

Биологическое и клиническое значение 7-гидроксиматаирезинола: от теории к практике

Рубашкина А.Н.1, Громова О.А.2, Торшин И.Ю.2, Керимкулова Н.В.1

1Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, Российская Федерация;

2Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», Москва, Российская Федерация

Среди всех свойств 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР), наименее изучены противоопухолевые, в т.ч. на фоне фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ).

Цель – изучить эффекты влияния 7-ГМР на скорость роста опухолевого узла у аутбредных мышей самок со стандартной моделью спонтанного рака молочной железы (РМЖ; карцинома Эрлиха, КЭ), а также влияние перорального приёма 7-ГМР на показатели баланса метаболитов эстрогенов и их соотношения, липидного профиля и некоторых клинических аспектов течения ФКМ.

Материалы и методы. Эксперимент: модель карциномой Эрлиха (КЭ) с провокациями роста эстрадиолом валератом (ЭВ, 0.51 мг/кг, мыши-самки (n – 90), 5 групп (n – 18): (1) КЭ, 7-ГМР, 60 мг/кг/сут, в/ж, (2) КЭ, 7-ГМР, 120 мг/кг/сут, в/ж, (3) КЭ, 7-ГМР в дозе 120 мг/кг в сутки + ЭВ, в/ж, (4) КЭ + ЭВ, в/ж, 21 сут, (5) контроль, КЭ, препаратов нет.

Результаты. Прием ЭВ приводил к незначительному увеличению скорости роста опухолевых узлов, которая статистически значимо тормозилась на фоне приема 7-ГМР (120 мг/кг/сут) на 21 день: средний объем опухолевого узла – 321,9 мм³, (P = 0.007), (контроль с ЭВ).

Наблюдались 60 женщин: пациентки с ФКМ (52,6 года) и участницы без ФКМ (n = 20, 55 лет). Измерены эстрогеновые производные и их соотношений в моче за сутки: 16а-ОНЕ1, 2-ОНЕ2, 2-ОНЕ1, 4-ОМеЕ2, 2-ОМеЕ1, 4-ОНЕ1, 2-ОНЕ1/16а-ОНЕ1, 2-ОНЕ1/2-ОМеЕ1 и 4-ОНЕ1/4-ОМеЕ1. У пациенток с ФКМ выявлена гиперэстрогения. Использование 7-ГМР (60 мг/день, 30 дней) снизило содержания эстрадиола (исх. 15,10 ± 4,8 мкг/сут.; после приема 7-ГМР – 1,63 ± 0,2мкг/сут.; p исх.-после л.<0.05), эстрона (исх. – 13,99 ± 3,02 мкг/сут.; после приема 7-ГМР. – 2,42 ± 0,03 мкг/сут, p исх.-после<0.05) в группе ФКМ. 7-ГМР позволил снизить концентрацию 16а-ОНЕ1 у пациенток с ФКМ на -1.80 мкг/сут, p = 0.03). На фоне лечения было выявлено повышение показателей соотношения метаболитов 2-ОНЕ1/16а-ОНЕ1 в группе ФКМ (исх. 1,69 ± 0,09 мкг/сут, после 7-ГМР – 3,7 ± 0,48 мкг/сут, тренд, p = 0.09). В целом, у 67,5% пациенток с ФКМ установлена положительная динамика терапии, включая устранение болевого синдрома ФКМ.

Заключение. 7-ГМР в дозах 60 мг/кг/сут и 120 мг/кг/сут оказывает статистически значимое противоопухолевое воздействие при моделировании КЭ у мышей. 7-ГМР способствует уменьшению клинических проявлений ФКМ, связанных с гипереэстрогенией, а также способствует уменьшению или исчезновению кистозных образований в молочных железах.

Ключевые слова: Лигнаны, 7-гидроксиматаирезинол, солидная карцинома Эрлиха, мыши, эстрогены, комбинированная терапия, фиброзно-кистозная мастопатия

я цитирования: Рубашкина А.Н., Громова О.А., Торшин И.Ю., Керимкулова Н.В. Биологическое и клиническое значение 7-гидроксиматаирезинола: от теории к практике. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2024; 23(1): ??-??. DOI: ??

Биологическое и клиническое значение 7-гидроксиматаирезинола: от теории к практике

Рубашкина А.Н.1, Громова О.А.2, Торшин И.Ю.2, Керимкулова Н.В.1

1Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, Российская Федерация;

2Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», Москва, Российская Федерация

Among all the properties of 7-hydroxymatairesinol (7-HMR), the least studied are antitumor ones, incl. against the background of fibrocystic mastopathy (FCM).

Objective: to study the effects of 7-HMR on the growth rate of the tumor node in outbred female mice with a standard model of spontaneous breast cancer (BC; Ehrlich carcinoma, EC), as well as the effect of oral administration of 7-HMR on the balance of estrogen metabolites and their ratios, lipid profile and some clinical aspects of the course of FCM.

Materials and methods. Experiment: Ehrlich carcinoma (EC) model with growth stimulation with estradiol valerate (EV, 0.51 mg/kg, female mice (n – 90), 5 groups (n – 18): (1) EC, 7-HMR, 60 mg/kg/day, i.g., (2) EC, 7-GMR, 120 mg/kg/day, i.g., (3) EC, 7-GMR at a dose of 120 mg/kg per day + EV, i.g., (4) CE + EV, i.g., 21 days, (5) control, CE, no drugs.

Results. Taking EVs led to a slight increase in the growth rate of tumor nodes, which was statistically significantly inhibited by taking 7-HMR (120 mg/kg/day) on day 21: the average volume of a tumor node was 321.9 mm³, (P = 0.007), (control with EV).

Для корреспонденции:

Рубашкина Анна Николаевна, аспирант кафедры онкологии, акушерства и гинекологии, Ивановской государственной медицинской академии МЗ РФ, Адрес: 153012, Иваново, Шереметевский проспект, 8
Телефон: (493) 230-1766
E-mail: Zima_1990@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9639-2525
Статья поступила 17.01.2023, принята к печати 28.02.2024

For correspondence:

Anna N. Rubashkina, Gynecologist, Department of Oncology, Obstetrics and Gynecology, Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 8 Sheremetevsky prospect, Ivanovo, 153012, Russian Federation
Phone: (493) 230-1766
E-mail: Zima_1990@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9639-2525
The article was received 17.01.2023, accepted for publication 28.02.2024

60 women were observed: patients with FCM (~52.6 years) and participants without FCM (n = 20, ~55 years). Estrogen derivatives and their ratios in urine per day were measured: 16a-ONE1, 2-ONE2, 2-ONE1, 4-OMEE2, 2-OMEE1, 4-ONE1, 2-ONE1/16a-ONE1, 2-ONE1/2-OMeE1 and 4-OHE1/4-OMeE1. Hyperestrogenism was detected in patients with FCM. The use of 7-HMR (60 mg/day, 30 days) decreased the content of estradiol (init. $15.10 \pm 4.8 \mu\text{g/day}$; after taking 7-HMR – $1.63 \pm 0.2 \mu\text{g/day}$; ref. -after $t < 0.05$), estrone (init. – $13.99 \pm 3.02 \text{ mcg/day}$; after taking 7-GMR. – $2.42 \pm 0.03 \text{ mcg/day}$, r initial-after < 0.05) in the FCM group. 7-HMR reduced the concentration of 16a-ONE1 in patients with FCM by $-1.80 \mu\text{g/day}$, $p = 0.03$). During treatment, an increase in the ratio of 2-ONE1/16a-ONE1 metabolites was detected in the FCM group (initial $1.69 \pm 0.09 \mu\text{g/day}$, after 7-HMR – $3.7 \pm 0.48 \mu\text{g/day}$, trend, $p = 0.09$). In general, in 67.5% of patients with FCM, positive dynamics of therapy were established, including elimination of the pain syndrome of FCM.

Key words: Lignans, 7-hydroxymatairesinol, Ehrlich's solid carcinoma, mice, estrogens, combination therapy, fibrocystic breast disease.

For citation: Рубашкина А.Н., Громова О.А., Торшин И.Ю., Керимкулова Н.В. Биологическое и клиническое значение 7-гидроксиматаирезинола: от теории к практике. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2024; 23(1): ??-??. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2024-1-

Лигнан 7-гидроксиматаирезинол (7-ГМР) обладает множеством фармакологических свойств, однако наибольший интерес представляет противоопухолевое свойство. Данное вещество, полученное из сучков европейской ели (*Picea Abies*), ингибирует рост гепатом, опухолей предстательной железы, аденокарцином, молочной железы, матки и др. [1]. Хемореактомное моделирование 7-ГМР указало на антиоксидантный эффект, ингибирование циклин-зависимых киназ, гемоксигеназ, фактора роста эпидермиса и белка mTOR как потенциальные механизмы осуществления противоопухолевых эффектов молекулы [2].

В мире неуклонно продолжается рост заболеваний молочных желез. Это связано не только с результатами своевременной диагностики, но и негативными факторами: гормональные изменения, травмы молочных желез, алкоголь, курение и др. Одним из наиболее важных факторов возникновения заболеваний молочных желез является гиперэстрогения, как абсолютная, так и относительная [3]. Частота этих заболеваний варьирует в зависимости от возраста женщины и достигает 60% в популяции в перименопаузальном периоде. При этом, как правило, в более молодом возрасте, далеко не все женщины связывают клинические проявления заболеваний с самими заболеваниями и считают их вариантами нормы. Фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ) часто является предшественником рака молочной железы (РМЖ) вследствие дисбаланса стероидов (прогестерона, эстрогенов, андрогенов и др.) [4,5].

В работе представлены результаты экспериментального и клинического исследований 7-ГМР.

Цель – изучить эффекты влияния 7-ГМР на скорость роста опухолевого узла у аутбредных мышей самок со стандартной моделью спонтанного РМЖ (карцинома Эрлиха, КЭ) [6], а также влияние перорального приёма 7-ГМР на показатели баланса метаболитов эстрогенов и их соотношения, липидного профиля и некоторых клинических аспектов течения ФКМ.

Экспериментальная часть исследования

Материалы и методы

Лабораторные животные. 90 аутбредных, сертифицированных мышей-самок (питомник ФГБУН НЦБМТ ФМБА). Исследования проведены в полном соответствии с правилами

биомедицинской этики (положение №708н от МЗ РФ, международная конвенция ETS 123). Работа выполнена на модели КЭ (воспроизведение посредством введения п/к 2,5 106 кл/0.1 мл сусп., формирование опухоли на 5-ые сутки) в 5 группах (n = 18 в каждой).

Препараты: 7-ГМР (дозы 60 или 120 мг/кг) и эстрадиола валерат (ЭВ) в дозе 0.51 мг/кг вводились с 7-ых по 21-ые сутки эксперимента. Зондирование проводили в 1%-ом крахмальном геле (0,1 мл/10г массы тела); раствор ЭВ получали с использованием эмульгатора TWIN-80.

Исследованные группы животных с КЭ включили: (1) 7ГМР, 60 мг/кг, (2) 7ГМР, 120 мг/кг/сут, (3) ЭВ + 7ГМР 120 мг/кг, (4) только ЭВ, (5) контроль (модель КЭ без приёма ЭВ или 7ГМР).

Оценка эффективности терапии: неврологические оценки, поведение (в т.ч. пищевое), динамика массы тела, изменение объёма опухолей по формуле, индекс ТРО, кривая выживаемости Каплана-Мейера, средняя продолжительность жизни.

Статистическая обработка: тест Колмогорова-Смирнова (КС), выживаемость проводили по F-критерию Кокса в пакете Statistica 13.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Введение 7-ГМР и ЭВ вместе или по отдельности не вызывало негативных изменений со стороны ЖКТ, неврологических и поведенческих нарушений. Проявлений интоксикации не обнаружено, динамика массы тела без отклонений от контроля (таблица).

Противоопухолевое действие 7-гидроксиматаирезинола
Во время приёма 7-ГМР установлено, что стандартное отклонение массы тела растёт в динамике эксперимента (Таблица).

Динамика среднего объёма злокачественного новообразования показала, что применение 7-ГМР снижало интенсивность роста опухолей (рис. 1). Самый выраженный эффект был выявлен при применении 7-ГМР (120 мг/кг/сут).

В результате статистического анализа данных по приему 7ГМР (рис. 2), найдены значимые различия в среднем объёме новообразований (60 мг/сут: снижение объёма -406,9 мм3 на 21-ые сутки, КС-уклонение D = 0.39, P = 0.051). Ещё

Таблица. Изменения массы тела в динамике эксперимента
Table. Dynamics of body weight of mice in experimental groups

Группа	Средняя относительная масса тела, % (M ± m) *				
	7 сутки	10 сутки	13 сутки	17 сутки	21 сутки
Контроль (n=18)	100,0 (n = 18)	101,9 ± 1,2 (n = 18)	100,7 ± 1,7 (n = 18)	107,5 ± 1,0 (n = 17)	109,3 ± 1,6 (n = 17)
7-ГМР 60 мг/кг (n=18)	100,0 (n = 18)	102,0 ± 1,3 (n = 18)	101,6 ± 1,7 (n = 18)	102,5 ± 2,4 (n = 18)	105,2 ± 2,6 (n = 18)
7-ГМР 120 мг/кг (n=18)	100,0 (n = 18)	99,5 ± 1,7 (n = 18)	102,2 ± 1,9 (n = 18)	102,8 ± 2,5 (n = 18)	107,4 ± 2,8 (n = 17)
Эстрадиола валерат + 7-ГМР 120 мг/кг (n=18)	100,0 (n = 18)	100,7 ± 1,4 (n = 18)	99,9 ± 1,4 (n = 18)	101,7 ± 1,9 (n = 18)	103,1 ± 1,5 (n = 17)
Эстрадиола валерат (n=18)	100,0 (n = 18)	103,6 ± 1,8 (n = 18)	102,6 ± 2,2 (n = 18)	106,5 ± 2,3 (n = 18)	101,8 ± 2,6 (n = 18)

Примечание: * - показатели нормированы на массу тела на 7 сутки роста опухоли

более выраженные результаты были найдены более высокой дозы 7-ГМР (120 мг/сут: -621 мм³ на 21-ые сутки, КС-уклонение D = 0.59, P = 0.0004) (рис. 2). Важно подчеркнуть, что приём 7-ГМР способствовал ограничению максимально-го объёма опухолевого узла на 21-ые сутки: при приеме 120 мг/кг ни у одного из животных не наблюдался >1101 мм³, а в контроле (группа 5) такие изменения отмечались у половины животных (n=7).

Противоопухолевое действие 7-ГМР на фоне применения эстрогенов

После приёма ЭВ отмечено, что рост узлов увеличивался (P > 0.25) (рисунок. 3, А, Б). Приём 7-ГМР per os (120 мг/кг) тормозил интенсивность роста опухолевых узлов на фоне провокации опухолевого роста ЭВ (Рис. 3 В, Г). Наиболее

выраженный противоопухолевый эффект отмечен на 21-ые сутки: снижение объёма (-321,9 мм³, D = 0.43, P = 0.007 при сравнении с группой только на ЭВ).

7-ГМР и выживаемость при КЭ

Выживаемость у единичных мышей (1-2 особи) у получавших 7-ГМР, сильно повышалась продолжительность жизни без достоверных различий в целом по группе. Из 18 мышей лишь две, получавших 120 мг/сут 7-ГМР, и одна из 18 мышей, получавших 60 мг/сут 7-ГМР, выживали в течение 3.5 мес. К 60-ому дню в контроле погибли все животные. Таким образом, приём 7-ГМР, ограничивая скорость роста и максимальный объем опухолей, может создавать возможности для увеличения выживания отдельных особей мышей с КЭ. Заметим, что 7-ГМР так же подавляет рост опухолевых

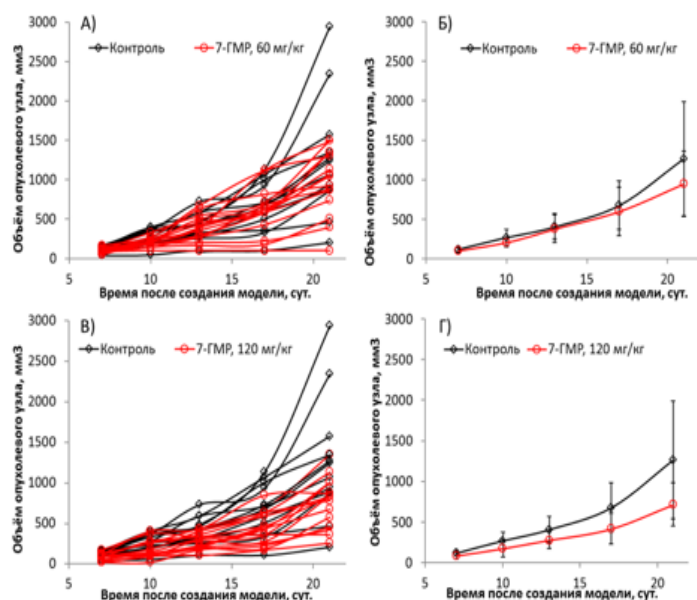


Рисунок 1. Динамика роста объёма злокачественного узла. А) 7-ГМР 60 мг/кг, индивидуальные кривые. Б) 7-ГМР 60 мг/кг, усреднённые кривые. В) 7-ГМР 120 мг/кг, индивидуальные кривые. Г) 7-ГМР 120 мг/кг, усреднённые кривые.

Fig. 1. Dynamics of growth of tumor volume. А) 7HMR 60 mg / kg, individual curves. В) 7HMR 60 mg / kg, averaged curves. С) 7HMR 120 mg / kg, individual curves. D) 7HMR 120 mg / kg, averaged curves.

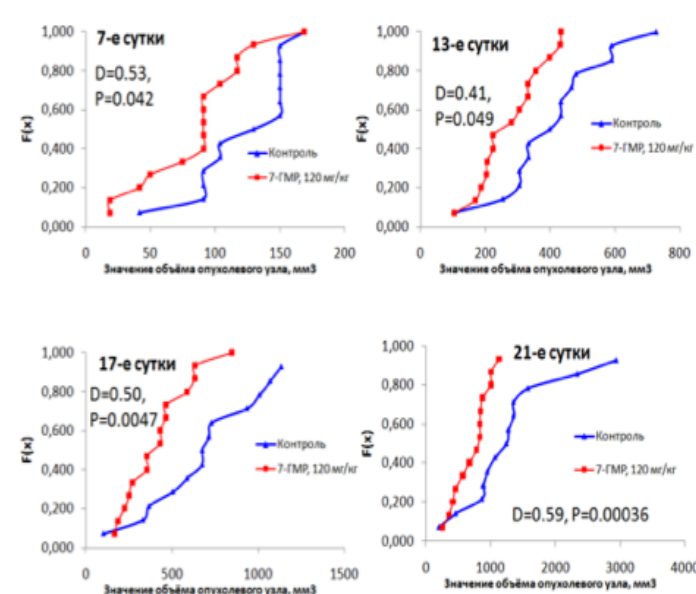


Рисунок 2. Ингибирование увеличения объёма опухолевого узла при приёме 7-ГМР в дозе 120 мг/кг: тест Колмогорова-Смирнова (Максимальное уклонение (D), статистическая достоверность (P)).

Fig.2. Weakening of the dynamics of growth of the tumor node volume (7-HMR at a dose of 120 mg / kg): Kolmogorov-Smirnov test. The values of the maximum deviation (D) and the corresponding values of the statistical significance (P) are given.

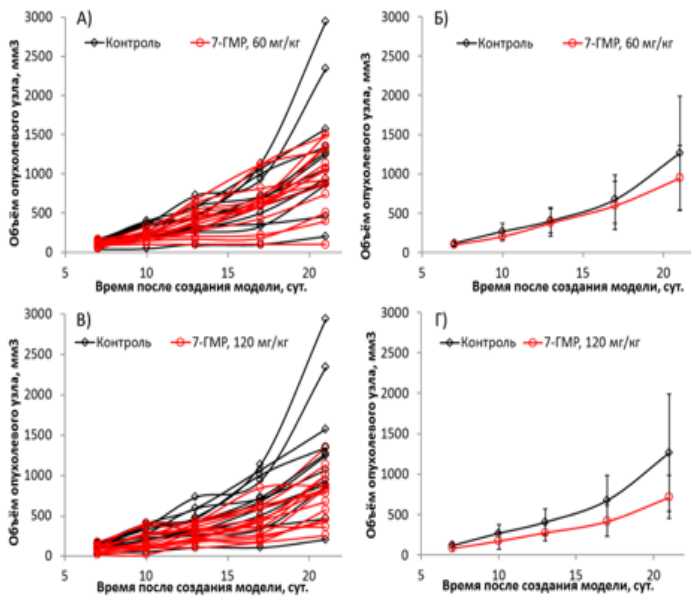


Рисунок 3. Средний объём роста опухолей на фоне ЭВ per os. А) Данные для индивидуальных животных на ЭВ. Б) Усреднённые кривые. В) Индивидуальные кривые с эстрадиол валератом + 120 мг/кг/сут 7-ГМР. Г) Усреднённые кривые с ЭВ + 120 мг/кг/сут 7-ГМР.

Fig. 3. Node volume on the background of intake of estradiol valerate (0.51 mg / kg / day). A) Estradiol valerate, individual curves. B) Estradiol valerate, averaged curves. C) Estradiol valerate + 120 mg / kg / day 7-HMR, individual curves. D) Estradiol valerate + 120 mg / kg / day 7-HMR, averaged curves.

моделей даже на основе бензантраценов [7,8].

Клиническая часть исследования

Нами обследованы 60 женщин: 40 пациенток с ФКМ, 20 – без патологии, средний возраст 55 лет. Диагноз фиброзно-кистозной мастопатии поставлен врачом маммологом по результатам анамнеза, осмотра, УЗИ молочных желез (с оценкой по классификации BI-RADS), маммографии, при необходимости пунктирования молочной железы под контролем УЗИ. УЗИ молочных желез выполнялось до начала терапии, а также в динамике через 3 и 6 месяцев. Обследуемым было выполнено определение метаболитов эстрогенов в моче в сутки (16a-OHE1, 2-OHE1, 2-OHE2, 2-OMeE1, 4-OMeE2, 4-OHE1, соотношение 2-OHE1/16a-OHE1, 2-OHE1/2-OMeE1 и 4-OHE1/4-OMeE1) и биохимические анализы (в т.ч. липиды крови).

Пациентки с ФКМ получали 7ГМР (60 мг/день, 30 дней). Перед началом терапии у пациенток с ФКМ выявлена гиперэстрогения: повышение эстрадиола (ФКМ: 15 ± 5 мкг/сут, контроль: $3,9 \pm 0,9$ мкг/сут, $p = 0,02$), повышение эстрона (ФКМ: 14 ± 3 мкг/сут; контроль – $3,4 \pm 0,5$ мкг/сут. $P = 0,002$), тогда как уровни 2-OHE1, 2-OHE1/16a-OHE1, 4-OHE1 не отличались между группами.

После приёма 7ГМР у пациенток исследуемой группы отмечено снижение содержания эстрадиола (исх. $15,10 \pm 4,8$ мкг/сут.; после приёма 7-ГМР – $1,63 \pm 0,2$ мкг/сут.; контроль – $3,86 \pm 0,89$ мкг/сут.; p исх.-после л.<0.05), эстрона (исх. – $13,99 \pm 3,02$ мкг/сут.; после приёма 7-ГМР – $2,42 \pm 0,03$ мкг/сут.; контроль – $3,4 \pm 0,45$ мкг/сут; $p = 0,05$). Приём 7-ГМР per

os способствовал снижению 16a-OHE1 (от $3,5 \pm 0,3$ мкг/сут. до $1,7 \pm 0,2$ мкг/сут, $p = 0,03$) и повышению значений пропорции 2-OHE1/16a-OHE1 (от $1,7 \pm 0,1$ мкг/сут до $3,7 \pm 0,5$ мкг/сут, тренд $p = 0,09$), что соответствует торможению развития ФКМ и снижению риска РМЖ.

При применении 7-ГМР в венозной крови снижался уровень атерогенной активности (исх. $4,59 \pm 0,98$; после лечения $2,21 \pm 0,51$; контроль $3,03 \pm 1,13$ p исх.-после леч.<0.05; p исх.-контроль<0.05), отмечилось снижение общего холестерина (исх. $7,01 \pm 0,57$ ммоль/л; после лечения $5,02 \pm 0,64$ ммоль/л; контроль $5,22 \pm 0,9$ ммоль/л, p исх.-после леч.<0.05; p исх.-контроль<0.05). Так же на фоне терапии отметилась положительная тенденция в виде повышения фракции ЛПВП (исх. $1,19 \pm 0,14$ ммоль/л; после лечения $1,69 \pm 0,14$ ммоль/л; контроль $1,56 \pm 0,33$ ммоль/л, p исх.-после леч.<0.05; p исх.-контроль<0.05), при этом уровень ЛПНП снижался (исх. $4,96 \pm 0,67$ ммоль/л; после лечения $3,37 \pm 0,48$ ммоль/л; контроль $3,7 \pm 0,87$ ммоль/л, p исх.-после леч.<0.05; p исх.-контроль<0.05). Показатели триглицеридов до и после лечения находились в пределах референсных значений (исх. $1,72 \pm 0,45$ ммоль/л; после лечения $1,22 \pm 0,31$ ммоль/л; контроль $1,61 \pm 0,98$ ммоль/л).

Среди пациенток исследуемой группы в 100% случаев имела место кистозная форма ФКМ, по классификации BI-RADS 2. Положительная динамика через 3 и 6 месяцев после начала лечения была отмечена у 37,5% и 67,5% пациенток соответственно. Через 3 месяца с момента приема 7ГМР полностью исчезли кистозные образования и уменьшилось число уплотнений в молочных железах у 10% наблюдаемых женщин, у женщин 27,5% отмечена тенденция к уменьшению кистозных образований. Через 6 месяцев кистозные образования полностью рассосались еще у 7,5% наблюдаемых женщин, и у 50% женщин так же отмечено статистически значимое уменьшение кистозных образований в молочных железах. Положительная динамика отмечена у 68% пациенток. Пациентки с ФКМ, получавшие 7-гидроксиматаирезинол, отмечали уменьшение болевых ощущений в молочных железах. Эти изменения могут соответствовать понижению эстрогенной активности на фоне приема 7-ГМР, которая была выявлена посредством измерений эстроген- метаболитов мочи, что соответствовало и улучшению общего самочувствия.

Заключение

В данной работе исследованы эффекты фармацевтической субстанции, содержащей 90% 7-гидроксиматаирезинола производства Linnea S Natural Pharma Solutions, Switzerland) в дозах 60 и 120 мг/кг/сут на скорость роста опухолевых узлов солидной карциномы Эрлиха. Наиболее эффективна была доза 7-ГМР 120 мг/сут, приводившая к снижению объёма опухолевых узлов, в среднем, на 620 мм³ ($P = 0,0004$ по КС-тесту). При приёме 120 мг/сут 7-ГМР статистически значимо тормозилась интенсивность роста опухолевых узлов у мышей на фоне приёма эстрадиола валерата ($P = 0,007$). По результатам анализа выживаемости у небольшого количества подопытных мышей-опухоленосителей (14%), получавших 7-ГМР в дозе 120 мг/сут, наблюдалось значительное повышение продолжительности жизни (более 3 мес.). Поэтому, 7-гидрокси-

матаирезинол в дозах 60 мг/кг/сут и 120 мг/кг/сут оказывает статистически значимое противоопухолевое воздействие при моделировании РМЖ посредством КЭ у мышей.

Чтобы снизить риск возникновения РМЖ важно проводить своевременную профилактическую терапию ФКМ. 7-ГМР оказывает влияние на профиль эстрогеновых метаболитов и их соотношение, что свидетельствует о снижении канцерогенных рисков. 7-ГМР способствует уменьшению клинических проявлений ФКМ, связанных с гиперэстрогенией, а также способствует уменьшению или исчезновению кистозных образований в молочных железах. Поэтому проведение клинических анализов эффектов 7-ГМР при мастопатии – актуальное направление дальнейших исследований.

Информация о финансировании

Работа выполнена по гранту Российского научного фонда (проект № 23-21-00154).

Financial support

The work was carried out under a grant from the Russian Science Foundation (project no. 23-21-00154).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов. Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all the patients.

Литература / References

1. Громова ОА, Торшин ИЮ, Рубашкина АН, Тетруашвили НК, Лапочкина НП, Лиманова ОА. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований лигнана 7-гидрокси-матаирезинола. Гинекология. 2018;4:.. / Gromova OA, Torshin IYu, Rubashkina AN, Tetruashvili NK, Lapochkina NP, Limanova OA. Systematic analysis of basic and clinical research of 7-hydroxymatairesinol lignan. Gynecology. 2018;4:..
2. Торшин ИЮ, Громова ОА, Рубашкина АН, Громов АН, Федотова ЛЭ. Хемореактомный анализ 7-гидрокси-матаирезинола указал на молекулярные механизмы осуществления фармакологических эффектов молекулы. Фармакокинетика и Фармакодинамика. 2018;2:.. / Torshin I.Yu., Gromova O.A., Rubashkina A.N., Gromov A.N., Fedotova L.E. Chemoreactomic analysis of 7-hydroxymatairesinol indicated the molecular mechanisms of the pharmacological effects of the molecule. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 2018, No. 2.]
3. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации (протокол) утв. МЗ РФ 07 ноября 2018 № 15-4/10/2-7235. Москва, 2018. / Benign

breast dysplasia. Clinical guidelines (protocol) approved Ministry of Health of the Russian Federation 07 November 2018 No. 15-4 / 10 / 2-7235. Moscow, 2018.

4. Белоцерковцева ЛД, Климова НВ, Коваленко ЛВ, Данилогорская ВВ, Сарсебаева ЗО. Диагностика заболеваний молочной железы в программе вспомогательных репродуктивных технологий. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(4):70-74. / Belotserkovtseva LD, Klimova NV, Kovalenko LV, Danilogorskaya VV, Sarsebaeva ZO. Diagnosis of breast diseases under the assisted reproductive technologies programme. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2020;19(4):70-74. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-70-74 (In Russian).
5. Слуханчук ЕВ, Бицадзе ВО, Солопова АГ, Хизроева ДХ, Щербakov ДВ, Якубова ФЭ и др. Лейкоцитоз и нетоз как маркеры неблагоприятного прогноза у онкогинекологических пациенток. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023;22(5):15-21. / Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Solopova AG, Khizroeva DKh, Shcherbakov DV, Yagubova FE et al. Leukocytosis and NETosis as markers of poor prognosis in gynecologic oncology patients. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2023;22(5):15-21. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-5-15-21 (In Russian).
6. Ozaslan M, Karagoz ID, Kilic IH, Guldur ME. Ehrlich ascites carcinoma. Afr. J. Biotech. 2011;10(13):2375-8.
7. Saarinen NM, Penttinen PE, Smeds AI, Hurmerinta TT, Makela SI. Structural determinants of plant lignans for growth of mammary tumors and hormonal responses in vivo. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;93(2-5):209-19.
8. Saarinen NM, Huovinen R, Warri A, Makela SI, Valentin-Blasini L, Needham L, et al. Uptake and metabolism of hydroxymatairesinol in relation to its anticarcinogenicity in DMBA-induced rat mammary carcinoma model. Nutr Cancer. 2001;41(1-2):82-90.

Информация о соавторах:

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук ORCID: 0000-0002-7663-710X; Scopus Author ID: 7003589812; WoS ResearcherID: J-4946-2017; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833.

Торшин Иван Юрьевич, кандидат физико-математических наук, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН ORCID: 0000-0002-2659-7998; Scopus Author ID: 7003300274; WoS ResearcherID: C-7683-2018; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114.

Керимкулова Надежда Вячеславовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, акушерства и гинекологии Ивановской государственной медицинской академии ORCID: 0009-0000-2161-9804

Информация о соавторах

Olga A. Gromova, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Federal Research Centre "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences ORCID: 0000-0002-7663-710X; Scopus Author ID: 7003589812; WoS ResearcherID: J-4946-2017; RSCI SPIN-code: 6317-9833

Ivan Yu. Torshin, PhD in Chemistry, Senior Researcher, Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences ORCID: 0000-0002-2659-7998; Scopus Author ID: 7003300274; WoS ResearcherID: C-7683-2018; RSCI SPIN-code: 1375-1114

Nadezhda V. Kerimkulova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Obstetrics and Gynecology, Ivanovo State Medical Academy ORCID: 0009-0000-2161-9804