

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

А.Н.Рубашкина¹, О.А.Громова², И.Ю.Торшин², Н.В.Керимкулова¹

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 (карцинома Эрлиха (КЭ)), а также влияние перорального приема 7-ГМР на показатели баланса метаболитов эстрогенов и их соотношения, липидного профиля и некоторых клинических аспектов течения ФКМ.

Материалы и методы. Эксперимент: модель КЭ с провокациями роста эстрадиола валератом (ЭВ, 0,51 мг/кг), мышьяк-самки ($n = 90$), 5 групп ($n = 18$): 1) КЭ, 7-ГМР, 60 мг/кг/сутки, в/ж; 2) КЭ, 7-ГМР, 120 мг/кг/сутки, в/ж; 3) КЭ, 7-ГМР, 120 мг/кг/сутки + ЭВ, в/ж; 4) КЭ + ЭВ, в/ж, 21 сутки; 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/сутки) на 21-й день: средний объем опухолевого узла – 321,9 мм³ ($p = 0,007$) (контроль с ЭВ).

Наблюдались 60 женщин: пациентки с ФКМ ($\approx 52,6$ года) и участницы без ФКМ ($n = 20$, ≈ 55 лет). Измерены эстрогеновые производные и их соотношения 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/сутки, 30 дней) снизило содержания эстрадиола (исх. $15,10 \pm 4,8$ мкг/сутки; после приема 7-ГМР – $1,63 \pm 0,2$ мкг/сутки; $p_{\text{исх. после л.}} < 0,05$), эстрона (исх. – $13,99 \pm 3,02$ мкг/сутки; после приема 7-ГМР – $2,42 \pm 0,03$ мкг/сутки, $p_{\text{исх. после л.}} < 0,05$) в группе ФКМ. 7-ГМР позволил снизить концентрацию 16а-ОНЕ1 у пациенток с ФКМ на $1,80$ мкг/сутки ($p = 0,03$). На фоне лечения было выявлено повышение показателей соотношения метаболитов 2-ОНЕ1/16а-ОНЕ1 в группе ФКМ (исх. $1,69 \pm 0,09$ мкг/сутки, после 7-ГМР – $3,7 \pm 0,48$ мкг/сутки, 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 и 120 мг/кг/сутки оказывает статистически значимое противоопухолевое воздействие при моделировании КЭ у мышей. 7-ГМР способствует уменьшению клинических проявлений ФКМ, связанных с гиперэстрогенией, а также уменьшению или исчезновению кистозных образований в молочных железах.

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

Для 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): 112–116. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-1-112-116

Biological and clinical significance of 7-hydroxymatairesinol: from theory to practice

A.N.Rubashkina¹, O.A.Gromova², I.Yu.Torshin², N.V.Kerimkulova¹

¹Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation;

²Federal Research Center “Computer Science and Control”, Moscow, Russian Federation

Among all the properties of 7-hydroxymatairesinol (7-HMR), the least studied are antitumor ones, including 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.

Для корреспонденции:

Рубашкина Анна Николаевна, аспирант кафедры онкологии, акушерства и гинекологии, Ивановской государственной медицинской академии Минздрава России

Адрес: 153012, Иваново, Шереметевский проспект, 8
Телефон: (493) 230-1766
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 ave., Ivanovo, 153012, Russian Federation
Phone: (493) 230-1766
ORCID: 0000-0002-9639-2525

The article was received 17.01.2023, accepted for publication 28.02.2024

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. Administration of 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 mm^3 , ($p = 0.007$), (control with EV).

Sixty 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 (at baseline – $15.10 \pm 4.8 \mu\text{g/day}$; after taking 7-HMR – $1.63 \pm 0.2 \mu\text{g/day}$; $p < 0.05$), estrone (at baseline – $13.99 \pm 3.02 \text{ mcg/day}$; after taking 7-GMR. – $2.42 \pm 0.03 \text{ mcg/day}$, $p < 0.05$) in the FCM group. The use of 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 (at baseline – $1.69 \pm 0.09 \mu\text{g/day}$, 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: Rubashkina A.N., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kerimkulova N.V. Biological and clinical significance of 7-hydroxymatairesinol: from theory to practice. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2024; 23(1): 112–116. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2024-1-112-116

Лигнан 7-гидроксиматаирезинол (7-ГМР) обладает множеством фармакологических свойств, однако наибольший интерес представляет его 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 с негативными факторами: гормональными изменениями, травмами молочных желез, алкоголем, курением 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 приема 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 Минздрава России, международная конвенция ETS 123). Работа выполнена на модели КЭ (воспроизведение посредством введения п/к $2,5 \cdot 10^6$ кл./0,1 мл суспензии, формирование опухоли на 5-е 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-х по 21-е сутки эксперимента. Зондирование проводили в 1%-м крахмальном геле (0,1 мл/10 г массы тела); раствор ЭВ получали с использованием эмульгатора TWIN-80.

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

Оценка эффективности терапии: неврологические оценки, поведение (в т.ч. пищевое), динамика массы тела, измерение объема опухолей по формуле $V = (L \times W^2) \times (\pi/6)$, индекс торможения роста опухоли, 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 желудочно-кишечного тракта, неврологических и поведенческих нарушений. Проявлений интоксикации не обнаружено, динамика массы тела без отклонений от контроля (таблица).

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

Группа / Group	Средняя относительная масса тела, % (M ± m)* / Mean relative body weight, % (M ± m) *				
	7-е сутки / Day 7	10-е сутки / Day 10	13-е сутки / Day 13	17-е сутки / Day 17	21-е сутки / Day 21
Контроль / Control (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 / 7-HMR 60 mg/kg (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 / 7-HMR 120 mg/kg (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 / Estradiol valerate + 7-HMR 120 mg/kg (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 / Estradiol valerate (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)

* показатели нормированы на массу тела на 7-е сутки роста опухоли.
* values are normalized to body weight on day 7 of tumor growth.

Противоопухолевое действие 7-гидроксиматаирезинола

Во время приема 7-ГМР установлено, что стандартное отклонение массы тела растет в динамике эксперимента (таблица).

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

В результате статистического анализа данных по приему 7-ГМР (рис. 2) найдены значимые различия в среднем объеме новообразований (60 мг/сутки: снижение объема -406,9 мм³ на 21-е сутки, КС-уклонение $D = 0,39, p = 0,051$). Еще более выраженные результаты были обнаружены при применении более высокой дозы 7-ГМР (120 мг/сутки: -621 мм³ на 21-е сутки, КС-уклонение $D = 0,59, p = 0,0004$) (рис. 2). Важно подчеркнуть, что прием 7-ГМР способствовал ограничению максимального объема опухолевого узла на 21-е сутки: при приеме 120 мг/кг ни у одного из животных не наблюдался объем >1101 мм³, а в контроле

(группа 5) такие изменения отмечались у половины животных ($n = 7$).

Противоопухолевое действие 7-ГМР на фоне применения эстрогенов

После приема ЭВ отмечено, что рост узлов увеличивался ($p > 0,25$) (рис. 3 А, В). Прием 7-ГМР *per os* (120 мг/кг) тормозил интенсивность роста опухолевых узлов на фоне провокации опухолевого роста ЭВ (рис. 3 С, D). Наиболее выраженный противоопухолевый эффект отмечен на 21-е сутки: снижение объема (-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

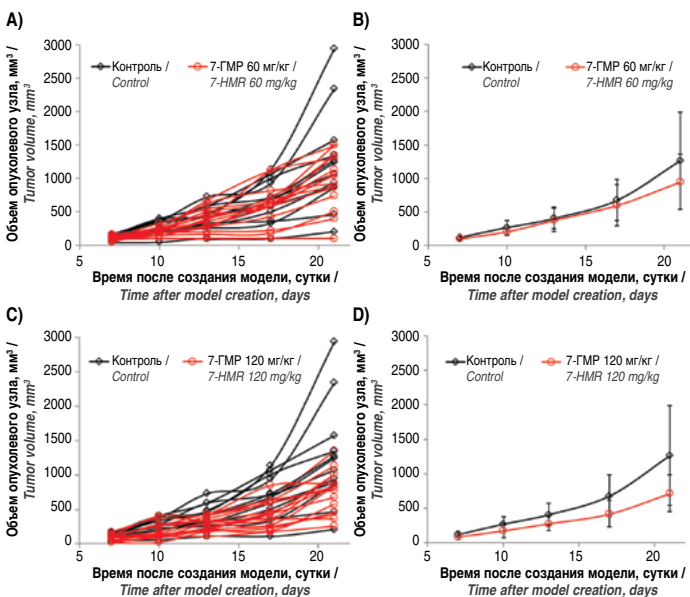


Рис. 1. Динамика роста объема злокачественного узла. А) 7-ГМР 60 мг/кг, индивидуальные кривые. В) 7-ГМР 60 мг/кг, усредненные кривые. С) 7-ГМР 120 мг/кг, индивидуальные кривые. Д) 7-ГМР 120 мг/кг, усредненные кривые.

Fig. 1. Tumor growth dynamics. А) 7-HMR 60 mg/kg, individual curves. В) 7-HMR 60 mg/kg, averaged curves. С) 7-HMR 120 mg/kg, individual curves. Д) 7-HMR 120 mg/kg, averaged curves

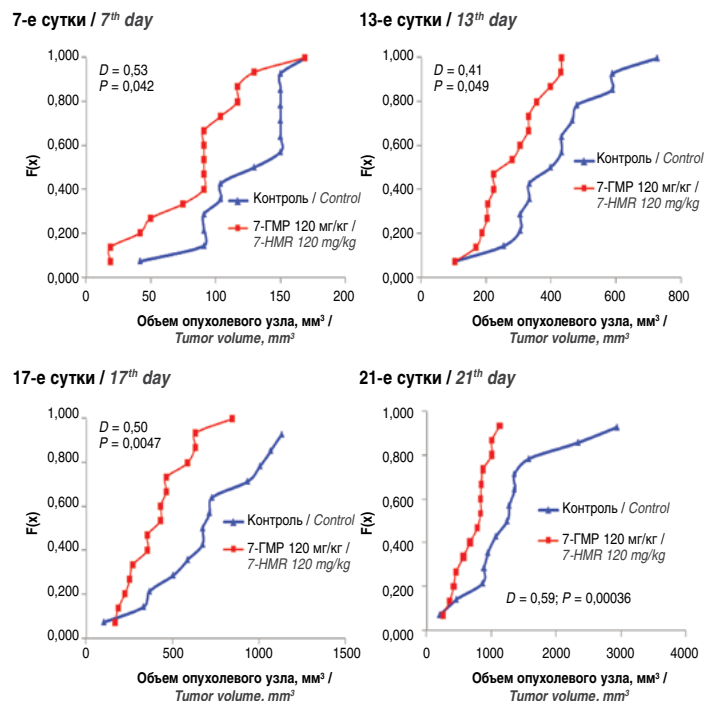


Рис. 2. Ингибирование увеличения объема опухолевого узла при приеме 7-ГМР в дозе 120 мг/кг: тест Колмогорова–Смирнова. Максимальное отклонение (D), статистическая достоверность (P).

Fig. 2. Tumor growth inhibition (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.

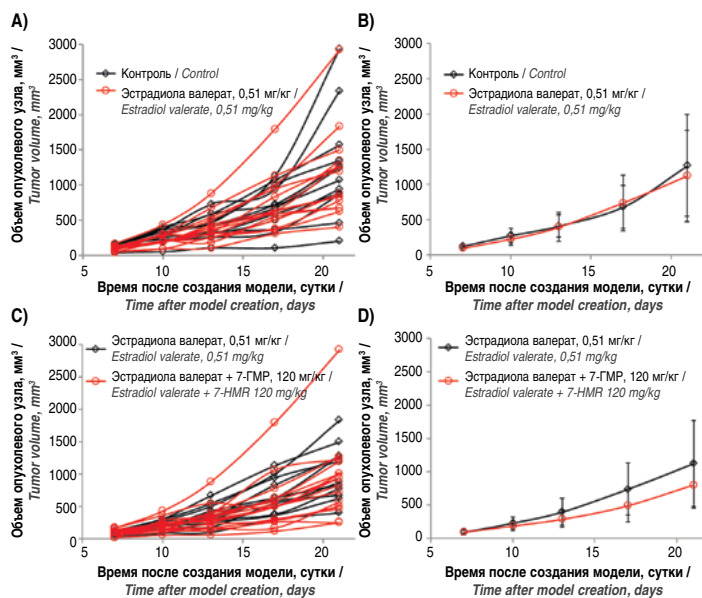


Рис. 3. Средний объем роста опухолей на фоне ЭВ *per os*. А) Данные для индивидуальных животных на ЭВ. В) Усредненные кривые. С) Индивидуальные кривые с эстрадиол валератом + 120 мг/кг/сут 7-ГМР. D) Усредненные кривые с ЭВ + 120 мг/кг/сутки 7-ГМР.

Fig. 3. Mean growth rate of tumor volume on the background of estradiol valerate administration (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.

лишь две, получавшие 7-ГМР 120 мг/сутки, и одна из 18 мышей, получавших 7-ГМР 60 мг/сутки, выживали в течение 3,5 мес. К 60-му дню в контроле погибли все животные. Таким образом, прием 7-ГМР, ограничивая скорость роста и максимальный объем опухолей, может создавать возможности для увеличения выживания отдельных особей мышей с КЭ. Заметим, что 7-ГМР также подавляет рост опухолевых 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, ультразвукового исследования (УЗИ) молочных желез (с оценкой по классификации BI-RADS), маммографии, при необходимости – пункции молочной железы под контролем УЗИ. УЗИ молочных желез выполнялось до начала терапии, а также в динамике через 3 и 6 мес. 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. на липиды крови).

Пациентки с ФКМ получали 7-ГМР (60 мг/сутки, 30 дней). Перед началом терапии у пациенток с ФКМ выявлена гиперэстрогения: повышение эстрадиола (ФКМ: 15 ± 5 мкг/сутки, контроль: $3,9 \pm 0,9$ мкг/сутки, $p = 0,02$), повышение эстрона (ФКМ: 14 ± 3 мкг/сутки; контроль – $3,4 \pm 0,5$ мкг/сутки,

$p = 0,002$), тогда как уровни 2-OHE1, 2-OHE1/16a-OHE1, 4-OHE1 не отличались между группами.

После приема 7-ГМР у пациенток исследуемой группы отмечено снижение содержания эстрадиола (исх. $15,10 \pm 4,8$ мкг/сутки; после приема 7-ГМР – $1,63 \pm 0,2$ мкг/сутки; контроль – $3,86 \pm 0,89$ мкг/сутки; $p_{\text{исх.-после л.}} < 0,05$), эстрона (исх. – $13,99 \pm 3,02$ мкг/сутки; после приема 7-ГМР – $2,42 \pm 0,03$ мкг/сутки; контроль – $3,4 \pm 0,45$ мкг/сутки; $p = 0,05$). Прием 7-ГМР *per os* способствовал снижению 16a-OHE1 (от $3,5 \pm 0,3$ мкг/сутки до $1,7 \pm 0,2$ мкг/сутки, $p = 0,03$) и повышению значений пропорции 2-OHE1/16a-OHE1 (от $1,7 \pm 0,1$ мкг/сутки до $3,7 \pm 0,5$ мкг/сутки, 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 $3,03 \pm 1,13$; $p_{\text{исх.-после л.}} < 0,05$; $p_{\text{исх.-контроль}} < 0,05$), отмечено 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; $p_{\text{исх.-после л.}} < 0,05$; $p_{\text{исх.-контроль}} < 0,05$). Также на фоне терапии отметилась положительная тенденция в виде повышения фракции липопротеинов высокой плотности (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; $p_{\text{исх.-после л.}} < 0,05$; $p_{\text{исх.-контроль}} < 0,05$), при этом уровень липопротеинов низкой плотности 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, $p_{\text{исх.-после л.}} < 0,05$; $p_{\text{исх.-контроль}} < 0,05$). 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 мес. после начала лечения была отмечена у 37,5 и 67,5% пациенток соответственно. Через 3 мес. с момента приема 7-ГМР полностью исчезли кистозные образования и уменьшилось число уплотнений в молочных железах у 10% наблюдаемых женщин, у 27,5% женщин отмечена тенденция к уменьшению кистозных образований. Через 6 мес. кистозные образования полностью рассосались еще у 7,5% наблюдаемых женщин, у 50% женщин также отмечено статистически значимое уменьшение кистозных образований в молочных железах. Пациентки с ФКМ, получавшие 7-ГМР, 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-ГМР производства Linnea S Natural Pharma Solutions, Switzerland, в дозах 60 и 120 мг/кг/сутки на скорость роста опухолевых узлов солидной карциномы Эрлиха. Наиболее эффективна была доза 7-ГМР 120 мг/сутки, приводившая к снижению объема опухо-

левых узлов в среднем на 620 мм³ ($p = 0,0004$ по КС-тесту). При приеме 7-ГМР 120 мг/сутки статистически значимо тормозилась интенсивность роста опухолевых узлов у мышей на фоне приема эстрадиола валерата ($p = 0,007$). По результатам анализа выживаемости у небольшого количества подопытных мышей-опухоленосителей (14%), получавших 7-ГМР в дозе 120 мг/сутки, наблюдалось значительное повышение продолжительности жизни (более 3 мес.). Поэтому 7-ГМР в дозах 60 и 120 мг/кг/сутки 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, Тетрашвили НК, Лапочкина НП. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований лигнана 7-гидрокси-матерезинола. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15(13):34-41. / Gromova OA, Torshin IYu, Rubashkina AN, Tetraushvili NK, Lapochkina NP. Systematic Analysis of Fundamental and Clinical Studies of Lignan 7-Hydroxymatairesinol. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(13):34-41. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-13-34-41 (In Russian).
2. Торшин ИЮ, Громова ОА, Рубашкина АН, Громов АН, Федотова ЛЭ. Хемо-реактомный анализ 7-гидрокси-матерезинола указал на молекулярные механизмы осуществления фармакологических эффектов молекулы. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2018;2:35-51. / Torshin IYu, Gromova OA,

Rubashkina AN, Gromov AN, Fedotova LE. Chemoreactomic analysis of 7-hydroxymatairesinol indicated the molecular mechanisms of the pharmacological effects of the molecule. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2018;2: 35-51. (In Russian).

3. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации (протокол) утв. МЗ РФ 07 ноября 2018 г. №15-4/10/2-7235. М., 2018. / Benign breast dysplasia. Clinical guidelines (protocol) approved Ministry of Health of the Russian Federation 07 November 2018 No 15-4/10/2-7235. М., 2018. (In Russian).
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, Щербак 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