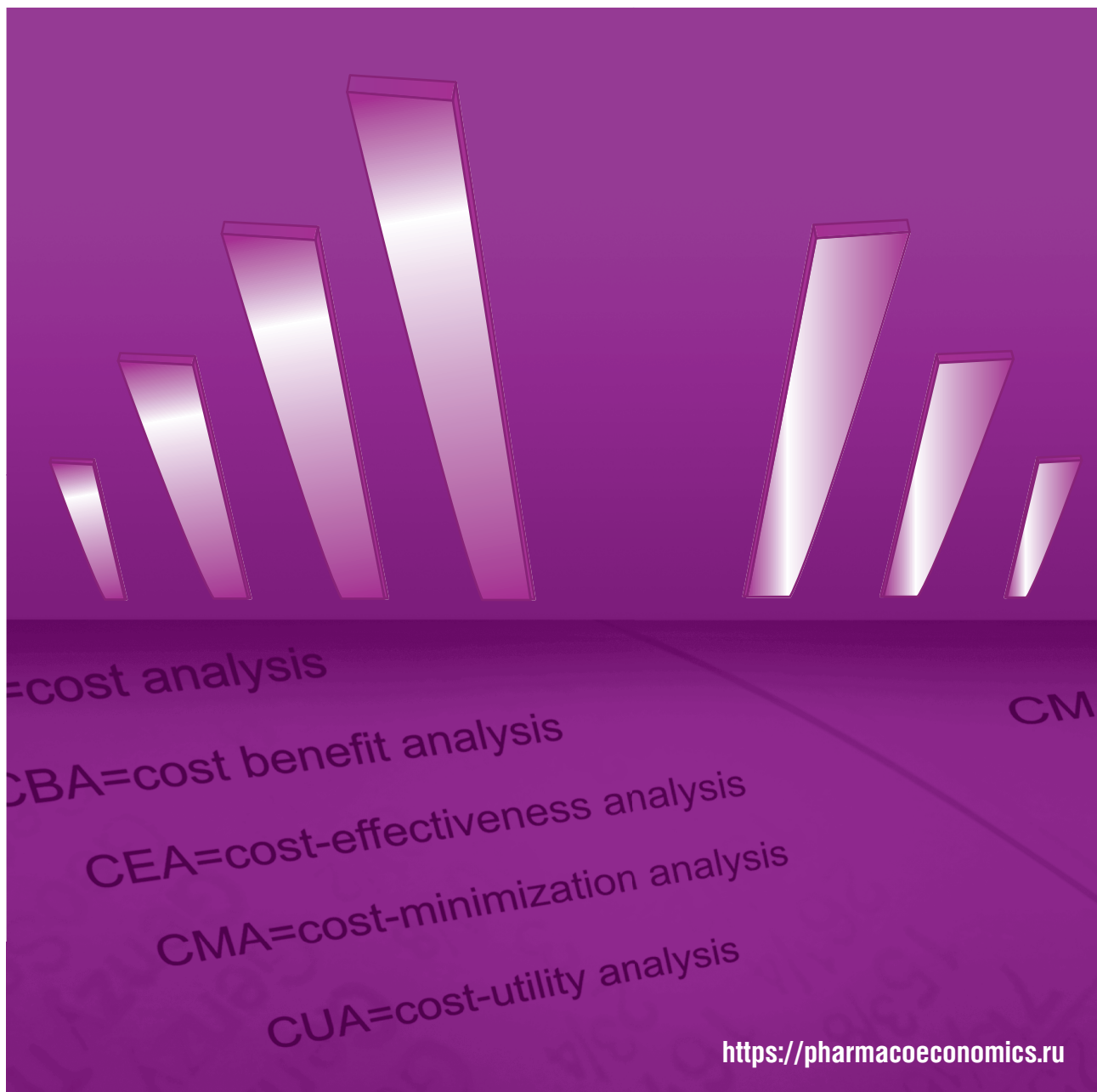


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2024 Vol. 17 No. 2

№2

Том 17

2024



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.240>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Лигнан 7-гидроксиматаирезинол в контексте постгеномной фармакологии

А.Н. Рубашкина¹, И.Ю. Торшин², О.А. Громова², А.Н. Галустян³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Шереметевский пр-т, д. 8, Иваново 153012, Россия)

² Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург 194100, Россия)

Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель: определение молекулярных механизмов действия 7-гидроксиматаирезинола (7(OH)MP) – основного лигнана экстрактов ели, обладающего онкопротективными и противовоспалительными свойствами.

Материал и методы. Анализ 7(OH)MP проведен на основе хемоинформационного подхода, использующего комбинаторную теорию разрешимости и топологическую теорию распознавания. Постгеномный подход позволяет оценивать действие лекарств на транскрипцию генома (транскриптом) и на протеом в целом.

Результаты. 7(OH)MP имеет противовоспалительные (ингибирование 5-липоксигеназы, матриксной металлопротеиназы 2, митоген-активируемой киназы 14, рецептора лейкотриена B₄, рецептора простагландина) и онкопротективные (антиоксидантный эффект за счет ингибирования гемоксигеназы-2, ингибирование циклин-зависимых киназ 3 и 4, фактора роста эпидермиса, белка mTOR) фармакологические эффекты.

Заключение. Снижая экспрессию пролиферативных генов и генов, вовлеченных в хроническое воспаление, молекула 7(OH)MP тормозит пролиферацию опухолевых клеток. Фармакоинформационное моделирование показало, что противовоспалительные эффекты 7(OH)MP могут способствовать увеличению продолжительности жизни модельных животных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Мастопатия, лигнаны, патогенетическая терапия, фармакоинформатика, протеом человека, транскриптомика.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 06.03.2024. В доработанном виде: 25.04.2024. Принята к печати: 03.05.2024. Опубликовано онлайн: 08.05.2024.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 23-21-00154).

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Рубашкина А.Н., Торшин И.Ю., Громова О.А., Галустян А.Н. Лигнан 7-гидроксиматаирезинол в контексте постгеномной фармакологии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2024; 17 (2): 191–199. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.240>.

Lignan 7-hydroxymatairesinol in the context of post-genomic pharmacology

A.N. Rubashkina¹, I.Yu. Torshin², O.A. Gromova², A.N. Galustyan³

¹ Ivanovo State Medical Academy (8 Sheremetyevsky Ave., Ivanovo 153012, Russia)

² Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russia)

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University (2 Litovskaya Str., Saint Petersburg 194100, Russia)

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

SUMMARY

Objective: to determine the molecular mechanisms of action of 7-hydroxymatairesinol (7(OH)MR), the main lignan of spruce extracts, which has oncoprotective and anti-inflammatory properties.

Material and methods. The analysis of 7(OH)MR was carried out by chemoinformatic approach using the combinatorial theory of solvability and the topological theory of recognition. The postgenomic approach makes it possible to assess the effect of drugs on genome transcription (transcriptome) and on the proteome as a whole.

Results. 7(OH)MP has anti-inflammatory (inhibition of 5-lipoxygenase, matrix metalloproteinase 2, mitogen-activated kinase p38-alpha, leukotriene B4 receptor, prostacyclin receptor), and oncoprotective (antioxidant effect due to inhibition of heme oxygenase-2, inhibition of cyclin-dependent kinases 3 and 4, epidermal growth factor, mTOR protein) pharmacological effects.

Conclusion. By reducing the expression of proliferative genes and genes involved in chronic inflammation, the 7(OH)MP molecule inhibits the proliferation of tumor cells. Pharmacoinformatic modeling showed that the anti-inflammatory effects of 7(OH)MR may contribute to increased lifespan in animal models.

KEYWORDS

Mastopathy, lignans, pathogenetic therapy, pharmacoinformatics, human proteome, transcriptomics.

ARTICLE INFORMATION

Received: 06.03.2024. **Revision received:** 25.04.2024. **Accepted:** 03.05.2024. **Published online:** 08.05.2024.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Funding

The work was supported by the grant of the Russian Science Foundation (Project No. 23-21-00154).

Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Rubashkina A.N., Torshin I.Yu., Gromova O.A., Galustyan A.N. Lignan 7-hydroxymatairesinol in the context of post-genomic pharmacology. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2024; 17 (2): 191–199 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.240>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ 7-гидроксиматаирезинол (7(OH)MP) – основной лигнан экстрактов ели, который обладает онкопротективными и противовоспалительными свойствами
- ▶ Важной особенностью 7(OH)MP является высокая безопасность его применения
- ▶ 7(OH)MP не дает тератогенных и аллергических эффектов

Что нового дает статья?

- ▶ Показано, что противовоспалительный механизм молекулярного действия 7(OH)MP включает ингибирование 5-липоксигеназы, матриксной металлопротеиназы 2, митоген-активируемой киназы 14, рецептора лейкотриена B4, рецептора простагландина
- ▶ Онкопротективный механизм молекулярного действия 7(OH)MP основан на ингибировании гемоксигеназы-2, циклин-зависимых киназ 3 и 4, фактора роста эпидермиса, белка mTOR
- ▶ По данным экспериментального исследования, 7(OH)MP в дозах 60 и 120 мг/сут тормозит рост солидной карциномы Эрлиха даже при провозакации эстрадиолом

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Онкопротективные и противовоспалительные свойства 7(OH)MP указывают на перспективность его использования в клинической практике онкологов и гинекологов

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ 7-hydroxymatairesinol (7(OH)MP) is the main lignan of spruce extracts, which has oncoprotective and anti-inflammatory properties
- ▶ An important feature of 7(OH)MR is its high safety of use
- ▶ 7(OH)MP does not exert teratogenic or allergic effects

What are the new findings?

- ▶ It was shown that the anti-inflammatory mechanism of the molecular action of 7(OH)MR includes the inhibition of 5-lipoxygenase, matrix metalloproteinase 2, mitogen-activated kinase p38-alpha, leukotriene B4 receptor, prostaglandin receptor
- ▶ The oncoprotective mechanism of 7(OH)MR molecular action is based on the inhibition of heme oxygenase-2, cyclin-dependent kinases 3 and 4, epidermal growth factor, and mTOR protein
- ▶ According to the experimental study, 7(OH)MR in doses of 60 and 120 mg/day inhibits the growth of Ehrlich solid carcinoma even when provoked with estradiol

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The oncoprotective and anti-inflammatory properties of 7(OH)MP indicate the prospects for its use in clinical practice of oncologists and gynecologists

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

7-гидроксиматаирезинол (7(OH)MP), как и некоторые другие лигнаны ели (сезаминол, пинорезинол и др.), проявляет проти-

вовоспалительные и другие полезные терапевтические эффекты [1–3]. Важными особенностями 7(OH)MP являются его низкая хроническая токсичность (полулетальная доза в диапазоне от 600 до 2000 мг/кг/сут) и отсутствие тератогенного и аллергического

эффектов [4, 5]. Результаты исследований (экспериментальных и клинических) указали на перспективность 7(OH)MP как противовоспалительного и онкопротективного средства [6]. Однако молекулярные механизмы осуществления этих и других возможных фармакологических эффектов 7(OH)MP не вполне изучены.

Исследование механизмов молекулярного действия лекарств и молекул-кандидатов – крайне трудоемкий процесс, требующий многолетней напряженной экспериментальной и аналитической работы по конкретному веществу. Постгеномный метод в фармакологии предлагает универсальный подход к характеристике свойств и механизмов молекулярного действия потенциальных лекарств. Важными его компонентами являются изучение эффектов действия лекарств на протеом (совокупность всех белков организма) и транскриптом (совокупность всех РНК организма, образующихся в результате транскрипции генов).

Цель – определение молекулярных механизмов действия 7(OH)MP – основного лигнана экстрактов ели, обладающего онкопротективными и противовоспалительными свойствами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Хемореактомное моделирование воздействия 7(OH)MP на протеом выполняли в сравнении с контрольными молекулами (молекулы сравнения – 17-эстрадиол, β -ситостерол, эпигаллокатехин-3-галлат) и путем хемотранскриптомного анализа (оценка воздействия на экспрессию генов) в линии опухолевых клеток.

Хемореактомный анализ / Chemoreactomic analysis

Анализ 7(OH)MP проведен на основе хемотранскриптомного подхода (сопоставление химической структуры молекулы-запроса с неизвестными фармакологическими свойствами со структурами молекул в базе данных, для которых свойства были изучены). Хемореактомный анализ основан на новейших технологиях машинного обучения: комбинаторной теории разрешимости и топологической теории распознавания [7–10].

Объектами исследования являются хемографы – особая разновидность графа (математического объекта, совокупности множества вершин и множества ребер) [11]. На основании фундаментальных теоретических результатов (теорема о полноте инварианта и критериях разрешимости/регулярности и комбинаторное тестирование локальной полноты) определяется метрическое расстояние $d_x(X_1, X_2)$ между хемографами X_1 и X_2 , которое используется для решения задачи поиска молекул, структурно схожих с 7(OH)MP. На основании списка схожих молекул осуществляется прогноз фармакологической активности.

Хемотранскриптомный анализ / Chemotranscriptomic analysis

Результаты транскриптомных экспериментов в базе данных Gene Expression Omnibus (GEO)¹ представлены в виде таблицы, в столбцах которой указаны гены, а в строках – соответствующие воздействия на клетку (например, те или иные молекулы). При задании типа клеток (например, фибробласты), концентрации и времени воздействия каждый столбец такой таблицы соответствует химической реакции «Ген_{*i*} → мРНК_{*i*}», в результате которой осуществляется синтез *i*-й молекулы мРНК_{*i*}, соответствующей *i*-му гену (Ген_{*i*}). Расстояние d_x является настраиваемой метрикой, т.к. содержит произвольно настраиваемые параметры – веса ω_k . По этим данным настраиваются расстояния $d_x(X_1, X_2)$ между хемографами, на основании которых затем и оцениваются изменения экспрессии каждого *i*-го гена.

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>.

Более детальное описание методологии хемотранскриптомного анализа представлено в работе [12]. Оценка групп генов, вовлеченных в согласованные изменения экспрессии, устанавливались методом функционального связывания [13–15]. Использованы новые математические подходы для определения интервалов информативных значений численных параметров, нахождения метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования [16] и построения метрических карт [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Хемореактомный анализ / Chemoreactomic analysis

Хемореактомный анализ молекулы 7(OH)MP нами был проведен ранее [11]. Хемореактомные оценки ее свойств сравнили с оценками для 17-эстрадиола, фитоэстрогена, β -ситостерола и эпигаллокатехин-3-галлата, что позволило сформулировать молекулярные механизмы противовоспалительных (ингибирование 5-липоксигеназы, матричной металлопротеиназы 2 (англ. matrix metalloproteinase 2, MMP2), митоген-активируемой протеинкиназы 14 (англ. mitogen-activated protein kinase 14, MAPK14), рецептора лейкотриена B4, рецептора простагландина), онкопротективных (антиоксидантный эффект за счет ингибирования гемоксигеназы-2, ингибирование циклин-зависимых киназ (англ. cyclin-dependent kinase, CDK) 3 и 4, рецептора фактора роста эпидермиса (англ. epidermal growth factor receptor, EGFR), белка mTOR), вазодилаторных (ингибирование адренорецепторов и ренина), а также антибактериальных и противовирусных свойств молекулы 7(OH)MP [11]. Рассмотрим противовоспалительные и онкопротективные эффекты.

Противовоспалительные свойства

Результаты хемореактомного моделирования подтвердили противовоспалительные эффекты 7(OH)MP, обусловленные ингибированием окисления арахидоновой кислоты 5-липоксигеназой, MMP2 и MAPK14 (рис. 1). Значение константы концентрации полумаксимального ингибирования (англ. half-maximal inhibitory concentration, IC50) 5-липоксигеназы было в несколько раз ниже для 7(OH)MP (IC50 213±169 нМ), чем для молекул сравнения (IC50 608–887 нМ). Ингибирование синтеза провоспалительных простагландинов в каскаде арахидоновой кислоты неизбежно сопровождается снижением отека в каррагинановой модели (7(OH)MP – на 56%, в контроле – на 6,4–37%).

Для 7(OH)MP характерно ингибирование MAPK14 (IC50 261±292 нМ, контрольные молекулы: 376–425 нМ). Известно, что MAPK 11, 12, 13 и 14 участвуют в передаче сигнала от провоспалительных цитокинов, так что ингибиторы этих киназ – противовоспалительные средства [11].

Фармакопротеомное моделирование (т.е. хемореактомные оценки взаимодействий молекул с белками протеома) показало, что 7(OH)MP может связываться с рецептором лейкотриена B4 (противовоспалительное действие), рецептором простагландина (противовоспалительное и вазодилаторное действие), прооксидантным ферментом гемоксигеназой-2. Высокие значения вероятности ингибирования получены для CDK3 и MAP3K2 (онкопротективное действие) (рис. 2a) [11]. На рисунке 2b приведены примеры сравнительных оценок различных фармакологических активностей 7(OH)MP, связанных с ингибированием указанных белков.

Противовоспалительные эффекты 7(OH)MP могут способствовать увеличению продолжительности жизни модельных животных. На рисунке 2c представлены хемореактомные оценки

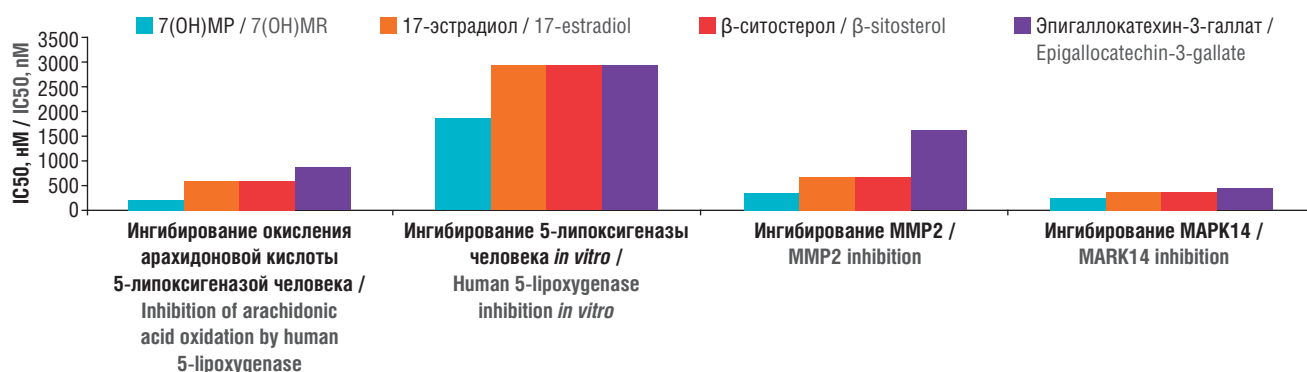


Рисунок 1. Результаты хемореактомого моделирования противовоспалительных эффектов 7-гидроксиматаирезинола (7(OH)MP) и молекул сравнения. IC50 (англ. half-maximal inhibitory concentration) – концентрация полумаксимального ингибирования; MMP2 (англ. matrix metalloproteinase 2) – матриксная металлопротеиназа 2; MAPK14 (англ. mitogen-activated protein kinase 14) – митоген-активируемая протеинкиназа 14

Figure 1. Results of chemoreactome modeling of the anti-inflammatory effects of 7-hydroxymateiresinol (7(OH)MR) and comparison molecules. IC50 – half-maximal inhibitory concentration; MMP2 – matrix metalloproteinase 2; MAPK14 – mitogen-activated protein kinase 14

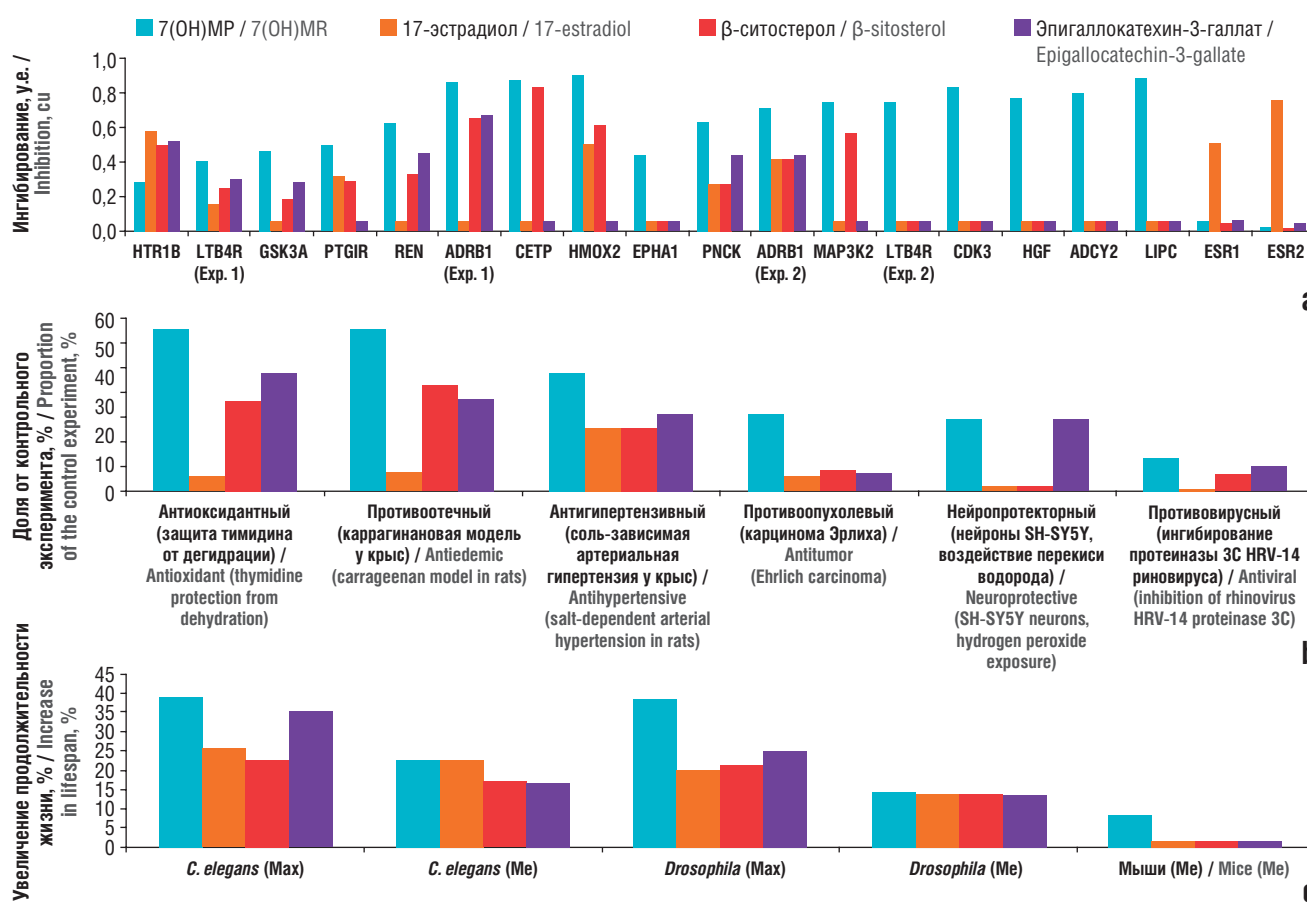


Рисунок 2. Фармакопротеомное моделирование 7-гидроксиматаирезинола (7(OH)MP) (оценки вероятности связывания различных белков протеома):

а – вероятности связывания отдельных белков; **б** – фармакологические эффекты 7(OH)MP и других молекул (указаны значения эффекта в процентах от контрольного эксперимента); **с** – воздействие на продолжительность жизни.

HTR1B (англ. 5-hydroxytryptamine receptor 1B) – 5-гидрокситриптаминный рецептор 1B; LTB4R (англ. leukotriene B4 receptor) – рецептор лейкотриена B4; GSK3A (англ. glycogen synthase kinase 3A) – киназа гликогенсинтазы-3A; PTGIR (англ. prostaglandin I2 receptor) – рецептор простагландина I2; REN (англ. renin) – ренин; ADRB1 (англ. B1 adrenergic receptor) – адренергический рецептор B1; CETP (англ. cholesteryl ester transfer protein) – белок – транспортер холестерина эфиров; HMOX2 (англ. heme oxygenase 2) – гемоксигеназа-2; EPHA1 (англ. ephrin type A receptor 1) – эфринный рецептор-1 типа A; PNCK (англ. calcium/calmodulin-dependent protein kinase) – кальций-кальмодулин-зависимая протеинкиназа; MAP3K2 (англ. mitogen activated protein kinase kinase kinase 2) – митоген-активированная протеинкиназа-киназа-киназа 2; CDK3 (англ. cyclin-dependent kinase 3) – циклин-зависимая киназа 3; HGF (англ. hepatocyte growth factor) – фактор роста гепатоцитов; ADCY2 (англ. adenylate cyclase 2) – аденилатциклаза-2; LIPC (англ. lipoprotein lipase C) – липопротеин липаза C; ESR1, ESR2 (англ. estrogen receptors 1, 2) – рецепторы эстрогенов 1-го и 2-го типов; Exp. 1, 2 (англ. experiments 1, 2) – эксперименты 1, 2; HSV (лат. herpes simplex virus) – простой вирус герпеса; Max (англ. maximum) – максимальное значение; Me (англ. median) – медианное значение

Figure 2. Pharmacoproteomic modeling of 7-hydroxymateiresinol (7(OH)MR) (estimates of binding probabilities of different proteome proteins):

а – binding probabilities of individual proteins; **б** – pharmacological effects of 7(OH)MP and other molecules (effect values are presented as percentage of the control experiment); **с** – effects on lifespan.

HTR1B – 5-hydroxytryptamine receptor 1B; LTB4R – leukotriene B4 receptor; GSK3A – glycogen synthase kinase 3A; PTGIR – prostaglandin I2 receptor; REN – renin; ADRB1 – B1 adrenergic receptor; CETP – cholesteryl ester transfer protein; HMOX2 – heme oxygenase 2; EPHA1 – ephrin type A receptor 1; PNCK – calcium/calmodulin-dependent protein kinase; MAP3K2 – mitogen activated protein kinase kinase kinase 2; CDK3 – cyclin-dependent kinase 3; HGF – hepatocyte growth factor; ADCY2 – adenylate cyclase 2; LIPC – lipoprotein lipase C; ESR1, ESR2 – estrogen receptors 1, 2; Exp. 1, 2 – experiments 1, 2; HSV – herpes simplex virus; Max – maximum; Me – median

эффектов воздействия молекул на продолжительность жизни червей *C. elegans*, мух дрозофил и мышей. Очевидно, что среди исследованных молекул именно 7(ОН)МР (в меньшей степени эпигаллокатехин-3-галлат) способствовал увеличению максимальной продолжительности жизни у *C. elegans* и дрозофил. Только 7(ОН)МР существенно увеличивал медианную продолжительность жизни у мышей (+8%).

Таким образом, хемореактомное моделирование указало на противовоспалительную активность 7(ОН)МР, осуществляемую по различным молекулярным механизмам. Экспериментальные исследования подтверждают этот результат. В моноцитах 7(ОН)МР дозозависимо ингибировал синтез/секрецию фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), а в гранулоцитах – снижал уровни активных форм кислорода и провоспалительного интерлейкина-8 [18]. 7(ОН)МР приводил к снижению ФНО- α -индуцированной адгезии моноцитов к эндотелиоцитам сосудов, снижению активации ядерного фактора каппа В (англ. nuclear factor kappa B, NF- κ B) [19]. Также 7(ОН)МР дозозависимо тормозил ФНО- α -индуцированное фосфорилирование внеклеточной сигнально-регулируемой киназы ERK1/2 (или MAPK1/2) и Akt, что важно для замедления роста опухолевых клеток [2], повышал экспрессию ферментов антиоксидантной защиты [20].

Онкопротективные эффекты

Хемореактомное моделирование подтвердило наличие у молекул 7(ОН)МР прямых онкопротективных эффектов и позволило установить наиболее вероятные молекулярные механизмы их осуществления (рис. 3). Показаны более выраженный проапоптотический эффект в клетках HCT116 (колоректальный рак) 7(ОН)МР: полумаксимальная эффективная концентрация (англ. half-maximal effective concentration, EC50) 59 нМ; контроль: EC50 972–1735 нМ), K562 (лейкемия миелоидная) 7(ОН)МР: увеличение апоптоза на 44%; контроль: 13–36%, антиангиогенная активность 7(ОН)МР: 65%; контроль: 5–6% и торможение роста опухолей у мышей с солидной карциномой Эрлиха (СКЭ) 7(ОН)МР: на 27±15%; контроль: 5–7%) [11].

Хемореактомный анализ показал, что 7(ОН)МР может ингибировать CDK4 (K_i 1427 нМ; остальные: K_i >3000 нМ), EGFR (IC50 244 нМ; остальные: IC50 255–477 нМ), белка mTOR (IC50 632 нМ; остальные: IC50>2000 нМ) [11]. Ингибиторы CDK4 используются в терапии опухолей [21]. Ингибиторы EGFR применяются в лечении рака легких и прямой кишки [22]. Ингибиторы mTOR – группа онкопротективных средств, также проявляющих антигиперинсулинемические, противовоспалительные и геропротекторные свой-

ства [23]. Таким образом, хемореактомный анализ демонстрирует выраженные онкопротективные эффекты 7(ОН)МР.

Хемотранскриптомный анализ и долговременные механизмы осуществления онкопротективных эффектов 7(ОН)МР / Chemotranscriptomic analysis and long-term mechanisms of 7(ОН)МР oncoprotective effects

Хемореактомный анализ указал на возможные онкопротективные эффекты 7(ОН)МР, связанные с ингибированием белков протеома. Установление действия онкопротективных средств на транскриптом (т.е. совокупность мРНК всех генов, экспрессируемых в заданном типе клеток) – важная процедура постгеномной фармакологии, необходимая для комплексной оценки желательных и нежелательных эффектов лекарств. Значимой особенностью действия молекул – кандидатов на транскриптом является долговременность формируемых таким образом эффектов.

В результате проведения хемотранскриптомного анализа 7(ОН)МР влияние на экспрессию генов в клетках опухоли молочной железы (линия MCF7) было найдено для 27% изученных генов (3468 из 12700). Лигнан 7(ОН)МР снижал экспрессию пролиферативных генов ($n=401$), синтез и деградацию белка ($n=266$), энергетический метаболизм опухолевых клеток ($n=91$) и хроническое воспаление ($n=148$), повышая экспрессию генов онкопротективного иммунитета ($n=100$). Примеры функциональных групп генов, транскрипция которых достоверно изменялась, приведены на рисунке 4.

Установленные изменения транскрипции важны для следующих функций:

- уменьшение интенсивности внутриклеточного гомеостаза белков (что косвенно снижает синтез аденозинтрифосфата (АТФ));
- прямое снижение обеспеченности опухолевых клеток АТФ (сокращение транскрипции генов, функционирующих в митохондриях);
- ингибирование генов, непосредственно вовлеченных в пролиферацию (поддержание теломера, ремонт и репликация ДНК, деление клеток);
- ингибирование каскада NF- κ B посредством предотвращения деградации белка I κ -B, ингибирующего NF- κ B;
- повышение транскрипции онкопротективных генов.

К белкам, кодируемым онкопротективными генами, относятся, в частности, интерферон-гамма (стимулирует апоптоз опухолевых клеток), ферменты биосинтеза тиреоидных гормонов (ингибируют рост онкоклеток линии MCF7) [24], рецепторные системы онкопротективных витаминов А, D и С (стимулируют апоптоз опухолевых клеток MCF7 [25]) и др.

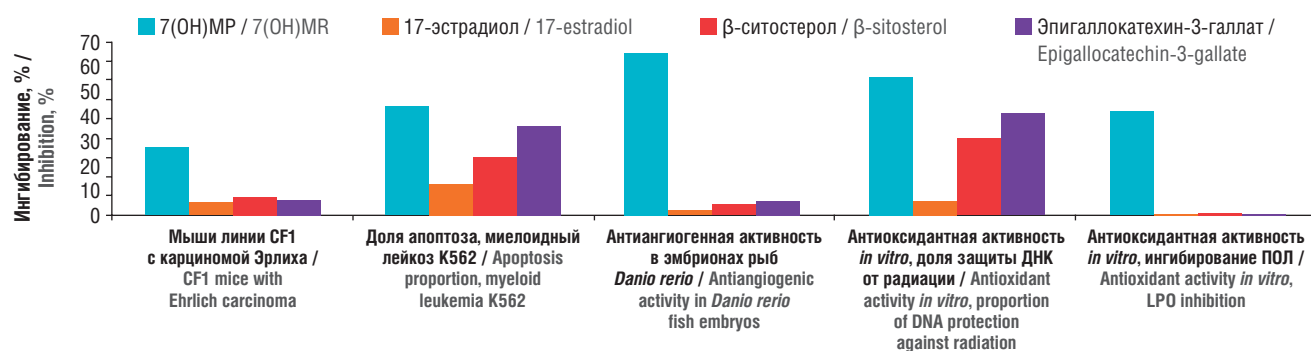


Рисунок 3. Результаты хемореактомного моделирования онкопротективных эффектов 7-гидроксиматаирезинола (7(ОН)МР).

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; ПОЛ – перекисное окисление липидов

Figure 3. Results of chemoreactome modeling of 7-hydroxymatairesinol (7(ОН)МР) oncoprotective effects.

DNA – deoxyribonucleic acid; LPO – lipid peroxidation

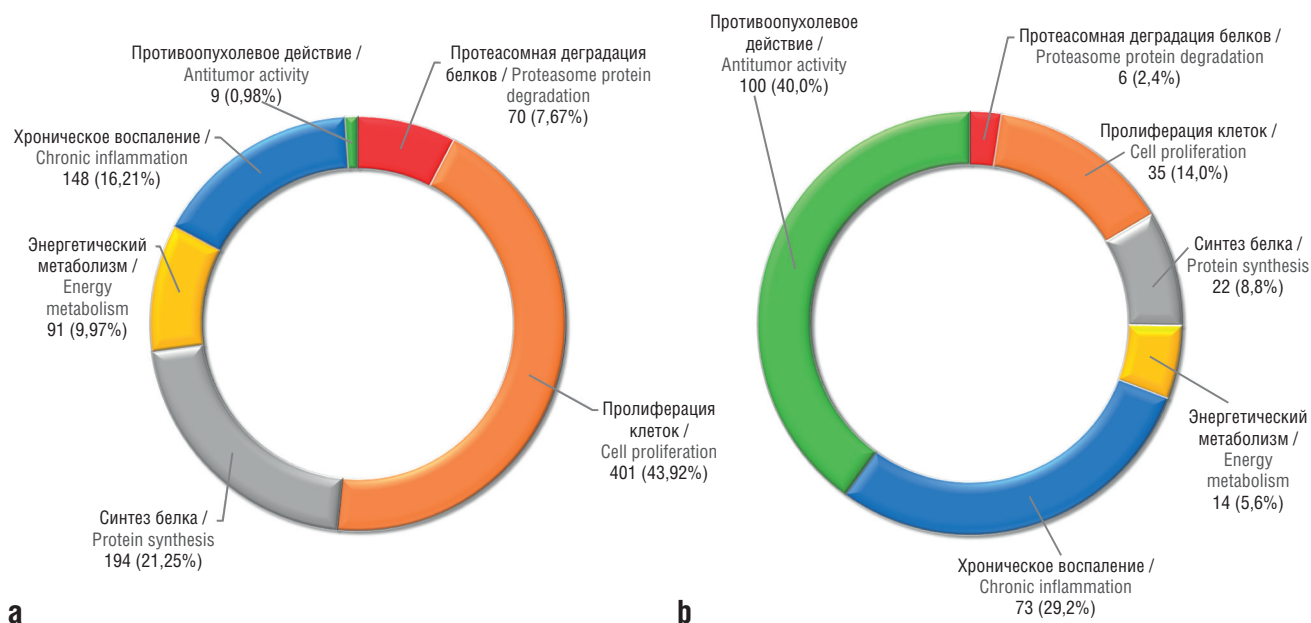


Рисунок 4. Частота встречаемости функциональных групп генов со сниженной (а) и повышенной (б) транскрипцией при воздействии 7-гидроксиматаирезинола на онкоклетки линии MCF7 (по результатам хемотранскриптомного анализа). Указаны абсолютные значения количества генов в каждой функциональной группе и доли от общего количества (%)

Figure 4. Frequency rates of functional groups of genes with decreased (a) and increased (b) transcription under the exposure of 7-hydroxymatairesinol on MCF7 cancer cells (based on chemotranscriptome analysis). The absolute values of the number of genes in each functional group and the proportions of total number (%) are indicated

В эксперименте онкопротективный эффект 7(ОН)МР наблюдался в дозе 5 мг/кг/сут [26]. Показано, что 7(ОН)МР и его метаболит энтеролактон уменьшают рост и метастазирование опухолей печени [27], предстательной железы [28], матки [29] и аденоматозной полипозной кишечной неоплазии [30]. Прием 30 мг/кг/сут 7(ОН)МР ингибировал рост опухолей молочных желез у крыс. Лигнан 7(ОН)МР уменьшал образование полипов и предотвращал накопление β -катенина в ядре (патофизиологическая метка образования полипов) [2, 30].

Нами проведено экспериментальное исследование, показавшее, что 7(ОН)МР в дозах 60 и 120 мг/сут тормозит рост СКЭ даже при провокации эстрадиолом. Онкопротективный эффект 7(ОН)МР был сильнее выражен при использовании более высокой дозы (120 мг/сут): на 21-е сутки объем опухолевого узла снижался в среднем на 620 мм³ по сравнению с контролем ($p=0,00036$). Анализ динамики опухолевого узла продемонстрировал, что применение 7(ОН)МР замедляет скорость роста опухолей. Прием 120 мг/сут 7(ОН)МР достоверно тормозил интенсивность роста опухолевого узла на фоне применения эстрогенов [11]. Различия были статистически достоверны на 10-е, 13-е, 17-е и 21-е сутки [31].

В частности, в рамках анализа выживаемости мышей при приеме 7(ОН)МР у единичных особей отмечалось существенное повышение продолжительности жизни (рис. 5). В 2 случаях из 14 животных, получавшие 7(ОН)МР в дозе 120 мг/сут на фоне приема эстрадиола, выживали в течение 3 мес после начала эксперимента. В контроле все животные погибли через 90 сут от начала эксперимента. Данный результат интересно сопоставить с результатами хемореактивного анализа, показавшего выраженное влияние 7(ОН)МР на увеличение продолжительности жизни модельных животных (см. рис. 2с). Таким образом, препарат 7(ОН)МР в дозах 60 и 120 мг/кг/сут оказывает достоверное онкопротективное воздействие при СКЭ [31].

Результаты хемотранскриптомного моделирования 7(ОН)МР (клетки линии MCF7, рак молочной железы), подтвержденные результатами хемореактивного анализа молекулы и экспериментальными данными [31], также согласуются с результатами

клинического исследования 7(ОН)МР у пациенток в предраковом состоянии – с фиброзно-кистозной мастопатией (ФКМ) [32]. Прием 7(ОН)МР в дозе 60 мг/сут (длительность курса 1 мес) приводил к нормализации метаболизма эстрогенов и улучшению клинической симптоматики ФКМ. Анализ метрических диаграмм, указавший на существование кластера высококоррелирующих

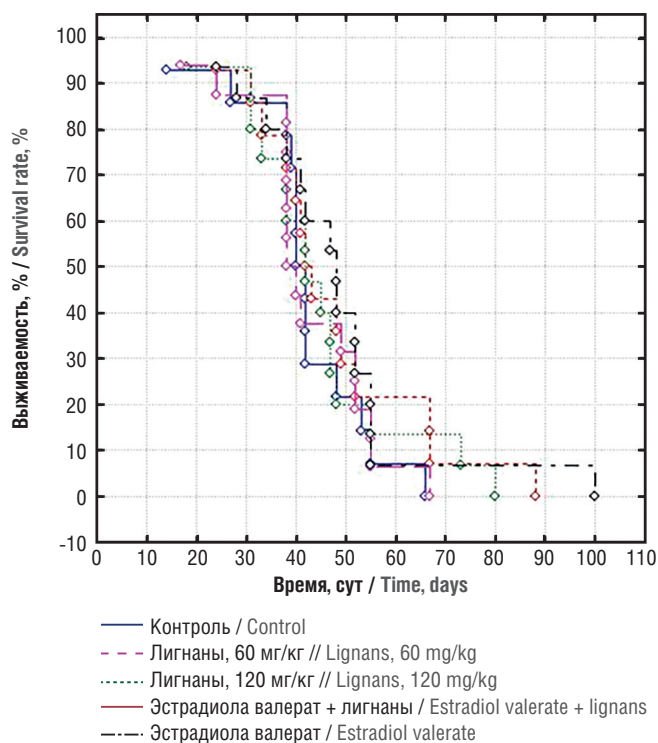


Рисунок 5. Диаграммы Каплана–Мейера выживаемости мышей-опухоленосителей в экспериментальных группах

Figure 5. Kaplan–Meier diagrams of the survival rate of tumor-bearing mice in the experimental groups

между собой параметров при применении 7(OH)MP, позволяет утверждать, что 7(OH)MP способствует улучшению координации метаболизма различных эстрогенов [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Онкопротективные и противовоспалительные свойства 7(OH)MP, специфического лигнана ели обыкновенной, обуславливают целесообразность его использования в клинической практике онкологов и гинекологов.

По данным хемоинформационного анализа 7(OH)MP, схожие с ним молекулы характеризуются онкопротективным, антибактериальным, противовирусным, гепатопротекторным, противовоспалительным, вазодилатирующим, гиполипидемическим, ан-

титромботическим, антиоксидантным, противодиабетическим и нейропротекторным эффектами. Хемотранскриптомный анализ 7(OH)MP в опухолевых клетках рака молочной железы (MCF7) продемонстрировал снижение транскрипции генов пролиферации, синтеза и протеасомной деградации белков, энергетического метаболизма и воспаления при повышении экспрессии онкопротективных генов. Экспериментальные исследования 7(OH)MP показали достоверное снижение объема опухолевого узла даже при провокации эстрадиолом. Лигнан 7(OH)MP, влияя на профиль микроэлементов, способствует снижению опухолевых рисков, связанных с гиперэстрогенностью при мастопатии.

Таким образом, 7(OH)MP является перспективной молекулой – кандидатом для лечения ФКМ и профилактики рака молочной железы, особенно в климактерическом периоде.

ЛИТЕРАТУРА:

- 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. <https://doi.org/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-гидроксиматаирезинола. *Эффективная фармакотерапия.* 2019; 15 (13): 34–41.
- Udani J.K., Brown D.J., Tan M.O., Hardy M. Pharmacokinetics and bioavailability of plant lignan 7-hydroxymatairesinol and effects on serum enterolactone and clinical symptoms in postmenopausal women: a single-blinded, parallel, dose-comparison study. *J Am Coll Nutr.* 2013; 32 (6): 428–35. <https://doi.org/10.1080/07315724.2013.849578>.
- 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; 41 (1): 28–38. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2004.09.001>.
- 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; 40 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2004.04.001>.
- Saariinen N.M., Wärrä A., Mäkelä S.I., et al. Hydroxymatairesinol, a novel enterolactone precursor with antitumor properties from coniferous tree (*Picea abies*). *Nutr Cancer.* 2000; 36 (2): 207–16. https://doi.org/10.1207/S15327914NC3602_10.
- Журавлёв Ю.И., Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. *Труды МФТИ.* 2011; 3 (4): 45–54.
- Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognit Image Anal.* 2014; 24 (1): 11–23. <https://doi.org/10.1134/S1054661814010209>.
- Torshin I.Yu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognit Image Anal.* 2010; 20 (3): 386–95. <https://doi.org/10.1134/S1054661810030156>.
- Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО; 2012: 687 с.
- Торшин И.Ю., Рубашкина А.Н., Лапочкина Н.П., Громова О.А. Хемотранскриптомный анализ 7-гидроксиматаирезинола, 17-эстрадиола, фитоэстрогена, β-ситостерола и эпигаллокатехин-3-галлата. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020; 14 (3): 347–60. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.152>.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Фролова Д.Е. и др. Дозозависимый хемотранскриптомный анализ дифференциального действия ви-
- тамина D на экспрессию генов в клетках-предшественниках нейронов NPC и в опухолевых клетках MCF7 человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2018; 2: 35–51. <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2018-10013>.
- Torshin I.Yu. Sensing the change: from molecular genetics to personalized medicine. 1st ed. Nova Science Publishers; 2009: 366 pp.
- Торшин И. Ю., Рубашкина А. Н., Громова О. А. Хемотранскриптомный анализ молекулы 7-гидроксиматаирезинола на опухолевые клетки молочной железы человека линии MCF7. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2023; 17 (5): 584–96. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.409>.
- Громова О.А., Фролова Д.Е., Торшин И.Ю. и др. Противоопухолевые эффекты витамина B12 in vitro, in vivo, in silico. *ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2024: [принятая рукопись]. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2024.231>.
- Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognit Image Anal.* 2016; 26 (3): 483–96. <https://doi.org/10.1134/S1054661816030202>.
- Torshin I.Yu., Rudakov K.V. 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 Recognit Image Anal.* 2017; 27 (2): 184–99. <https://doi.org/10.1134/S1054661817020110>.
- 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; 10 (3): 339–43. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.12.005>.
- Spilioti E., Holmbom B., Papavassiliou A.G., Moutsatsou P. Lignans 7-hydroxymatairesinol and 7-hydroxymatairesinol 2 exhibit anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells. *Mol Nutr Food Res.* 2014; 58 (4): 749–59. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300318>.
- Yang D., Xiao C.X., Su Z.H., et al. (-)-7(S)-hydroxymatairesinol protects against tumor necrosis factor-α-mediated inflammation response in endothelial cells by blocking the MAPK/NF-κB and activating Nrf2/HO-1. *Phytomedicine.* 2017; 32: 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.04.005>.
- Samson K. LEE011 CDK inhibitor showing early promise in drug-resistant cancers. *Oncol Times.* 2014; 36 (3): 39–40. <https://doi.org/10.1097/01.COT.0000444043.33304.c1>.
- Liang W., Wu X., Fang W., et al. Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e85245. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085245>.

23. Lamming D.W., Ye L., Sabatini D.M., Baur J.A. Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics. *J Clin Invest.* 2013; 123 (3): 980–9. <https://doi.org/10.1172/JCI64099>.
24. Rogowski M., Gollahon L., Chellini G., Assadi-Porter F.M. Uptake of 3-iodothyronamine hormone analogs inhibits the growth and viability of cancer cells. *FEBS Open Bio.* 2017; 7 (4): 587–601. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12205>.
25. Aouad P., Saikali M., Abdel-Samad R., et al. Antitumor activities of the synthetic retinoid ST1926 in two-dimensional and three-dimensional human breast cancer models. *Anticancer Drugs.* 2017; 28 (7): 757–70. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000511>.
26. Saarinen N.M., Huovinen R., Wärrä A., 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. <https://doi.org/10.1080/01635581.2001.9680616>.
27. 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; 58 (1): 49–59. <https://doi.org/10.1080/01635580701308133>.
28. 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.* 2005; 230 (3): 217–23. <https://doi.org/10.1177/153537020523000308>.
29. Katsuda S., Yoshida M., Saarinen N., et al. Chemopreventive effects of hydroxymatairesinol on uterine carcinogenesis in Donryu rats. *Exp Biol Med.* 2004; 229 (5): 417–24. <https://doi.org/10.1177/153537020422900510>.
30. Oikarinen S.I., Pajari A., Mutanen M. Chemopreventive activity of crude hydroxymatairesinol (HMR) extract in Apc(Min) mice. *Cancer Lett.* 2000; 161 (2): 253–8. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(00\)00662-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(00)00662-5).
31. 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; 14 (13): 14–9.
32. 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): 43–8.
1. 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. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.11.117>.
2. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Rubashkina A.N., et al. Systematic analysis of fundamental and clinical studies of lignan 7-hydroxymatairesinol. *Effective Pharmacotherapy.* 2019; 15 (13): 34–41 (in Russ.).
3. Udani J.K., Brown D.J., Tan M.O., Hardy M. Pharmacokinetics and bioavailability of plant lignan 7-hydroxymatairesinol and effects on serum enterolactone and clinical symptoms in postmenopausal women: a single-blinded, parallel, dose-comparison study. *J Am Coll Nutr.* 2013; 32 (6): 428–35. <https://doi.org/10.1080/07315724.2013.849578>.
4. 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; 41 (1): 28–38. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2004.09.001>.
5. 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; 40 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2004.04.001>.
6. Saarinen N.M., Wärrä A., Mäkelä S.I., et al. Hydroxymatairesinol, a novel enterolactone precursor with antitumor properties from coniferous tree (*Picea abies*). *Nutr Cancer.* 2000; 36 (2): 207–16. https://doi.org/10.1207/S15327914NC3602_10.
7. Zhuravlev Yu.I., Rudakov K.V., Torshin I.Yu. Algebraic criteria of local solvability and regularity as a tool for studying the morphology of amino acid sequences. *Proceedings of Moscow Institute of Physics and Technology.* 2011; 3 (4): 45–54 (in Russ.).
8. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognit Image Anal.* 2014; 24 (1): 11–23. <https://doi.org/10.1134/S1054661814010209>.
9. Torshin I.Yu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognit Image Anal.* 2010; 20 (3): 386–95. <https://doi.org/10.1134/S1054661810030156>.
10. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Expert data analysis in molecular pharmacology. Moscow: Moscow Center for Continuous Mathematical Education; 2012: 687 pp. (in Russ.).
11. Torshin I.Yu., Rubashkina A.N., Lapochkina N.P., Gromova O.A. Chemoreactome analysis of 7-hydroxymatairesinol, 17-estradiol, phytoestrogen, β -sitosterol and epigallocatechin-3-gallate. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020; 14 (3): 347–60 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.152>.
12. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Frolova D.E., et al. Dose-dependent chemotranscriptomics analysis of the differential effects of vitamin D3 on gene expression in human neuronal progenitor cells NPC and in MCF7 tumor cells. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2018; 2: 35–51 (in Russ.). <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2018-10013>.
13. Torshin I.Yu. Sensing the change: from molecular genetics to personalized medicine. 1st ed. Nova Science Publishers; 2009: 366 pp.
14. Torshin I.Yu., Rubashkina A.N., Gromova O.A. Chemotranscriptomic analysis of 7-hydroxymatairesinol-related effects on MCF7 human breast tumor cells. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2023; 17 (5): 584–96 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.409>.
15. Gromova O.A., Frolova D.E., Torshin I.Yu., et al. Antitumor effects of vitamin B12 in vitro, in vivo, in silico. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2024: [accepted manuscript] (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.231>.
16. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognit Image Anal.* 2016; 26 (3): 483–96. <https://doi.org/10.1134/S1054661816030202>.
17. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. 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 Recognit Image Anal.* 2017; 27 (2): 184–99. <https://doi.org/10.1134/S1054661817020110>.
18. 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; 10 (3): 339–43. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.12.005>.
19. Spilioti E., Holmbom B., Papavassiliou A.G., Moutsatsou P. Lignans 7-hydroxymatairesinol and 7-hydroxymatairesinol 2 exhibit anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells. *Mol Nutr Food Res.* 2014; 58 (4): 749–59. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300318>.
20. Yang D., Xiao C.X., Su Z.H., et al. (-)-7(S)-hydroxymatairesinol protects against tumor necrosis factor- α -mediated inflammation response in endothelial cells by blocking the MAPK/NF- κ B and

- activating Nrf2/HO-1. *Phytomedicine*. 2017; 32: 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.04.005>.
21. Samson K. LEE011 CDK inhibitor showing early promise in drug-resistant cancers. *Oncol Times*. 2014; 36 (3): 39–40. <https://doi.org/10.1097/01.COT.0000444043.33304.c1>.
22. Liang W., Wu X., Fang W., et al. Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e85245. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085245>.
23. Lamming D.W., Ye L., Sabatini D.M., Baur J.A. Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics. *J Clin Invest*. 2013; 123 (3): 980–9. <https://doi.org/10.1172/JCI64099>.
24. Rogowski M., Gollahon L., Chellini G., Assadi-Porter F.M. Uptake of 3-iodothyronamine hormone analogs inhibits the growth and viability of cancer cells. *FEBS Open Bio*. 2017; 7 (4): 587–601. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12205>.
25. Aouad P., Saikali M., Abdel-Samad R., et al. Antitumor activities of the synthetic retinoid ST1926 in two-dimensional and three-dimensional human breast cancer models. *Anticancer Drugs*. 2017; 28 (7): 757–70. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000511>.
26. Saarinen N.M., Huovinen R., Wärrä A., 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. <https://doi.org/10.1080/01635581.2001.9680616>.
27. 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; 58 (1): 49–59. <https://doi.org/10.1080/01635580701308133>.
28. 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*. 2005; 230 (3): 217–23. <https://doi.org/10.1177/153537020523000308>.
29. Katsuda S., Yoshida M., Saarinen N., et al. Chemopreventive effects of hydroxymatairesinol on uterine carcinogenesis in Donryu rats. *Exp Biol Med*. 2004; 229 (5): 417–24. <https://doi.org/10.1177/153537020422900510>.
30. Oikarinen S.I., Pajari A., Mutanen M. Chemopreventive activity of crude hydroxymatairesinol (HMR) extract in Apc(Min) mice. *Cancer Lett*. 2000; 161 (2): 253–8. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(00\)00662-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(00)00662-5).
31. Gromova O.A., Rubashkina A.N., Filimonova M.V., et al. Adjuvant therapy of the lignane 7-hydroxymatairesinol as the method to increase the oncologic safety of estrogen taking. *Effective Pharmacotherapy*. 2018; 14 (13): 14–9 (in Russ.).
32. Rubashkina A.N., Lapochkina N.P., Torshin I.Yu., Gromova O.A. The role of 7-hydroxymatairesinol in the modulation of estrogen metabolism and therapy for mastopathy. *Gynecology*. 2020; 22 (4): 43–8 (in Russ.).

Сведения об авторах

Рубашкина Анна Николаевна – аспирант кафедры онкологии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (Иваново, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9639-2525>; РИНЦ SPIN-код: 2512-2383.

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Торшин Иван Юрьевич – к.ф.-м.н., к.х.н., ведущий научный сотрудник ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114.

Галустян Анна Николаевна – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>; РИНЦ SPIN-код: 3303-7650.

About the authors

Anna N. Rubashkina – Postgraduate, Chair of Oncology, Obstetrics and Gynecology, Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9639-2525>; RSCI SPIN-code: 2512-2383.

Olga A. Gromova – Dr. Med. Sc., Professor, Leading Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; RSCI SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Ivan Yu. Torshin – PhD (Phys. Math.), PhD (Chem.), Leading Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; RSCI SPIN-code: 1375-1114.

Anna N. Galustyan – MD, PhD, Associate Professor, Chief of Chair of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>; RSCI SPIN-code: 3303-7650.