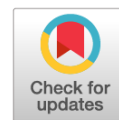


© ОЗОЛИНЯ Л.А., ЛИТВИНОВА В.В., 2021



Озолина Л.А., Литвинова В.В.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЛИГНАНОВ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМENOПАУЗАЛЬНОМ И ПОСТМENOПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Озолина Людмила Анатольевна, д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; e-mail: ozolinya@yandex.ru

В настоящее время отмечается тенденция к росту популяции женского населения, перешагнувшего порог менопаузы, в связи с чем все большую актуальность приобретает вопрос улучшения качества жизни женщин и разработка безопасных методов профилактики и лечения климактерического синдрома (КС), являющегося интегральной медико-социальной и экономической проблемой. Ввиду наличия ряда противопоказаний к применению препаратов менопаузальной гормональной терапии (МГТ) и определённых рисков развития осложнений при их использовании, необходима разработка альтернативных методов профилактики и лечения перименопаузальной симптоматики.

В данном обзоре литературы отечественных и зарубежных авторов рассмотрены сведения о роли растительного лигнана 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) в поддержании физического и психоэмоционального здоровья женщин в период пери- и постменопаузы. В результате анализа терапевтических эффектов молекулы 7-ГМР выявлена способность данного вещества купировать основные симптомы КС (нейровегетативные проявления и эмоциональные расстройства), улучшить общее состояние и метаболический профиль женщин перименопаузального возраста. Отмечена высокая безопасность и низкая частота возникновения побочных эффектов, а также положительное влияние на динамику массы тела. Наличие стойкой противовоспалительной и антиоксидантной активности молекулы позволяет рекомендовать данный лигнан женщинам климактерического периода в качестве эффективного препарата для профилактики формирования иммунной недостаточности, которая, в свою очередь, может способствовать развитию онкологических и аутоиммунных заболеваний. Доказанная противоопухолевая активность подтверждает перспективность использования препарата 7-ГМР в онкопревенции у женщин пери- и постменопаузального возраста.

Ключевые слова: 7-гидроксиматаирезинол (7-ГМР); климактерический синдром (КС); перименопауза; лигнан; противовоспалительная, антиоксидантная, противоопухолевая активность.

Для цитирования: Озолина Л.А., Литвинова В.В. Терапевтические эффекты лигнанов у женщин в перименопаузальном и постменопаузальном периодах (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2021. Т. 8. № 1. С. 26–34. doi: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-1-26-34>

Ozolinya L.A., Litvinova V.V.

THERAPEUTIC EFFECTS OF LIGNANS IN WOMEN IN PERIMENOPAUSAL AND POSTMENOPAUSAL PERIODS (REVIEW OF LITERATURE)

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

Today, there is a tendency towards an increase of the number of the female population that has crossed the line of menopause, which makes it more urgent to improve the quality of life of women and to develop safe methods for the prevention and treatment of climacteric syndrome (CS), which is an integral medical, social and economic problems. In view of the presence of contraindications for use and defined risks of complications with the use of hormone menopausal therapy (HRT), it is necessary to develop alternative methods for the prevention and treatment of perimenopausal symptoms. This literary review of domestic and foreign sources demonstrates information about the role of the plant lignan 7-hydroxymatairesinol (7-HMR) in maintaining the physical and psychoemotional health of women in the period of peri- and postmenopause. As a result of the analysis of the therapeutic effects of the 7-HMR molecule, the ability to relieve the main symptoms of CS (neurovegetative presentations and emotional disorders), to improve the general state of health and metabolic profile of perimenopausal women was revealed. High safety and low incidence of side effects were noted, as well as a positive effect on the dynamics of body weight. The presence of a stable anti-inflammatory and antioxidant activity 7-HMR makes it possible to recommend this lignan to women in the climacteric period as an effective drug for the prevention of the formation of immune deficiency, which contributes to the development of oncological and autoimmune diseases. The proven antitumor activity confirms the promise of using the 7-HMR for the implementation of oncopreventive measures in women of peri- and postmenopausal age.

Keywords: 7-hydroxymatairesinol (7-HMR); climacteric syndrome (CS); perimenopause; lignin; anti-inflammatory, antioxidant, antitumor activity.

For citation: Ozolinya LA, Litvinova VV. Therapeutic effects of lignans in women in perimenopausal and postmenopausal periods (review of literature). V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal. 2021;8(1):26-34. (In Russ). doi: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-1-26-34>

For correspondence: Lyudmila A. Ozolinya, MD, PhD, Prof., Medical Faculty of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation, e-mail: ozolinya@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Ozolinya L.A., <https://orcid.org/0000-0002-2353-123X>

Litvinova V.V., <https://orcid.org/0000-0001-9437-2005>

Введение

В последние годы наблюдается неуклонный рост средней продолжительности жизни женщин [1], и по прогнозам Б. Карр и соавт., к 2050 г. этот показатель может превысить 100 лет [2]. Имеющаяся тенденция свидетельствует о необходимости повышения уровня качества жизни, разработки новых методов профилактики заболеваний женской репродуктивной системы и ассоциированных с возрастом состояний.

В результате возрастной инволюции происходит истощение функциональной активности яичников, что приводит к изменению гормонального фона у женщин, нарушению менструального цикла, повышению риска развития патологии опорно-двигательного аппарата (остеопения, остеопороз, переломы костей), сердечно-сосудистых заболеваний [3] и метаболических нарушений [4]. Наблюдается значительное снижение качества жизни в связи с появлением симптоматики, осложняющей течение климактерического периода, именуемой климактерическим синдромом (КС). Классические расстройства, характеризующие КС (вазомоторные симптомы: приливы жара и гипергидроз), проявляют себя наиболее интенсивно в ночной период, что приводит к нарушению сна, появлению утомляемости и снижению работоспособности [5]. Средняя продолжительность вегетососудистых нарушений составляет 7,4 года, что значительно отражается на здоровье женщин, повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также обменно-эндокринных нарушений [6]. Кроме того, зачастую проявляются психозомоциональные (раздражительность, плаксивость, тревожность и агрессивность), генито-уринарные (дискомфорт, сухость влагалища, диспареуния), когнитивные (снижение памяти и концентрации внимания) и соматические (общая слабость, утомляемость, мышечно-суставные боли) расстройства [7]. Вместе с тем характерно постепенное возрастание метеочувствительности, прогрессирующие дегенеративные изменения в сердечно-сосудистой системе и увеличение массы тела за счёт гиперплазии адипоцитов [8].

Для женщин в перименопаузальном периоде характерны существенные изменения в иммунной системе (угнетение Т-хелперной активности, гиперактивность фагоцитоза и В-лимфоцитов), степень которых прогрессирует к постменопаузе. Такое состояние иммунного статуса является предиктором истощения естественной защиты организма [9] и может приводить к развитию иммунной недостаточности у женщин перименопаузального периода, а также к возникновению иммунопатологических реакций, способствующих развитию аутоиммунных и онкологических заболеваний [10].

Необходимо отметить, что прогрессирующее изменение гормонального фона, приводящее к возникновению эстрогенного дефицита, позволяет рассматривать период менопаузального перехода как фактор риска

развития окислительного стресса [11, 12], являющегося следствием дисбаланса между продукцией прооксидантных факторов и активностью антиоксидантной защиты. Так, оксидативный стресс за счёт синтеза альтерирующих агентов представляет опасность для прилежащих тканей окружающих органов и может играть ведущую роль в развитии и прогрессировании воспалительных и деструктивных явлений [13], усиливая тяжесть симптоматики климактерического синдрома [14].

Одним из основных направлений современной стратегии терапии КС является коррекция ранних климактерических симптомов, развивающихся в перименопаузе (вазомоторных и психозомоциональных), а также метаболических нарушений, способных вызывать такие поздние осложнения, как остеопороз и атеросклероз [15].

Главным методом профилактики и лечения КС до настоящего времени считается менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [15], являющаяся наиболее эффективным средством для купирования состояний, обусловленных гипозэстрогенией [7]. С другой же стороны, использование гормональных препаратов (особенно при длительном применении) не всегда безопасно для организма женщины и имеет ряд противопоказаний [16]. По данным исследования Women's Health Initiative (WHI, 2013) имеются определённые риски использования МГТ, включающие риск развития рака молочной железы и патологий сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, инсульт, повышение тромбогенного потенциала крови) [17].

Таким образом, не вызывает сомнений актуальность разработки альтернативных безопасных способов профилактики и лечения КС, являющегося интегральной медико-социальной и экономической проблемой. Одним из таких методов является терапия на основе применения препаратов растительного происхождения, богатых фитоэстрогенами [3], к которым относятся следующие классы химических соединений: флавоны, изофлавоны, лигнаны (энтеролактон, энтеродиол), куместаны [18].

Особый интерес представляют лигнаны, в частности 7-гидроксиматаирезинол (7-ГМР), в связи с широким спектром возможных фармакологических эффектов, полученных в результате хемореактомного анализа биологической активности молекулы [19, 20]. Очищенный активный лигнан 7-ГМР, выделенный из сучков ели обыкновенной (*Picea abies*), является основным компонентом препарата Лигнариус. В результате проведения многочисленных исследований [3, 20–26] получены сведения о противовоспалительных, противоопухолевых, иммуномодулирующих, противовирусных, антиоксидантных и антиатерогенных свойствах 7-ГМР. В литературе имеются сведения о способности препарата вызывать периферическую вазодилатацию и о положительном влиянии на

массу тела [23, 26]. Кроме того, установлена возможность регулирования уровня плазменного холестерина за счёт увеличения концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и снижения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [3, 23], а также имеются данные о наличии возможной дозозависимой проэстрогенной и антиэстрогенной активности [22, 24, 25].

Эффекты 7-ГМР в лечении климактерического синдрома и потенциальная эстрогенная активность

В исследовании, проведённом Медицинской школой Калифорнийского университета Лос-Анджелеса (2014), установлено, что 7-ГМР быстро абсорбируется и преобразуется кишечной микрофлорой до энтеролактона (ЭЛ) – основного продукта биотрансформации диетических лигнанов у человека и млекопитающих [3]. Н. Adlercreutz и соавт. (2007) [27] и N.M. Saarinен и соавт. (2007) [28] показали, что *in vitro*, а также в исследованиях на крысах ЭЛ обладает очень низким сродством к рецепторам альфа-эстрогена и демонстрирует слабую эстрогенную активность, а также возможно влияет на транскрипцию генов, участвующих в росте, пролиферации и дифференцировке клеток [27–29]. Фитоэстрогены также обладают смешанной агонисто-антагонистической эстрогенной активностью. В частности, показано, что ЭЛ действует как частичный агонист или антагонист, в зависимости от концентрации эстрогена [3]. В исследовании [3] участвовали 22 женщины постменопаузального периода, не получавшие МГТ. При этом изучалось влияние 7-ГМР на менопаузальную симптоматику в режиме дозирования препарата 36 мг/сут (низкая доза) или 72 мг/сут (высокая доза) в течение 8 нед [3]. В результате установлено, что у пациенток в группе с низкой дозировкой в течение 8 нед наблюдалось снижение среднего количества приливов на 44% ($p = 0,029$), а у пациенток в группе высоких доз – уменьшение приливов на 55% по сравнению с исходным уровнем к концу 4-й недели ($p = 0,009$) и на 50% от исходного уровня к концу 8-й недели ($p = 0,025$) (рис. 1) [3].

Также было отмечено, что частота тяжёлых приливов снизилась на 79% по сравнению с исходным уровнем к концу 4-й недели ($p < 0,001$) и на 80% по сравнению с исходным уровнем к концу 8-й недели (рис. 2) [3].

Российские учёные (Серебренникова К.Г. и др., 2018) провели оценку эффективности использования препарата 7-ГМР у 40 женщин перименопаузального периода в течение 4 недель, в результате наблюдалось улучшение общего состояния пациенток, снижение основных проявлений КС за счёт воздействия на периферическую вазодилатацию, положительного влияния на динамику массы тела, состояние тканей молочной железы, а также улучшение показателей углеводного

и липидного обмена с отсутствием при этом побочных эффектов [26].

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, выполненном в России (Балан В.Е. и др., 2018), у 60 женщин с КС средней степени тяжести отмечена эффективность и безопасность применения различных доз растительного препарата Лигнариус (7-ГМР) [30]. Показано положительное влияние на важнейший симптом вазомоторных нарушений — приливы жара, частота которых снизилась на 45% в группе пациенток, принимавших 1 капсулу препарата 1 раз в день (1-я группа), и на 65% у пациенток, принимавших 2 капсулы 1 раз в день (2-я группа), в сравнении с группой плацебо, где частота приливов уменьшилась лишь на 25% ($p = 0,001$). Препарат Лигнариус продемонстрировал эффективность и в отношении симптомов психоэмоциональных нарушений (утомляемость, плаксивость, тревожность и изменчивость настроения). Так, в 1-й группе эффективность применения препарата составила 70%, во 2-й группе – 80%, по сравнению с плацебо, где эффективность составила всего 20%. Кроме того, установлено отсутствие отрицательного влияния препарата Лигнариус

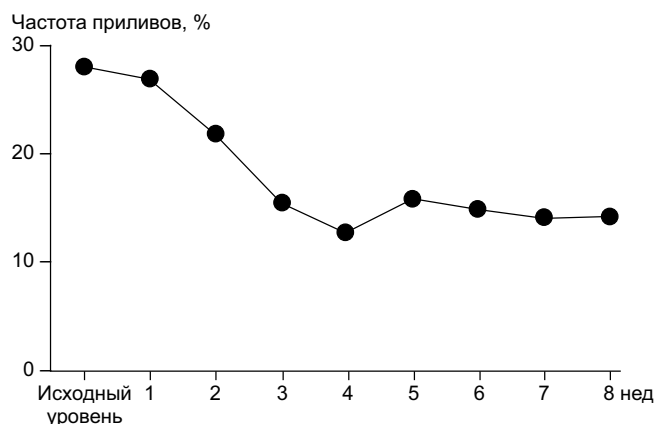


Рис. 1. Динамика частоты приливов при применении 7-ГМР в дозировке 72 мг/сут (высокая доза) в течение 8 недель [3].

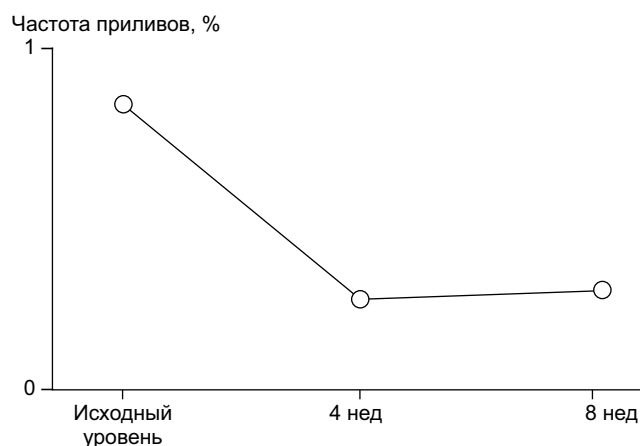


Рис. 2. Динамика частоты тяжёлых приливов при применении 7-ГМР в дозировке 72 мг/сут (высокая доза) в течение 8 недель [3].

на параметры печёночного метаболизма, что позволяет судить об отсутствии гепатотоксичности 7-ГМР. В ходе исследования не выявлено достоверных изменений уровней глобулина, связывающего половые гормоны и эстрадиол, что свидетельствует о возможном отсутствии эстрогенного воздействия препарата, но это ещё требует дальнейшего изучения [30].

В исследовании итальянских учёных [24] проведён анализ эстрогенного профиля 7-ГМР по сравнению с его метаболитом энтеролактоном (ЭЛ) и эстрадиолом (E2). Исследователи оценивали их влияние на индукцию пролиферации человеческой эстроген-чувствительной клеточной линии MCF-7 (эпителиоподобная клеточная линия, полученная из инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы). Кроме того, исследовали влияние 7-ГМР и ЭЛ на внутриклеточные механизмы, регулирующие выживание и гибель клеток, путём измерения их влияния на экспрессию мРНК белков Bcl-2 и Вах, связанных с апоптозом. В результате установлено, что как ЭЛ, так и 7-ГМР, а также E2 в зависимости от концентрации увеличивали пролиферацию клеток MCF-7. Однако E2 показал наивысшую пролиферогенную активность, в то время как ЭЛ проявлял свою активность в том же диапазоне концентраций, что и E2, но с гораздо менее выраженным эффектом (41,1% от E2), тогда как 7-ГМР продемонстрировал несколько более выраженный эффект, чем ЭЛ (70,7% от E2). Эффекты как 7-ГМР, так и ЭЛ значительно снижались в присутствии тамоксифена, антагониста рецепторов эстрогена (РЭ), что подтверждает, что в этой экспериментальной модели действие обоих соединений включает активацию РЭ (рис. 3) [24].

Дополнительно подтверждает эстрогенные свойства 7-ГМР и ЭЛ наблюдение, что эти два лигнана и эстрадиол (E2) одинаковым образом влияют на экспрессию белков, связанных с апоптозом: Bcl-2 (антиапоптотический) и Вах (проапоптотический). Повышенное соотношение Bcl-2/Вах (показатель жизнеспособности клеток) полностью согласуется с повышенной пролиферацией клеток, наблюдаемой в присутствии всех биологических агентов (рис. 4) [24].

Заслуживает внимания исследование М. Laidlaw и соавт. (2010) о влиянии комбинированной фитодобавки (7-ГМР, индол-3-карбинол, глюконат кальция, экстракты расторопши, лимонника и крапивы) на метаболизм эстрогенов у женщин в пре- и постменопаузе и течение рака молочной железы, в результате которого выявлено значительное увеличение концентрации метаболита 2-гидроксиэстрогена (2-ОН-E2) в моче [31]. Данный метаболит подвергается конъюгации с 2-метоксиэстрадиолом (2-МеО-E2), который, в свою очередь, как было показано, ингибирует пролиферацию клеток. Метаболит 2-ОН-E2 также был идентифицирован как ингибитор ангиогенеза и роста опухоли; таким образом, увеличение концентрации 2-ОН-E2 и последующее увеличение уровня 2-МеО-E2 считает-

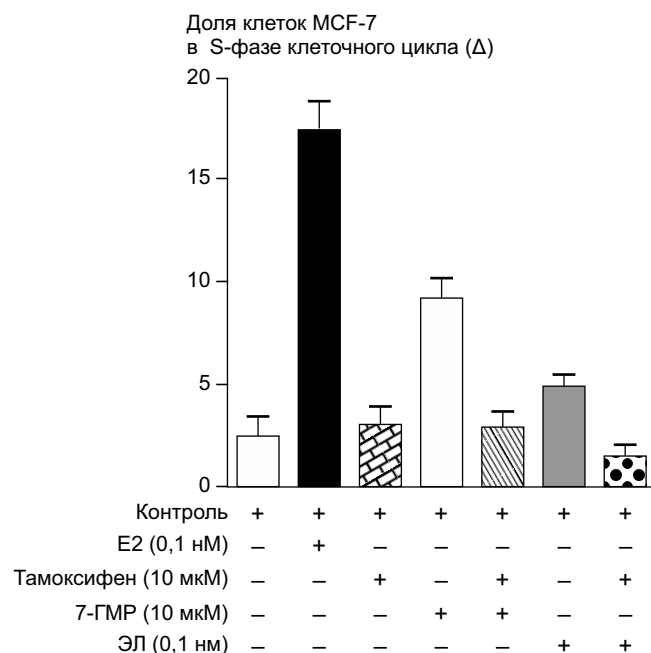


Рис. 3. Влияние эстрадиола (E2), 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР), энтеролактона (ЭЛ) и антагониста РЭ тамоксифена на долю клеток MCF-7 в S-фазе клеточного цикла, выраженное как разность (Δ) между присутствием и отсутствием (контролем) тестируемого препарата (цит. по: [24]).

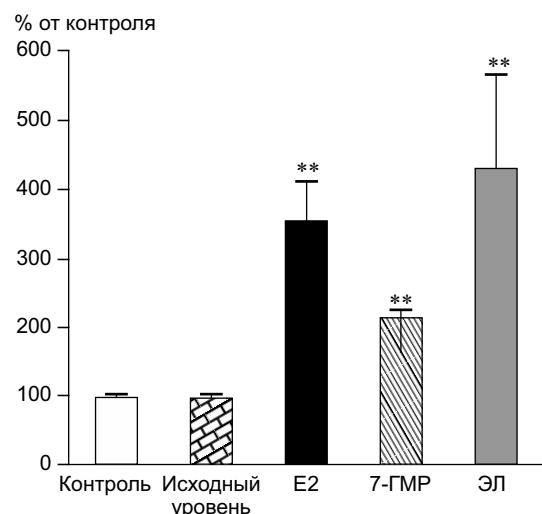


Рис. 4. Влияние эстрадиола (E2), 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) и энтеролактона (ЭЛ) на соотношение Bcl-2/Bax (– $p < 0,01$ при сравнении с контролем) [24].**

ся благоприятным превентивным фактором для рака молочной железы, а также демонстрирует влияние фитопрепаратов, в частности, лигнана 7-ГМР, на эндогенный уровень эстрогенов в организме, что может положительно сказываться на купировании менопаузальной симптоматики [31].

При сравнительном исследовании эстрогенной активности 7-ГМР с использованием клеток первичных гепатоцитов кумжи (*Salmo trutta lacustris*) и линий клеток рыб RTH-149 и ZF-L *in vitro* не отмечено секреции белка вителлогенина, который синтезируется дозозависимым образом при воздействии эстрогена

и эстрогеноподобных веществ [32]. Таким образом, эстрогенная активность лигнана 7-ГМР в данной работе не подтвердилась.

Противовоспалительные эффекты и антиоксидантная активность 7-ГМР

В связи с развивающейся недостаточностью иммунной системы у женщин пре- и постменопаузального возраста необходимо детальное изучение противовоспалительных эффектов, антиоксидантной и иммуномодулирующей активности лигнана 7-ГМР с целью профилактики и лечения состояний, ассоциированных с хроническими воспалительными процессами, а также влияния на противоопухолевый потенциал организма.

Учеными шанхайской лаборатории (Yang D. и соавт., 2017) доказано, что лигнан 7-ГМР ингибирует ФНО- α -стимулированное эндотелиальное воспаление за счёт инактивации ядерного фактора κB (NF- κB) и усиления сигнального пути ядерного фактора, связанного с эритроидным фактором 2 (Nrf2) – антиоксидантного элемента, что позволяет использовать 7-ГМР в качестве перспективного ангиопротекторного препарата [21]. Так, 7-ГМР может подавлять ФНО- α -индуцированные медиаторы воспаления, такие как молекулы внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), ИЛ-6, и снижать экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота как на уровне мРНК, так и на уровне белка. Также 7-ГМР заметно индуцирует экспрессию супероксиддисмутазы (СОД) и гемоксигеназы-1 (ГМО-1), связанную с деградацией Kelch-подобного ЕСН-ассоциированного белка 1 (keap1) и активированием эритроидного фактора 2 (Nrf2), что имеет решающее значение для защиты эндотелиоцитов и снижает эндотелиальную дисфункцию в условиях окислительного стресса [33]. Кроме того, установлено, что 7-ГМР ингибирует ФНО- α -индуцированное фосфорилирование и ядерную транслокацию NF- κB p65, ослабляет ФНО- α -индуцированную активацию сигнально-регулируемой киназы 1/2 ERK (МАРК, митоген-активированная протеинкиназа) и способность к ингибированию Аст-пути, что имеет решающее значение для своевременного подавления продукции медиаторов воспаления, а также и вероятного предотвращения роста опухолевых клеток [21].

Итальянские исследователи М. Cosentino и соавт. [22] установили, что при воздействии 7-ГМР на клетки моноцитарной линии THP-1 и человеческие полиморфноядерные лейкоциты (ПМЛ) наблюдается снижение секреции ФНО- α (это подтверждено и другим исследованием [23]), ИЛ-8, а также продукции активных форм кислорода, что имеет решающее значение в предотвращении поражений тканей и органов, связанных с хроническим воспалением [22].

И. Zanella и соавт. [25] в своей работе по изучению нутрицевтических эффектов 7-ГМР и его влияния на

абсорбцию железа при целиакии, при использовании клеточной линии Сасо-2 (клетки колоректальной аденокарциномы человека) в качестве экспериментальной модели отметили, что 7-ГМР значительно снижает экспрессию мРНК гепсидина, индуцированную ИЛ-6, в клетках Сасо-2. Кроме того, 7-ГМР эффективен в снижении транскрипции гена *HAMP* (Hepcidin Antimicrobial Peptide – антимикробный пептид гепсидина) в присутствии ИЛ-6, что и определяет его противовоспалительный эффект, приводит к уменьшению площади локального воспалительного ответа и улучшает абсорбцию железа *in vivo*, увеличивая насыщение трансферрина железом и снижая тем самым тяжесть анемии при целиакии [25].

Учеными Афинского университета (Spilioti E. и соавт., 2014) продемонстрирована активность 7-ГМР в ингибировании адгезии клеточной линии моноцитов U937 к ФНО- α -стимулированным эндотелиоцитам аорты человека, в основном посредством модуляции экспрессии VCAM-1 [34], что предполагает эффективность данного лигнана в качестве препарата для профилактики атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы. Кроме того, отмечено, что антиадгезивные эффекты 7-ГМР не опосредуются через рецептор эстрогена или рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами- γ (PPAR- γ) [34].

В совместном исследовании шведских и финских ученых [35] изучалась возможность ингибирования перекисного окисления липидов с помощью 7-ГМР, ЭЛ и энтеродиола, при этом оценивали способность тормозить t-BuOOH-индуцированное перекисное окисление липидов в микросомах печени крысы *in vitro*. В результате выявлено, что 7-ГМР обладает сильной антиоксидантной способностью *in vitro* по сравнению с энтеродиолом лигнанов млекопитающих и синтетическими антиоксидантами [35].

Ранее М. Cosentino и соавт. (2007) в своём исследовании подтвердили сильную антиоксидантную активность 7-ГМР, проявляемую посредством улавливания свободных радикалов, независимо от эстрогенного профиля данного лигнана [24]. Кроме того, в исследовании S. Willför и соавт. (2003) упоминалось о способности ингибирования окислительного взрыва моноцитов/нейтрофилов человека [36], что может подтверждать суждение о наличии гормоннезависимой активности 7-ГМР, потенциально значимой для терапии и профилактики воспалительных процессов женского организма.

В России также проведено исследование по изучению антиоксидантного профиля препарата Лигнариус [37]. Наряду с непосредственным антиоксидантным действием продемонстрирована регуляторная и противовоспалительная активность 7-ГМР при его полной безопасности в дозировке 30 мг/сут и хорошей переносимости, что позволило рекомендовать данный препарат для использования в качестве адъювантной

терапии заболеваний репродуктивной системы (доброкачественные и злокачественные опухолевые процессы, воспалительные заболевания и пр.), особенно после хирургических вмешательств и малоинвазивных манипуляций в онкологии [37].

Противоопухолевая активность 7-ГМР

Вследствие повышенного риска развития онкологических заболеваний у женщин климактерического периода, обусловленного частым формированием менопаузального метаболического синдрома [38], снижением иммунологической защиты и возрастным угнетением антиоксидантной активности организма [10], необходимо изучение противоопухолевой активности 7-ГМР и его влияния на онкопревенцию у женщин перименопаузального возраста.

Проведённый хемореактомный анализ биоактивности молекул 7-ГМР [20] подтвердил наличие противоопухолевых эффектов 7-ГМР и показал наиболее вероятные молекулярные механизмы их осуществления. Так, моделирование продемонстрировало значительный проапоптотический эффект в линиях опухолевых клеток аденокарциномы толстой кишки (HCT116), в хроническом миелолейкозе (клетки линии K562 – увеличение апоптоза на 44%, контрольные молекулы – только на 13–36%), антиангиогенную активность в эмбрионах рыб *Danio rerio* (7-ГМР – 65%, контрольные молекулы – менее 5,6%) и ингибирование роста опухолей у мышей линии CF1, несущих солидную карциному Эрлиха [20]. Кроме того, показано, что молекула 7-ГМР способна тормозить циклин-зависимую киназу-4 (CDK4), рецептор фактора роста эпидермиса (EGFR) и белка mTOR [20], что играет весомую роль в осуществлении противоопухолевой активности.

В исследовании российских учёных (Громова О.А. и др., 2018) противоопухолевую активность лигнана 7-ГМР оценивали по влиянию на интенсивность роста солидной карциномы Эрлиха у самок мышей и их выживаемость [39]. Так, полученные результаты показали снижение среднего объёма опухоли при использовании 120 мг/кг/сут 7-ГМР к 21-му дню эксперимента и торможение интенсивности роста опухолевых узлов на фоне применения эстрадиола валерата. Кроме того, отмечалось значительное увеличение продолжительности жизни (более 3 мес) самок мышей, имеющих солидную карциному, при использовании лигнана в дозировке 120 мг/кг/сут [39].

Исследователи японского университета и финского Института биомедицины изучали влияние 7-ГМР на пролиферацию и инвазию культивируемых клеток гепатомы АН109А *in vitro*, а также на рост и метастазирование гепатомы у лабораторных крыс *in vivo* [40]. Так, 7-ГМР подавлял пролиферацию опухолевых клеток за счёт накопления клеток в фазе G1 и увеличения времени их удвоения, а также за счёт увеличения скорости апоптоза. *In vivo* 7-ГМР уменьшал интенсивность ро-

ста и метастазирование солидных гепатом АН109А у крыс, что свидетельствует о наличии ингибирующей активности в отношении роста и метастазирования опухолевых клеток [40].

В вышеупомянутом исследовании финских и шведских ученых [35] помимо высокой антиоксидантной активности отмечены также противоопухолевые свойства молекулы 7-ГМР – подавление роста 7,12-диметилбензантрацен (DMBA)-индуцированных опухолей молочной железы *in vivo* у лабораторных крыс в течение 7 нед исследования (при использовании 7-ГМР в дозировке 5 мг/кг/сут) при отсутствии значительного влияния на размеры матки у самок крыс.

При однократном внутриматочном введении канцерогена N-этил-N-нитро-N-нитрозогуанидина (ENNG) самкам крыс в 11-недельном возрасте и последующем применении 7-ГМР в дозировке 200 или 600 мг/кг в составе соевой диеты до достижения ими 15-месячного возраста отмечено значительное снижение заболеваемости аденокарциномой матки (на 11 и 15% соответственно), которое объяснялось косвенной модуляцией гормональной регуляции и возможным влиянием 7-ГМР на выработку эстрогена [41].

Заключение

В настоящее время в связи с возрастающей численностью женского населения, перешагнувшего порог менопаузы, всё большую актуальность приобретает вопрос улучшения качества жизни женщин и разработка безопасных методов лечения климактерического синдрома. Ввиду наличия ряда противопоказаний к применению гормональных препаратов и определённых рисков развития осложнений, использование препаратов МГТ не всегда допустимо и оправдано. С этой целью необходима разработка альтернативных методов профилактики и лечения КС, одним из которых может стать применение препаратов, богатых растительными лигнанами [6, 16].

7-ГМР – очищенный активный лигнан, получаемый из сучков ели обыкновенной (*Picea abies*), метаболизируемый кишечной микрофлорой до энтеролактона (ЭЛ). В результате систематического анализа терапевтических эффектов молекулы 7-ГМР выявлена его способность к купированию основных симптомов нейровегетативных нарушений и психоэмоциональных проявлений КС, улучшению общего состояния и метаболического профиля у женщин перименопаузального возраста [3, 26, 30]. Однако имеющиеся фармакологические эффекты препарата, вероятнее всего, достигаются не только из-за предполагаемой эстрогенной активности 7-ГМР, сведения о которой весьма противоречивы и требуют дальнейшего изучения, но и благодаря другим механизмам (например, за счёт периферической вазодилатации, опосредованной ингибированием адренорецепторов, ренина, влияния на эндогенный уровень эстрогенов [26, 31]). Так, опубли-

кованных материалов исследований, в которых было бы продемонстрировано непосредственное молекулярное взаимодействие 7-ГМР и рецепторов эстрогенов, не найдено. Отмечено положительное влияние на динамику массы тела (за счёт улучшения профиля липидного и углеводного обмена и ингибирования экспрессии адипогенных генов) и низкая вероятность побочных эффектов 7-ГМР [23, 26].

Многочисленными исследованиями доказано наличие у 7-ГМР противовоспалительной (за счёт ингибирования ФНО- α -индуцированного фосфорилирования NF- κ B p65, синтеза провоспалительных медиаторов, ослабления активации сигнально-регулируемой киназы 1/2 ERK (MAPK) и торможения сигналинга по Akt-пути) и антиоксидантной активности (индукция экспрессии СОД и ГМО-1, связанная с деградацией KEAP-1 и активированием Nrf2, способность тормозить t-BuOOH-индуцированное перекисное окисление липидов в микросомах печени крысы), что подтверждает эффективность применения данного лигнана у женщин в пери- и постменопаузе с связи с развивающейся иммунной недостаточностью, способствующей развитию онкологических и аутоиммунных заболеваний [20–26, 34–37].

Высокая противоопухолевая активность 7-ГМР, осуществляемая путём торможения циклин-зависимой киназы-4 (CDK4), рецептора фактора роста эпидермиса (EGFR) и белка mTOR, снижения темпа пролиферации опухолевых клеток и проапоптотических эффектов молекулы, позволяет рекомендовать данный лигнан в качестве перспективного препарата для профилактики онкологических заболеваний у женщин пери- и постменопаузального возраста [20].

Таким образом, по результатам систематического анализа терапевтических эффектов препарата 7-ГМР можно сделать вывод, что данный растительный лигнан может широко использоваться в составе комплексной терапии климактерического синдрома с целью повышения качества жизни и общего здоровья женщин в пери- и постменопаузе.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- World Population Prospects, the 2019 Revision. New York : United Nations, 2019. Available from: <https://population.un.org/> (accessed 27.08.2020).
- Karr B., Блэкуэлл Р., Азис Р. Руководство по репродуктивной медицине. Пер. с англ. М. : Практика, 2015. 796 с.
- 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. Vol. 32. N 6. P. 428–435.
- Polotsky H.N., Polotsky A.J. Metabolic implications of menopause // Semin Reprod Med. 2010. Vol. 28. N 5. P. 426–434.
- Andricoula V., Prelevic G. Menopausal hot flashes revisited // Climacteric. 2009. Vol. 12. N 12. P. 3–15.
- Юренева С.В., Дубровина А.В. Применение ультранизких доз препаратов при проведении менопаузальной гормональной терапии // Проблемы репродукции. 2015. № 3. С. 122–126.
- Эфендиева З.Н., Сметник А.А. Альтернативная терапия климактерических расстройств: эффективные пути коррекции // Медицинский совет. 2018. № 7. С. 134–138.
- Руководство по эндокринологической гинекологии / под ред. Е.М. Вихляевой. М. : МИА, 2006. С. 96–203.
- Теплеева Т.Х., Мусуралиев М.С., Тулебеков Б.Т. Результаты оценки системного иммунитета у женщин с различным течением климактерия // Инновационная наука. 2016. № 9. С. 347–351.
- Плотникова Н.А., Абрамова С.В. Иммунологическая характеристика женщин в климактерии // Психофармакология и биологическая наркология (Мордовский гос. университет им. Н.П. Огарёва, Саранск). 2005. Т. 5. № 1. С. 869–871.
- Sanchez-Rodriguez M.A., Zacarias-Flores M., Arronte-Rosales A., Correa-Muno E., et al. Menopause as risk factor for oxidative stress // Menopause. 2012. Vol. 19. N 3. P. 361–367.
- Mendoza C.C., Zamarripa C.A.J. Menopause induces oxidative stress [Internet]. Published: May 22nd 2013. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.5772/52082>
- Negre-Salvayre A., Auge N., Ayala V., et al. Pathological aspects of lipid peroxidation // Free Radical Research. 2010. Vol. 44. N 10. P. 1125–1171.
- Подгорнова Н.А., Гречканев Г.О. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты как прогностический критерий тяжести течения климактерического синдрома // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. № 2. С. 13–15.
- Шперлинг Н.В., Шперлинг И.А., Арутюнян А.А. Патогенетическое обоснование альтернативной терапии климактерического синдрома // Акушерство и гинекология. 2015. № 6. С. 104–109.
- Вольфф М., Штутте П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина. Пер. с нем. под общ. ред. Андреевой Е.Н. М. : МЕДпресс-информ, 2017. 315 с.
- Rossouw J.E., Manson J.E., Kaunitz A.M., Anderson G.L. Lessons learned from the Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy // Obstet Gynecol. 2013. Vol. 121. P. 172–176.
- Usui T. Pharmaceutical prospects of phytoestrogens // Endocr J. 2006. Vol. 53. N 1. P. 7–20.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Рубаикина А.Н., и др. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований лигнана 7-гидроксиматаирезинола // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 13. С. 34–41. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-13-34-41
- Торшин И.Ю., Рубаикина А.Н., Лапочкина Н.П., Громова О.А. Хемореактомный анализ 7-гидроксиматаирезинола, 17-эстрадиола, фитоэстрогена β -ситостирола и эпигаллокатехин-3-галлата // Акушерство, гинекология и репродукция. 2020. Т. 14. № 3. С. 347–360. doi: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.152>
- Yang D., Xiao C.X., Su Z.H., Huang M.W., Qin M., Wu W.J., 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. Vol. 32. P. 15–23. doi: 10.1016/j.phymed.2017.04.005
- Cosentino M., Marino F., Maio R.C. Immunomodulatory activity of the lignan 7-hydroxymatairesinol potassium acetate (HMR/lignanTM) extracted from the heartwood of Norway spruce (*Picea abies*) // Int Immunopharmacol. 2010. Vol. 10. P. 339–343. doi: 10.1016/j.intimp.2009.12.005
- Biasotto G., Zanella I., Predolini F., Archetti I. 7-Hydroxymatairesinol improves body weight, fat and sugar metabolism in C57BL/6 mice on a high-fat diet // Br J Nutr. 2018. Vol. 120. N 7. P. 751–762. doi: 10.1017/S0007114518001824
- Cosentino M., Marino F., Ferrari M., Rasini E., Bombelli R., Luini A., et al. Estrogenic activity of 7-hydroxymatairesinol potassium acetate (HMR/lignan) from Norway spruce (*Picea abies*) knots and of its active metabolite enterolactone in MCF-7 cells // Pharmacol Res. 2007. Vol. 56. N 2. P. 140–147. doi: 10.1016/j.phrs.2007.05.001
- Zanella I., Paiardi G., Di Lorenzo D., Biasotto G. Iron Absorption in Celiac Disease and Nutritional Effect of 7-Hydroxymatairesinol Mini-Review // Molecules. 2020. Vol. 25. N 9. P. 2041. doi: 10.3390/molecules25092041
- Серебренникова К.Г., Арутюнян Н.А. Влияние лигнанов на качество жизни женщин перименопаузального возраста // Гинекология. 2018. Т. 20. № 3. С. 61–65. doi: 10.26442/2079-5696_2018.3.61-65

27. Adlercreutz H. Lignans and human health // *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2007. Vol. 44. N 5–6. P. 483–525. doi: 10.1080/10408360701612942
28. Saarinen N.M., Warri A., Airio M., Smeds A., Makela S. Role of dietary lignans in the reduction of breast cancer risk // *Mol Nutr Food Res*. 2007. Vol. 51. N. 7. P. 857–866. doi: 10.1002/mn-fr.200600240
29. Mueller S.O., Simon S., Chae K., Metzler M., Korach K.S. Phytoestrogens and their human metabolites show distinct agonistic and antagonistic properties on estrogen receptor alpha (ER-alpha) and ERbeta in human cells // *Toxicol Sci*. 2004. Vol. 80. N 1. P. 14–25. doi: 10.1093/toxsci/kfh147
30. Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Тимченко Ю.П. Лечение климактерического синдрома средней степени тяжести препаратом Лигнариус 7-HMR (7-гидроксиматаирезинол) // *Медицинский алфавит*. 2018. Т. 3. № 22. С. 6.
31. Laidlaw M., Cockerline C.A., Sepkovic D.W. Effects of a breast-health herbal formula supplement on estrogen metabolism in pre- and post-menopausal women not taking hormonal contraceptives or supplements: a randomized controlled trial // *Breast Cancer (Auckl)*. 2010. Vol. 4. P. 85–95.
32. Christianson-Heiska I., Isomaa B. The use of primary hepatocytes from brown trout (*Salmo trutta lacustris*) and the fish cell lines RTH-149 and ZF-L for in vitro screening of (anti)estrogenic activity of wood extractives // *Toxicol In Vitro*. 2008. Vol. 22. N 3. P. 589–597.
33. Ungvari L., Bagi R., Feher A., Recchia F.A., Sonnetag W.E., Pearson K., et al. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf 2 // *Amer J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010. Vol. 299. P. H18–H24.
34. 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. Vol. 58. N 4. P. 749–759. doi: 10.1002/mn-fr.201300318
35. Saarinen N.M., Warri A., Makela S.I., et al. Hydroxymatairesinol, a novel enterolactone precursor with antitumor properties from coniferous tree (*Picea abies*) // *Nutrition and Cancer*. 2000. Vol. 36. N 2. P. 207–216. doi: 10.1207/S15327914NC3602_10
36. Willf'or S., Hemming J., Reunanen M., Eckerman C., Holmbom B. Lignans and lipophilic extractives in Norway spruce knots and stemwood // *Holtzforschung*. 2003. Vol. 57. P. 27–36.
37. Полуэктова М.В., Мкртчян Л.С., Чиркова Т.В., и др. Антиоксидантные эффекты лигнана – 7-гидроксиматаирезинола в качестве комбинированной терапии гинекологических заболеваний // *Гинекология*. 2018. Т. 20. № 6. С. 25–30. doi: 10.26442/20795696.2018.6.000048
38. Протасова А.Э., Юренева С.В., Вандеева Е.Н. Менопаузальная гормональная терапия и факторы риска развития рака молочной железы // *Гинекология*. 2017. № 3. С. 23–29.
39. Громова О.А., Рубашкина А.Н., Фильмонова М.В., Торшин И.Ю., Тетруашивили Н.К., Лапочкина М.П. Адъювантная терапия 7-ГМР как метод повышения онкологической безопасности приёма эстрогенов // *Эффективная фармакотерапия, акушерство и гинекология*. 2018. № 1. С. 20–25.
40. Miura D., Saarinen N.M., Miura Y., Santti R., Yagasaki K. Hydroxymatairesinol and its mammalian metabolite enterolactone reduce the growth and metastasis of subcutaneous AH109A hepatomas in rats // *Nutr Cancer*. 2007. Vol. 58. N 1. P. 49–59.
41. Katsuda S., Yoshida M., Saarinen N., Smeds A., Nakae D., Santti R., Maekawa A. Chemopreventive effects of hydroxymatairesinol on uterine carcinogenesis in Donryu rats // *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004. Vol. 229. N 5. P. 417–424.
42. Yureneva SV, Dubrovina AV. The use of ultra-low doses of drugs during menopausal hormone therapy. *Problemy reproduktivnoy*. 2015;(3):122–126. (In Russ).
43. Efendieva ZN, Smetnik AA. Alternative therapy of menopausal disorders: effective ways of correction. *Meditsinskii sovet*. 2018;(7):134–138. (In Russ).
44. Vikhlyaeva EM, ed. Guide to endocrinology gynecology. Moscow: MIA; 2006:96–203. (In Russ).
45. Teppeeva TKh, Musuraliev MS, Tulebekov BT. Results of evaluation of systemic immunity in women with different course of menopause. *Innovatsionnaya nauka*. 2016;(9):347–351. (In Russ).
46. Plotnikova NA, Abramova SV. Immunological characteristics of women in menopause. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. (Mordovian State N.P. Ogarev University, Saransk). 2005;(1):869–871. (In Russ).
47. Sanchez-Rodriguez MA, Zacarias-Flores M, Arronte-Rosales A, Correa-Muno E, et al. Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause*. 2012;19(3):361–367.
48. Mendoza CC, Zamarripa CAJ. Menopause induces oxidative stress [Internet]. Published: May 22nd 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/52082>
49. Negre-Salvayre A, Auge N, Ayala V, et al. Pathological aspects of lipid peroxidation. *Free Radical Research*. 2010;44(10):1125–1171. doi: 10.3109/10715762.2010.498478
50. Podgornova NA, Grechkanov GO. Indicators of lipid peroxidation and antioxidant defense system as a prognostic criterion for the severity of menopausal syndrome. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2010;(2):13–15. (In Russ).
51. Shperling NV, Shperling IA, Arutyunyan AA. Pathogenetic justification of alternative therapy for menopausal syndrome. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;(6):104–109. (In Russ).
52. Vol'ff M, Shtute P. Gynecological endocrinology and reproductive medicine. Transl. from the German, gen. ed. Andreeva EN. Moscow: MEDpress-inform; 2017. 315 p. (In Russ).
53. Rossouw JE, Manson JE, Kaunitz AM, Anderson GL. Lessons learned from the Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol*. 2013;121:172–176. doi: 10.1097/aog.0b013e31827a08c8
54. Usui T. Pharmaceutical prospects of phytoestrogens. *Endocr J*. 2006;53(1):7–20.
55. Gromova OA, Torshin IYu, Rubashkina AN, et al. Systematic analysis of basic and clinical studies of lignan 7-hydroxymateirizinol. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(13):34–41. (In Russ). doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-13-34-41
56. Torshin IYu, Rubashkina AN, Lapochkina NP, Gromova OA. Chemoreactome analysis of 7-hydroxymatairesinol, 17-estradiol, phytoestrogen β -sitosterol and epigallocatechin-3-gallate. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya*. 2020;14(3):347–360. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.152>
57. Yang D, Xiao CX, Su ZH, Huang MW, Qin M, Wu WJ, 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. doi: 10.1016/j.phymed.2017.04.005
58. Cosentino M, Marino F, Maio RC. Immunomodulatory activity of the lignan 7-hydroxymatairesinol potassium acetate (HMR/lignanTM) extracted from the heartwood of Norway spruce (*Picea abies*). *Int Immunopharmacol*. 2010;10:339–343. doi: 10.1016/j.intimp.2009.12.005
59. Biasiotto G, Zanella I, Predolini F, Archetti I. 7-Hydroxymatairesinol improves body weight, fat and sugar metabolism in C57BJ/6 mice on a high-fat diet. *Br J Nutr*. 2018;120(7):751–762. doi: 10.1017/S0007114518001824
60. Cosentino M, Marino F, Ferrari M, Rasini E, Bombelli R, Luini A, et al. Estrogenic activity of 7-hydroxymatairesinol potassium acetate (HMR/lignan) from Norway spruce (*Picea abies*) knots and of its active metabolite enterolactone in MCF-7 cells. *Pharmacol Res*. 2007;56(2):140–147. doi: 10.1016/j.phrs.2007.05.001
61. Zanella I, Paiardi G, Di Lorenzo D, Biasiotto G. Iron Absorption in Celiac Disease and Nutritional Effect of 7-Hydroxymatairesinol. Mini-Review. *Molecules*. 2020;25(9):2041. doi: 10.3390/molecules25092041
62. Serebrennikova KG, Arutyunyan NA. Effect of lignans on the quality of life of perimenopausal women. *Ginekologiya*. 2018;20(3):61–65. (In Russ). doi: 10.26442/2079-5696_2018.3.61-65
63. Adlercreutz H. Lignans and human health. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2007;44:483–425. doi: 10.1080/10408360701612942

REFERENCES

1. World Population Prospects, the 2019 Revision. New York: United Nations; 2019. Available from: <https://population.un.org/> (accessed 27.08.2020).
2. Carr B, Blackwell R, Azziz R. *Essential Reproductive Medicine*. Transl. from Engl. Moscow: Praktika; 2015. (In Russ).
3. Udani JK, Brown DJ, Tan MO, 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):428–435.
4. Polotsky HN, Polotsky AJ. Metabolic implications of menopause. *Semin Reprod Med*. 2010;28(5):426–434.
5. Andricoula V, Prelevic G. Menopausal hot flashes revisited. *Climacteric*. 2009;12(12):3–15. doi: 10.1080/13697130802556296

28. Saarinen NM, Warri A, Airio M, Smeds A, Makela S. Role of dietary lignans in the reduction of breast cancer risk. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51:857–866. doi: 10.1002/mnfr.200600240
29. Mueller SO, Simon S, Chae K, Metzler M, Korach KS. Phytoestrogens and their human metabolites show distinct agonistic and antagonistic properties on estrogen receptor alpha (ER-alpha) and ERbeta in human cells. *Toxicol Sci*. 2004;80:14–25. doi: 10.1093/toxsci/kfh147
30. Balan VE, Tikhomirova EV, Titchenko YuP. Treatment of menopausal syndrome of moderate severity with Lignarius7-HMR (7-hydroxymatairesinol). *Meditsinskii alfavit*. 2018;3(22):6. (In Russ).
31. Laidlaw M, Cockerline CA, Sepkovic DW. Effects of a breast-health herbal formula supplement on estrogen metabolism in pre- and post-menopausal women not taking hormonal contraceptives or supplements: a randomized controlled trial. *Breast Cancer (Auckl)*. 2010;4:85–95. doi: 10.4137/BCBCR.S6505
32. Christianson-Heiska I, Isomaa B. The use of primary hepatocytes from brown trout (*Salmo trutta lacustris*) and the fish cell lines RTH-149 and ZF-L for in vitro screening of (anti)estrogenic activity of wood extracts. *Toxicol In Vitro*. 2008;22(3):589–597. doi: 10.1016/j.tiv.2007.11.016
33. Ungvari L, Bagi R, Feher A, Recchia FA, Sonnetag WE, Pearson K, et al. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf 2. *Amer J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299:H18–H24. doi: 10.1152/ajpheart.00260.2010
34. Spilioti E, Holmbom B, Papavassiliou AG, 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):749–759. doi: 10.1002/mnfr.201300318
35. Saarinen NM, Warri A, Makela SI, et al. Hydroxymatairesinol, a novel enterolactone precursor with antitumor properties from coniferous tree (*Picea abies*). *Nutrition and Cancer*. 2000;36(2):207–216. doi: 10.1207/S15327914NC3602_10
36. Willför S, Hemming J, Reunanen M, Eckerman C, Holmbom B. Lignans and lipophilic extractives in Norway spruce knots and stemwood. *Holtzforschung*. 2003;57:27–36. doi: 10.1515/HF.2003.005
37. Poluektova MV, Mkrtchyan LS, Chirkova TV, et al. Antioxidant effects of lignan-7-hydroxymate-irezinol as a complementary therapy for gynecological diseases. *Ginekologiya*. 2018;20(6):25–30. (In Russ). doi: 10.26442/20795696.2018.6.000048
38. Protasova AE, Yureneva SV, Vandeveva EN. Menopausal hormone therapy and risk factors for breast cancer. *Ginekologiya*. 2017;(3):23–29. (In Russ).
39. Gromova OA, Rubashkina AN, Filimonova MV, Torshin IYu, Tetruashvili NK, Lapochkina MP. Adjuvant therapy of 7-GMR as a method of improving the oncological safety of estrogen intake. *Effektivnaya farmakoterapiya, akusherstvo i ginekologiya*. 2018;(1):20–25. (In Russ).
40. Miura D, Saarinen NM, Miura Y, Santti R, Yagasaki K. Hydroxymatairesinol and its mammalian metabolite enterolactone reduce the growth and metastasis of subcutaneous AH109A hepatomas in rats. *Nutr Cancer*. 2007;58(1):49–59. doi: 10.1080/01635580701308133
41. Katsuda S, Yoshida M, Saarinen N, Smeds A, Nakae D, Santti R, Maekawa A. Chemopreventive effects of hydroxymatairesinol on uterine carcinogenesis in Donryu rats. *Exp Biol Med* (Maywood). 2004;229(5):417–424. doi: 10.1177/153537020422900510

Поступила 20.11.2020

Принята к печати 24.12.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Озолина Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Ozoliny, MD, PhD, Professor], адрес: 117997, г. Москва; [address: 117997, Moscow, Russian Federation]; e-mail: ozolinyayandex.ru, spin-kod: 9407-9014, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2353-123X>

Литвинова Валентина Владимировна [Valentina V. Litvinova], e-mail: Valentina_li@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-2005>