 6. С. 25–30.

Systematic Analysis of Fundamental and Clinical Studies of Lignan 7-Hydroxymatairesinol

O.A. Gromova, DM, Prof.^{1, 2}, I.Yu. Torshin, PhD¹, A.N. Rubashkina², N.K. Tetrushvili, DM, Prof.³, N.P. Lapochkina, DM²

¹ Federal Research Center 'Computer Science and Control' of Russian Academy of Sciences, Moscow

² Ivanovo State Medical Academy

³ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow

Contact person: Olga Alekseyevna Gromova, unesco.gromova@gmail.com

Systematic analysis of studies of 7-hydroxymatairesinol (7-HMR) indicates high bioavailability (> 50%) and low toxicity of the molecule. In the experiment, oral administration of 7-HMR at a dose of 160 mg/kg/day was not accompanied by the adverse effects, 7-HMR at a dose of 2600 mg/kg/day led to a slight decrease in body weight. Demonstrated anti-inflammatory properties of 7-HMR due to inhibition of NF-κB protein (mediates pro-inflammatory effects of tumor necrosis factor alpha) and increased expression of antioxidant defense enzymes of superoxide dismutase and hemoxygenase. Against the background of the use of 7-HMR at doses of 36 or 72 mg/day, a statistically significant decrease in the frequency of hot flashes was noted. Antitumor properties of 7-HMR are the most studied ones. In the experiments it was found that 7-HMR inhibits the growth of hepatoma, tumors of the breast, uterus, prostate and adenomatous polypus intestinal neoplasia.

Key words: spruce lignans, 7-hydroxymatairesinol, anti-inflammatory effect, antitumor effect