

Роль 7-гидроксиматаирезинола в модуляции метаболизма эстрогенов и терапии мастопатии

А.Н. Рубашкина^{✉1}, Н.П. Лапочкина¹, И.Ю. Торшин², О.А. Громова^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

²Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

✉Zima_1990@mail.ru

Аннотация

В настоящей работе проведены количественные оценки влияния приема 7-гидроксиматаирезинола (7-hydroxymatairesinol – 7-HMR) на показатели эстрогенового баланса и клинические аспекты течения фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ).

Цель. Оценка эффектов 7-HMR на метаболизм эстрогенов и прогестерона в суточной моче у пациенток с ФКМ в постменопаузальном периоде.

Материалы и методы. Проведен анализ метаболитов эстрогена (16 α -ОНЕ1, 2-ОНЕ2, 2-ОНЕ1, 2-ОМЕЕ1, 4-ОМЕЕ2, 4-ОНЕ1, соотношения 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1, 2-ОНЕ1/2-ОМЕЕ1 и 4-ОНЕ1/4-ОМЕЕ1) и прогестерона с использованием твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. Установлено, что прием 7-HMR (60 мг/сут, 1 мес) способствует нормализации метаболизма эстрогенов (снижение эстрадиола, эстрона, эстриола, 16 α -ОНЕ1) и улучшению клинической симптоматики мастопатии.

Заключение. 7-HMR, снижая уровни эстрогеновых метаболитов у пациенток с ФКМ, способствует снижению опухолевых рисков, связанных с гиперэстрогенией.

Ключевые слова: диффузная кистозная мастопатия, климактерический синдром, метаболиты эстрогенов, 7-HMR.

Для цитирования: Рубашкина А.Н., Лапочкина Н.П., Торшин И.Ю., Громова О.А. Роль 7-гидроксиматаирезинола в модуляции метаболизма эстрогенов и терапии мастопатии. Гинекология. 2020; 22 (4): . DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200183

Original Article

The role of 7-hydroxymatairesinol in modulation of estrogen metabolism and therapy for mastopathy

Anna N. Rubashkina^{✉1}, Nina P. Lapochkina¹, Ivan Yu. Torshin², Olga A. Gromova^{2,3}

¹Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

²Federal Research Center "Informatics and Management", Moscow, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

✉Zima_1990@mail.ru

Abstract

Quantitative estimates of the effect of 7-hydroxymatairesinol (7-HMR) intake on estrogen balance and clinical aspects of the course of fibrocystic mastopathy have been carried out.

Aim. Assessment of effects 7-HMR on metabolism of estrogen (16 α -ОНЕ1, 2-ОНЕ2, 2-ОНЕ1, 2-ОМЕЕ1, 4-ОМЕЕ2, 4-ОНЕ1, a ratio 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1, 2-ОНЕ1/2-ОМЕЕ1 and 4-ОНЕ1/4-ОМЕЕ1) and progesterone in daily urine at patients with fibrous and cystous mastopathy in the post-menopausal period.

Materials and methods. The analysis of metabolites of estrogen (16 α -ОНЕ1, 2-ОНЕ2, 2-ОНЕ1, 2-ОМЕЕ1, 4-ОМЕЕ2, 4-ОНЕ1, ratios 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1, 2-ОНЕ1/2-ОМЕЕ1 and 4-ОНЕ1/4-ОМЕЕ1) and progesterone in daily urine with use of solid-phase immunoferrmental set (IFA) of "Amersham International" on the analyzer of Amerkard by means of standard sets is carried out. Statistical 10.0 and Microsoft Excel spreadsheets were used in statistical material processing.

Results. It was found that taking 7-HMR (60 mg/day, 1 month) contributes to normalizing estrogen metabolism (decreasing estradiol, estrone, estriol, 16 α -ОНЕ1) and improves the clinical symptoms of mastopathy.

Conclusions. In patients with FCM, 7-HMR contributes to a decrease in hyperestrogenia-related tumor risks by lowering estrogen metabolites levels.

Key words: diffuse cystic mastopathy, menopause, estrogen metabolites, 7-HMR.

For citation: Rubashkina A.N., Lapochkina N.P., Torshin I.Yu., Gromova O.A. The role of 7-hydroxymatairesinol in modulation of estrogen metabolism and therapy for mastopathy. Gynecology. 2020; 22 (4): . DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200183

Введение

Лигнан 7-гидроксиматаирезинол (7-hydroxymatairesinol – 7-HMR) из экстракта ели (*Picea abies*) является одним из основных лигнанов хвойных деревьев (до 80% от общего количества лигнанов) [1]. 7-HMR проявляет антиоксидантные [2], противовоспалительные, противомикробные и противоопухолевые свойства [3, 4]. Систематический анализ исследований 7-HMR указал на высокую биосовместимость (>50%) и низкую токсичность молекулы. Противовоспалительные свойства 7-HMR обусловлены ингибированием белка нуклеарный фактор κ B, опосредующего провоспалительные эффекты фактора некроза опухоли α , повышением экспрессии ферментов антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы и гемоксигеназы-1 [5].

В экспериментах показано, что 7-HMR ингибирует рост гепатомы, опухолей молочной железы, матки, предстательной железы и аденоматозной полипозной кишечной неоплазии. Ранее нами было показано, что 7-HMR дозозави-

симо тормозит рост солидной карциномы Эрлиха даже на фоне приема эстрадиола [5]. Противоопухолевый эффект 7-HMR наиболее выражен при использовании 120 мг/сут 7-HMR: на 21-е сутки средний объем снижался на 620 мм³, что достоверно ниже, чем в группе контроля (D=0,59, p=0,00036). Прием 120 мг/сут 7-HMR достоверно тормозил интенсивность роста опухолевых узлов на фоне приема эстрогенов: средний объем опухолевого узла на 21-е сутки снижался на 322 мм³ (p=0,007) [6]. Хемореактомное моделирование свойств молекулы 7-HMR показало, что противоопухолевые свойства 7-HMR могут реализоваться посредством антиоксидантного эффекта (ингибирование гемоксигеназы-2), ингибирования белков циклинзависимых киназ 3/4, ингибирования эффектов фактора роста эпидермиса и белка mTOR [5]. Таким образом, имеющиеся данные указывают на противоопухолевый потенциал 7-HMR, в том числе и в случае эстрогензависимых опухолей.

Большинство опухолей молочной железы является эстрогензависимыми [7]. Развитию опухоли молочной же-

лезы часто предшествует диффузная кистозная мастопатия (ДКМ). Доброкачественные дисплазии молочной железы (N60.1 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) связаны с нарушениями баланса эстрогенов (недостаток прогестерона, хроническая гиперэстрогения с преобладанием эстрадиола), приводящими к гиперпролиферации протокового и долькового эпителия молочных желез [8]. Развитие мастопатии ассоциировано с рядом особенностей гинекологического анамнеза (аборты, отсутствие кормления грудью, раннее менархе, поздняя менопауза, поздняя первая беременность и др.) и соматического анамнеза (нейроэндокринные патологии, ожирение, длительный психологический стресс) [9]. Поэтому использование 7-NMR у пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией (ФКМ) с целью модуляции баланса эстрогенов может являться одним из важных способов торможения пролиферативных процессов в тканях молочной железы на самых ранних стадиях, наряду с купированием симптомов климактерического синдрома.

В настоящей работе проведены количественные оценки влияния приема 7-NMR на показатели эстрогенового баланса и клинические аспекты течения ДКМ.

Цель исследования – оценка эффектов 7-NMR на метаболизм эстрогенов (16α-OHE1, 2-OHE2, 2-OHE1, 2-OMeE1, 4-OMeE2, 4-OHE1, соотношение 2-OHE1/16α-OHE1, 2-OHE1/2-OMeE1 и 4-OHE1/4-OMeE1) и прогестерона у женщин с ДКМ в постменопаузальном периоде.

Материалы и методы

Обследованы 90 женщин, проходивших лечение в ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» в период с 2017 по 2020 г. Из них 60 пациенток составили первую группу с ДКМ. В контрольную группу вошли 30 женщин без признаков патологии молочной железы. Средний возраст обследуемых пациенток с ФКМ 52,57±0,81 года, пациенток контрольной группы – 57,13±0,46 года. Диагноз ФКМ поставлен маммологом по результатам маммографии, пункции под контролем УЗИ. Цитологическое исследование проводилось в цитологической лаборатории ОБУЗ ИООД. У всех женщин имели место проявления климактерического синдрома (КС), степень выраженности которого оценивали по шкале Грина.

Пациенткам произведено количественное определение метаболитов эстрогенов (16α-OHE1, 2-OHE2, 2-OHE1, 2-OMeE1, 4-OMeE2, 4-OHE1, соотношение 2-OHE1/16α-OHE1, 2-OHE1/2-OMeE1 и 4-OHE1/4-OMeE1) в суточной моче с использованием твердофазного иммуноферментного набора (иммуноферментный анализ) «Amersham International» на анализаторе фирмы «Амеркард» (Россия) при помощи стандартных наборов.

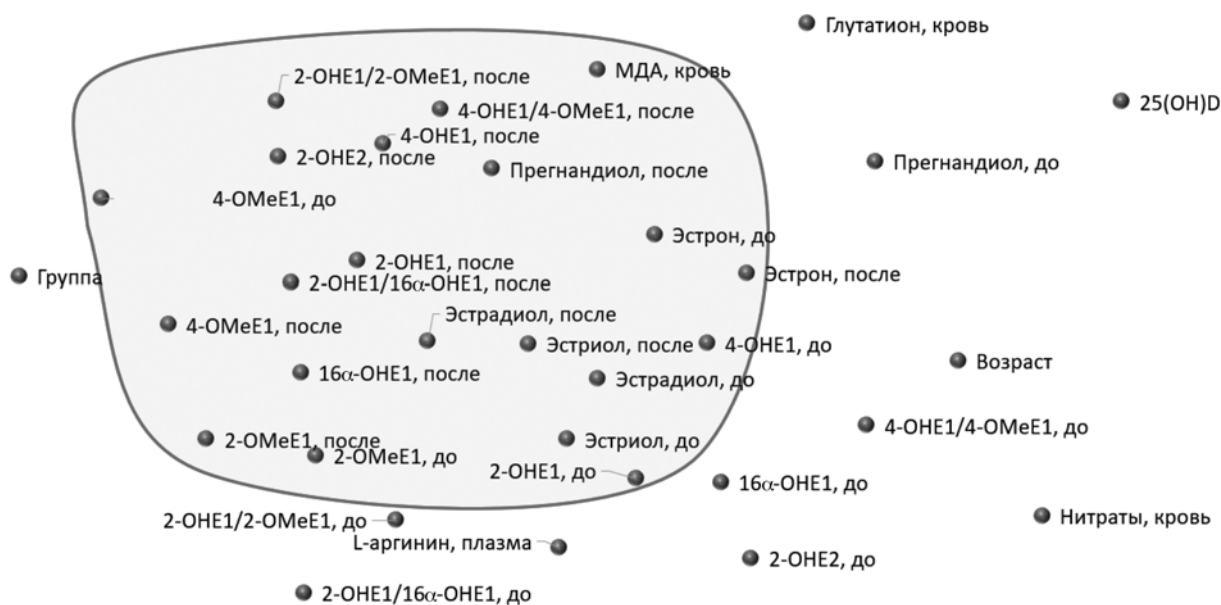
Пациентки с ФКМ в составе комплексной терапии получали лигнан 7-NMR в дозе 60 мг/сут в течение 30 сут. Метаболиты эстрогенов исследовали дважды – исходно (день «0» и после приема препарата день «30»).

Для стандартной обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия χ², Т-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни и теста Стьюдента. Использовались прикладная программа Statistica 10.0 и электронные таблицы Microsoft Excel. Помимо стандартных методов статистики в ходе анализа данных скрининга использованы новые математические подходы для установления интервалов информативных значений численных параметров [10], нахождения метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования [11] и построения метрических карт [12].

Результаты и обсуждение

Обследованы 90 женщин в возрасте от 45 до 59 лет. Пациентки с ФКМ чаще имели высшее образование (ФКМ – 70%; относительный риск – ОР 3,5; 95% доверительный интервал – ДИ 1,68–7,29; контроль – 20%; p=0,000002), а пациентки контрольной группы (80%) – среднее образование (p=0,000002). Большинство обследованных женщин состояли в браке (ФКМ – 70%; контроль – 80%; p>0,05).

Рис. 1. Метрическая диаграмма взаимодействий между показателями метаболизма эстрогенов и другими клинико-лабораторными параметрами.
Fig. 1. A metric diagram of interactions between estrogen metabolism indicators and other clinical and laboratory parameters.



Примечание. Расстояние между любой парой точек на диаграмме соответствует степени «взаимодействия» показателей: чем ближе точки, тем сильнее взаимодействуют (коррелируют) соответствующие показатели. Практически все метаболиты эстрогенов вошли в центральный кластер взаимодействий параметров. «Группа» – числовой параметр, отражающий основной диагноз пациентки (0 – контрольная группа, 1 – ФКМ (фиброзно-кистозная мастопатия), 2 – РМЖ (рак молочной железы)).
Note. The distance between any pair of points on the diagram corresponds to the degree of indicator "interaction": the closer the points are, the stronger the corresponding indicators interact (correlate). Almost all estrogen metabolites are included in the central cluster of parameter interactions. "Group" – a numerical parameter reflecting the main diagnosis of the patient (0 – control group, 1 – FCM (fibrocystic mastopathy), 2 – breast cancer (breast cancer)).

По особенностям менструальной и репродуктивной функции женщины исследованных групп не различались. Лактационный мастит чаще отмечен в анамнезе пациенток с ФКМ (ОР 3,5; 95% ДИ 1,68–7,29; $p=0,000002$), чем в контроле. Среди гинекологических заболеваний гиперплазия эндометрия чаще диагностировалась у пациенток с ФКМ (ОР 9,5; 95% ДИ 1,33–67,62; $p=0,00001$) в сравнении с группой контроля.

В структуре экстрагенитальных заболеваний пациенток с ФКМ по частоте встречаемости на первом месте находились заболевания системы кровообращения (IX), на втором – болезни органов пищеварения (XI), на третьем – болезни мочеполовой системы (XIV).

Средняя продолжительность КС – 2 года. Одни из ведущих проявлений КС у женщин обеих групп – приливы (86,6 и 90%; $p>0,05$) преимущественно легкой (76,6 и 80%; $p>0,05$) и средней (20 и 10%; $p>0,05$) степени тяжести. По шкале Грина у пациенток обеих групп преобладали психоэмоциональное напряжение – шкала психических симптомов (15,2±1,3 и 9,7±1,4 балла; $p=0,02$), шкала тревоги (6,7±0,7 и 6,1±0,8 балла; $p>0,05$), шкала депрессии (6,7±0,7 и 3,6±0,8 балла; $p=0,001$), вегетативные расстройства (4,0±0,4 и 4,5±0,5; $p>0,05$) и снижение сексуальной функции (46,6 и 53,5%; $p>0,05$).

Анализ взаимодействий уровней эстрогенов с другими клинико-лабораторными показателями пациенток

В ходе проведения исследования собрана информация о возрасте, анамнезе, уровнях различных метаболитов эстрогенов до и после приема 7-NMR. На рис. 1 приведена метрическая диаграмма, отражающая взаимодействия между исследованными параметрами.

Метрическая диаграмма показывает: корреляции между уровнями различных эстрогенов образуют единственный кластер на метрической диаграмме. В центре кластера расположены точки, соответствующие уровню основных метаболитов эстрогенов (эстрадиола и эстриола). Точки, лежащие вне кластера (уровни прегнандиола, 25(OH)D, глутатиона, нитраты и др.) гораздо слабее взаимодействуют с уровнями метаболитов эстрогенов, чем уровни метаболитов эстрогенов друг с другом.

В результате исследования метаболитов эстрогенов у пациенток с ФКМ выявлена гиперэстрогения в виде увеличения эстрадиола (ФКМ – 14,05±4,5 мкг/сут; $p=0,02$, рак молочной железы – РМЖ – 3,73±0,2 мкг/сут; $p=0,02$, контроль – 3,02±0,9 мкг/сут) и эстрогена (ФКМ – 13,59±3,01 мкг/сут; $p=0,002$; РМЖ – 6,09±0,29 мкг/сут; контроль – 3,5±0,43 мкг/сут; $p=0,002$). Как известно, главными индукторами гормонозависимой пролиферации служат активные метаболиты эстрогена. Метаболитами эстрадиола являются два его гидроксипроизводных: 2-гидроксиэстрон (2-ОНЕ1) и 16 α -гидроксиэстрон (16 α -ОНЕ1), соотношение которых имеет ключевое значение в развитии пролиферативных процессов молочных желез [6].

Взаимопревращения метаболитов эстрогена осуществляются монооксигеназами печени – цитохромами P450 (CYP450), катализирующими образование гидроксипроизводных различных стероидов, что облегчает их растворимость и выведение с мочой. Цитохром CYP1A1 катализирует присоединение гидроксильной группы во 2 и 16-м положениях углерода в молекуле эстрогена (Е1). Изофермент CYP1A1, индуцируемый ксенобиотиками, в том числе продуктами термического разложения табака, катализирует образование 2-гидроксиэстрогена (2-ОНЕ1). Фермент CYP1B1 индуцируется канцерогенами и пестицидами и катализирует образо-

вание 16 α -ОНЕ1 [13]. Метаболиты 2-ОНЕ1 и 16 α -ОНЕ1 являются важными биомаркерами риска развития эстрогензависимых опухолей.

В частности, при повышении уровня 2-ОНЕ1 наблюдается усиление гибели опухолевых клеток *in vitro*. Эксперименты *in vivo* показали, что отношение концентраций 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 является полезным биомаркером для оценки риска развития эстрогензависимых опухолей [14]. Значение 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 > 2,0 соответствует снижению риску развития ФКМ, РМЖ [15], эндометриоза, дисплазии и рака шейки матки, колоректального рака [16].

Средний уровень метаболита 2-ОНЕ1 в группах обследованных женщин находился в пределах референсных значений (ФКМ – 4,72±0,58 мкг/сут; РМЖ – 6,41±0,75 мкг/сут; контроль – 5,05±0,87 мкг/сут; $p>0,05$). Соотношение метаболитов 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 в группах статистически достоверно не отличались (ФКМ – 1,67±0,09 мкг/сут; РМЖ – 1,71±0,21 мкг/сут; контроль – 1,9±0,09 мкг/сут). Высокие уровни агониста рецепторов эстрогенов 4-ОНЕ1 выявлены в группе пациенток с РМЖ (2,85±0,37 мкг/сут) по сравнению с уровнями у групп пациенток с ФКМ (0,88±0,09 мкг/сут; $p=0,008$) и контроля (1,19±0,09 мкг/сут; $p=0,009$).

Динамика показателей концентраций метаболитов эстрогенов у пациенток, получавших 7-NMR

В течение 1 мес пациентки с ФКМ получали 7-NMR по 30 мг 2 раза в сутки. В результате приема 7-NMR отмечены комплексные изменения концентраций метаболитов эстрогенов в суточной моче. Для представления динамики этих изменений в целом мы построили метрические карты, точки которых соответствуют определенным метаболитам (рис. 2).

В результате анализа метрических карт очевидно, что комплексным изменениям уровней эстрогенов соответствовало «центростремительное» движение точек, обозначающих отдельные метаболиты, в область центрального кластера (см. рис. 1). Особенно наглядно это центростремительное движение видно на рис. 2, в. Иначе говоря, до лечения точки были весьма разрозненны, т.е. уровни различных метаболитов эстрогенов достаточно слабо коррелировали друг с другом. Этому соответствует состояние дисрегуляции метаболизма эстрогенов.

В результате применения 7-NMR точки становились менее разрозненными и собирались в центральный кластер диаграммы (рис. 2, б), т.е. корреляции между уровнями различных метаболитов эстрогенов усиливались. Соответственно, 7-NMR способствовал повышению координации метаболизма эстрогенов и как следствие – осуществления биологических эффектов эстрогенов.

Установленному повышению координации метаболизма эстрогенов соответствуют результаты хемотранскриптомного анализа молекулы 7-NMR, в котором моделировались эффекты 7-NMR на изменения транскрипции генов в клетках опухоли молочной железы человека (линия клеток MCF7, неопубликованные данные). 7-NMR может снижать транскрипцию генов ATAD2 [17], WBP2 [18] и ARGU1 [19], которые являются коактиваторами рецептора эстрогенов ESR1, стимулирующими транскрипцию эстрогензависимых генов.

По результатам хемотранскриптомного анализа молекула 7-NMR также способствовала повышению транскрипции генов LATS1 (негативный регулятор сигнального пути Hippo, ограничивающий пролиферацию клеток и стимулирующий регрессию рецептора эстрогенов ESR1 [20]),

Влияние применения 7-NMR по 60 мг/сут в течение 30 дней на метаболизм эстрогенов у женщин с ФКМ ($p<0,05$)
The effect of 60 mg/day 7-NMR for 30 days on estrogen metabolism in women with FCM ($p<0.05$)

Эстроген	Группа ФКМ, день «0» (n=60), мкг/сут	Группа ФКМ, день «30» (n=60), мкг/сут	Группа контроля (n=30), мкг/сут
Эстрадиол	14,05±4,5	1,57±0,1	2,91±0,9
Эстрон	13,59±3,01	2,37±0,01	2,23±0,75
Эстриол	13,58±2,58	3,17±0,35	6,48±0,04

Рис. 2. Комплексные изменения концентраций метаболитов эстрогенов в динамике лечения 7-HMR (60 мг/сут, 1 мес) пациенток с ФКМ. Выделен кластер, соответствующий корреляциям концентраций метаболитов эстрогенов: а – метрическая диаграмма, день «0»; б – метрическая диаграмма, день «30»; в – динамика перемещения точек, соответствующих различным метаболитам эстрогенов. Красными стрелками отмечены статистически достоверные изменения показателей метаболизма эстрогенов.

Fig. 2. Complex changes in estrogen metabolites concentrations in the dynamics of treatment of FMC patients with 7-HMR (60 mg / day, 1 month). A cluster corresponding to correlations of estrogen metabolites concentrations was identified: a – metric diagram, day "0"; b – metric diagram, day "30"; c – the dynamics of points movement corresponding to various estrogen metabolites. Red arrows indicate statistically significant changes in estrogen metabolism.



NR2C2 и SAFB2 (коррепрессоры рецепторов эстрогенов [21]), VCAR3 (адаптерный белок, снижающий пролиферацию клеток при РМЖ за счет анти-эстрогенового действия [22]). Описанные изменения транскрипции соответствуют усилению контроля метаболизма эстрогенов и корреляций

между уровнями различных метаболитов эстрогенов (на что и указывает «центробежное» движение точек на диаграмме на рис. 2).

В результате приема 7-HMR выявлено снижение содержания эстрадиола (исходно – 14,05±4,5 мкг/сут; после приема

7-HMR – $1,57 \pm 0,1$ мкг/сут; контроль – $2,91 \pm 0,9$ мкг/сут; риск.-после $< 0,05$), эстрогена (исходно – $13,59 \pm 3,01$ мкг/сут; после приема 7-HMR – $2,37 \pm 0,01$ мкг/сут; контроль – $2,23 \pm 0,75$ мкг/сут; риск.-после $< 0,05$) и эстриола (исходно – $13,58 \pm 2,58$ мкг/сут; после лечения 7-HMR – $3,17 \pm 0,35$ мкг/сут; контроль – $6,48 \pm 0,04$ мкг/сут; риск.-после $< 0,05$; риск.-контроль $< 0,05$) в группе пациенток с ФКМ (см. таблицу).

7-HMR способствовал снижению концентрации 16α -ОНЕ1 в суточной моче пациенток с ФКМ с $3,16 \pm 0,33$ до $1,69 \pm 0,14$ мкг/сут ($p=0,03$) после лечения. Также отмечен тренд к повышению значений соотношения метаболитов 2-ОНЕ1/ 16α -ОНЕ1 в группе пациенток с ФКМ (исходно – $1,91 \pm 1,09$; после лечения – $3,12 \pm 3,02$; $p=0,09$).

С клинической точки зрения прием 7-HMR в группе пациенток с ФКМ приводил к снижению болевых ощущений в молочной железе, повышенной чувствительности кожи, нагрубания и отечности. Эти изменения соответствуют снижению эстрогенной активности, которая зарегистрирована по результатам измерения уровней метаболитов эстрогена в суточной моче. Также отмечался выраженный клинический эффект в виде уменьшения психоэмоционального напряжения, снижения тревожности и депрессивного состояния, уменьшения соматических, вегетативных и сексуальных расстройств.

В результате терапии 7-HMR у пациенток с ФКМ улучшился ряд показателей по шкале GCS: снизились психоэмоциональное напряжение – шкала психических симптомов ($11,2 \pm 1,4$ балла; $p=0,048$), снизились баллы по шкале тревоги ($6,3 \pm 0,9$ балла, $p > 0,05$), шкале депрессии ($4,8 \pm 0,6$ балла; $p=0,0046$) и вегетативные расстройства ($3,2 \pm 0,3$ балла; $p=0,0028$). Таким образом, отмечался отчетливый клинический эффект в виде уменьшения психоэмоционального напряжения, а также соматических и вегетативных расстройств.

Заключение

Доброкачественная дисплазия молочной железы является важным звеном в формировании опухолевой пролиферации. Для снижения риска возникновения РМЖ важно проводить адекватную терапию диффузной кистозной мастопатии, отличающейся наиболее выраженным риском малигнизации. Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ 07 ноября 2018 №15-4/10/2-7235 [8] терапия ФКМ проводится с использованием препаратов прогестерона, растительных негормональных препаратов на основе экстрактов витекса священного (Agnus Castus), индол-3-карбинола, при гиперпролактинемии – агонистов дофамина, агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, даназола, нестероидных противовоспалительных средств и др. Тем не менее результаты лечения не всегда удовлетворительны и с точки зрения врача, и с точки зрения пациентки. 7-HMR, влияя на профиль эстрогеновых метаболитов, способствует снижению клинических проявлений КС, опухолевых рисков, связанных с гиперэстрогенией при кистозной мастопатии. Поэтому весьма актуально проведение дальнейших клинических исследований по изучению эффектов 7-HMR при мастопатии.

Работа выполнена по теме гранта РФФИ №18-07-01022.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Hovelstad H, Leirset I, Oyaas K, Fiksdahl A. Screening analyses of pinosylvin stilbenes, resin acids and lignans in Norwegian conifers. *Molecules*. 2006; 11 (1): 103–14. DOI: 10.3390/11010103
- Yamauchi S, Sugahara T, Nakashima Y et al. Radical and superoxide scavenging activities of matairesinol and oxidized matairesinol. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006; 70 (8): 1934–40. DOI: 10.1271/bbb.60096
- Smeds AI, Eklund PC, Willfor SM. Chemical characterization of high-

- molar-mass fractions in a Norway spruce knotwood ethanol extract. *Phytochemistry* 2016; 130: 207–17. DOI: 10.1016/j.phytochem.2016.05.006
- 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; 138 (2–3): 1847–55. DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.11.117
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Рубашкина А.Н. и др. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований лигнана 7-гидрокси-мататаирезинола. *Эффективная фармакотерапия*. 2019; 15(13): 34–41. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-13-34-41 [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Rubashkina A.N. et al. Sistematischeskii analiz fundamental'nykh i klinicheskikh issledovaniy lignana 7-gidroksimatairezinaola. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2019; 15(13): 34–41. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-13-34-41 (in Russian).]
- Громова О.А., Рубашкина А.Н., Филимонова М.В. и др. Адъювантная терапия лигнаном 7-гидрокси-мататаирезинолом как метод повышения онкологической безопасности приема эстрогенов. *Эффективная фармакотерапия*. 2018; 13: 14–9. [Gromova O.A., Rubashkina A.N., Filimonova M.V. et al. Ad'iuvantnaia terapiia lignanom 7-gidroksimatairezinolom kak metod povysheniia onkologicheskoi bezopasnosti priema estrogenov. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2018; 13: 14–9 (in Russian).]
- Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2014. [Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Ed. by M.I. Davydov, E.M. Axel. Moscow, 2014 (in Russian).]
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В. и др. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации (протокол), утв. МЗ РФ 07 ноября 2018 №15-4/10/2-7235. М., 2018. [Adamyana L.V., Andreeva E.N., Artyumuk N.V. et al. Benign breast dysplasia. Clinical recommendations (protocol), approved. Ministry of Health of the Russian Federation on November 07, 2018 No. 15-4/10/2-7235. Moscow, 2018 (in Russian).]
- Каприн А.Д., Рожкова Н.И. *Мастопатии*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. (in Russian). [Kaprin A.D., Rozhkova N.I. *Mastopathy*. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
- Torshin IYu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis* 2013; 23 (2): 319–27.
- Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016; 26 (3): 483–96.
- Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: Metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017; 27 (2): 184–99.
- Swanek GE, Fishman J. Covalent binding of the endogenous estrogen 16 α -hydroxysterone to estradiol receptor in human breast cancer cells: characterization and intranuclear localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 85: 7831–35.
- Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М.: Димитрейд График Групп, 2005. [Kiselev V.I., Lyashenko A.A. *Molecular mechanisms of the regulation of hyperplastic processes*. Moscow: Dimitreid Grafik Grupp, 2005 (in Russian).]
- Clemons M, Goss P. Estrogen and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344 (4): 276–85.
- Segars JH, Driggers PH. Estrogen action and cytoplasmic signaling cascades. Part I: Membrane-associated signaling complexes. *TRENDS Endocrinol Metab* 2002; 13 (8): 349–54.
- Zou JX, Revenko AS, Li LB et al. ANCCA, an estrogen-regulated AAA+ATPase coactivator for ER α , is required for coregulator occupancy and chromatin modification. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (46): 18067–72. DOI: 10.1073/pnas.0705814104
- Zhang D, Jiang P, Xu Q, Zhang X. Arginine and glutamate-rich 1 (ARGLU1) interacts with mediator subunit 1 (MED1) and is required for estrogen receptor-mediated gene transcription and breast cancer cell growth. *J Biol Chem* 2011; 286 (20): 17746–54. DOI: 10.1074/jbc.M110.206029

19. *Dhananjayan SC, Ramamoorthy S, Khan OY et al. WW domain binding protein-2, an E6-associated protein interacting protein, acts as a coactivator of estrogen and progesterone receptors. Mol Endocrinol 2006; 20 (10): 2343–54. DOI: 10.1210/me.2005-0533*
20. *Britschgi A, Duss S, Kim S et al. The Hippo kinases LATS1 and 2 control human breast cell fate via crosstalk with ERalpha. Nature 2017; 541 (7638): 541–5. DOI: 10.1038/nature20829*
21. *Lee YF, Young WJ, Lin WJ et al. Differential regulation of direct repeat 3 vitamin D3 and direct repeat 4 thyroid hormone signaling pathways by the human TR4 orphan receptor. J Biol Chem 1999; 274 (23): 16198–205. DOI: 10.1074/jbc.274.23.16198*
22. *Van Agthoven T, van Agthoven TL, Dekker A et al. Identification of BCAR3 by a random search for genes involved in antiestrogen resistance of human breast cancer cells. EMBO J 1998; 17 (10): 2799–808. DOI: 10.1093/emboj/17.10.2799*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Рубашкина Анна Николаевна – аспирант каф. онкологии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ИГМА. E-mail: Zima_1990@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9639-2525

Лапочкина Нина Павловна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. онкологии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ИГМА. E-mail: lapochkina_n@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6722-2810

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, канд. хим. наук, ст. науч. сотр. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ РАН. E-mail: tiy135@ccas.ru; ORCID: 0000-0002-2659-7998; Scopus Author: 7003300274; WOS: C-7683-2018

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., науч. рук. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ РАН, вед. науч. сотр. Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X; Scopus Author: 7003589812; WOS: J-4946-2017

Anna N. Rubashkina – Graduate Student, Ivanovo State Medical Academy. E-mail: Zima_1990@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9639-2525

Nina P. Lapochkina – D. Sci. (Med.), Ivanovo State Medical Academy. E-mail: lapochkina_n@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6722-2810

Ivan Yu. Torshin – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Cand. Sci. (Chem.), Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Computer Science and Control” of RAS. E-mail: tiy135@ccas.ru; ORCID: 0000-0002-2659-7998; Scopus Author: 7003300274; WOS: C-7683-2018

Olga A. Gromova – D. Sci. (Med.), Prof., Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Computer Science and Control” of RAS, Lomonosov Moscow State University. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X; Scopus Author: 7003589812; WOS: J-4946-2017

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: