

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 615.357.03:618.19-006.04].015.4

Борисова Ю.А., Смирнова Г.Б., Шубина И.Ж., Шпрах З.С., Трещалина Е.М.

ФИТОАНТИЭСТРОГЕНЫ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДИФИКАТОРЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115378, г. Москва, Россия

В обзоре проанализирована информация о свойствах различных антиэстрогенных лекарственных средств различного механизма действия в свете современных представлений об эндокринотерапии эстроген-позитивного рака молочной железы (РМЖ/РЭ⁺). Приведены отдельные препараты для антиэстрогенной терапии РМЖ: ингибиторы ароматазы и селективные модификаторы биологических реакций (СМЭР) и пути их антипролиферативного действия. Описаны значимые лечебные и побочные эффекты, а также возможность сочетания разных антиэстрогенов. Особый упор сделан на отечественные растительные эстрогены/антиэстрогены, отличающиеся отсутствием характерной для известных СМЭР токсичности. Даны структура и свойства перспективного фитоантиэстрогена секоларизирезинола (СЕКО), показавшего значимое антипролиферативное действие на моделях эстроген-позитивного РМЖ при отсутствии проэстрогенной активности in vivo.

Ключевые слова: обзор; антиэстрогены; рак молочной железы; селективные модификаторы биологических реакций; фитоантиэстрогены.

Для цитирования: Борисова Ю.А., Смирнова Г.Б., Шубина И.Ж., Шпрах З.С., Трещалина Е.М. Фитоантиэстрогены – потенциальные селективные модификаторы биологических реакций при раке молочной железы. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (4): 212–219. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-212-219.

Для корреспонденции: Борисова Юлия Александровна, младший научный сотрудник лаборатории комбинированной терапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, E-mail: gsmir53@yandex.ru.

Borisova Ju.A., Smirnova G.B., Shubina I.Zh., Shprakh Z.S., Treshalina H.M

PHYTO-ANTI-ESTROGENS ARE POTENTIAL SELECTIVE MODIFIERS OF BIOLOGICAL REACTIONS IN BREAST CANCER

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Russian Federation

The review analyzes up-to-date information about specific characteristics of anti-estrogen therapeutic agents with different mechanisms of action with regard to present knowledge of endocrine therapy for estrogen-positive breast cancer (ER⁺ BC). The paper presents some agents for anti-estrogen therapy of breast cancer – aromatase inhibitors and selective modifiers of biological reactions (SMBR) and their mechanisms of anti-proliferative action. The authors describe significant therapeutic and side effects as well as different options for anti-estrogen combinations. Special emphasis is made on national herbal estrogens/anti-estrogens that have no toxicity associated with the well-known SMBRs. The review presents the structure and characteristics of a perspective phyto-anti-estrogen sekoizolaricirezinol (SEKO), which demonstrated significant anti-proliferative activity with no pro-estrogen action in the in vivo models of ER⁺ BC.

Key words: review; anti-estrogen; breast cancer; selective modifiers of biological reactions, phyto-anti-estrogen.

For citation: Borisova Ju.A., Smirnova G.B., Shubina I.Zh., Shprakh Z.S., Treshalina E.M. Phyto-anti-estrogens are potential selective modifiers of biological reactions in breast cancer. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21(4): 212–219. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-212-219

For correspondence. Juliya A. Borisova, Junior researcher of the Laboratory for combination therapy of tumors of the Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors; Moscow, 115478, Russian Federation, E-mail: gsmir53@yandex.ru.

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received 22 March 2016
Accepted 21 April 2016

Эндокринотерапия в онкологии

Эндокринотерапия является важным методом лечения гормонозависимых злокачественных опухолей репродуктивной системы (молочной, предстательной и щитовидной желез, яичников, шейки и тела матки), нейроэндокринных (карциноидных) опухолей, опухолей в перианальной зоне (гепатоид-

ные). Этот вид лечения используется также при кахексии или паранеопластических синдромах [1].

Первыми были применены хирургические и лучевые способы эндокринотерапии. Еще в конце XIX века при метастатическом раке молочной железы (РМЖ) выполняли двустороннюю овариэктомию с последующей билатеральной адреналэктомией для

выключения функции яичников у менструирующих женщин. Однако эти методы и предложенная позже гипофизэктомия не нашли широкого применения из-за ограниченного по продолжительности эффекта и высокой частоты тяжелых осложнений [2–9]. В середине XX века в эндокринотерапию вошли андрогены, в частности тестостерон, а при РМЖ прочное место заняли прогестины (1951). Наконец, синтез радиоактивного эстрадиола (1962) позволил обнаружить рецепторы к эстрогенам (РЭ) и определить уровень РЭ в тканях-мишенях для прогнозирования гормоночувствительности опухолей, в том числе РМЖ [10, 11]. Позже для коррекции гормонального статуса онкологических больных стали применять различные гормоны или их антагонисты: андрогены, антиандрогены, эстрогены и антиэстрогены, глюкокортикоиды, тиреотропный гормон и т. п. [12].

Принципиальную разницу в механизме действия эндокринных и химиотерапевтических препаратов изложил Н.Н. Блохин в одной из своих лекций в конце 50-х годов: «Химиопрепараты действуют губительно на опухолевые клетки потому, что они отличаются по многим параметрам от нормальных клеток, от которых они произошли; а эндокринные препараты действуют на опухолевые клетки потому, что они сохранили ряд свойств нормальных клеток-предшественников, так как похожи на них».

Таким образом, суть эндокринотерапии заключается в нейтрализации различными методами (хирургический, лучевой, медикаментозный) отрицательного влияния гормонов на развитие и/или прогрессирование гормонозависимого опухолевого процесса.

Эстрогены

Эстрогены – С18-стероиды, в основе которых лежит скелет эстрана. У человека выделяют 3 типа эстрогенов: эстрон, 17β -эстрадиол и эстриол. Образуются эндогенные эстрогены путем ферментативной реакции из андрогенов: эстрадиол – из тестостерона, а эстрон из андростендиона под воздействием ароматазы. Эстрон имеет более слабый эффект, чем эстрадиол, и после менопаузы его уровень преобладает. Взаимопревращение эстрадиола и эстрона в организме происходит с участием никотинамидаденин-динуклеотида. Основной путь их метаболизма – превращение в 16α -гидрокси-эстрадиол (эстриол), который является главным метаболитом. Распад эстрогенов происходит в печени. Они экскретируются с мочой в виде эфиров с серной или глюкуроновой кислотой, причем эстриол выделяется преимущественно в виде глюкуронида, а эстрон – в виде эфира с серной кислотой [13].

Эстрогены обладают высокой биологической активностью в концентрациях на 1–3 порядка ниже, чем у других стероидных гормонов. С помощью транспортной системы крови эстрогены доставляются к органам-мишеням (матка, влагалище, мочеиспускательный канал, молочные железы, печень, гипоталамус, гипофиз), проникают через клеточные мембраны в цитоплазму, где связываются с РЭ. Образующийся рецепторный комплекс переходит в ядро клетки и взаимодействует с эстроген-эффекторными элементами генома и специфическими внутриклеточными белками, индуцирующими синтез мРНК, белков и высвобождение цитокинов и факторов роста. Это определяет проявление биологического эф-

фекта на клетки, ткани, органы-мишени и организм в целом. Эстрогены оказывают сильное феминизирующее влияние на организм, стимулируя развитие матки, маточных труб, влагалища, стромы и протоков молочных желез, формирование вторичных половых признаков по женскому типу. Они способствуют циклическому отторжению эндометрия, которое сопровождается менструальным кровотечением. Кроме того, эстрогены оказывают прокоагулянтное действие на свертывающуюся систему крови за счет индукции синтеза в печени витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), а также снижают концентрацию антитромбина III. Эстрогены оказывают антиатеросклеротическое действие, повышают содержание липопротеинов высокой плотности, уменьшают содержание липопротеинов низкой плотности и холестерина; при этом уровень триглицеридов повышается [14].

Эстрогены модулируют чувствительность рецепторов к прогестинам и симпатическую регуляцию тонуса гладкой мускулатуры, стимулируют переход внутрисосудистой жидкости в ткани и вызывают компенсаторную задержку в организме натрия и воды. Наряду с положительными свойствами эстрогены в зависимости от концентрации могут вызывать развитие гиперплазии и кистозно-железистое перерождение эндометрия, угнетать резорбцию костной ткани, а также приводить к возникновению злокачественных новообразований (прежде всего в молочной железе) [15].

Благодаря прямому или опосредованному (своеобразный метаболический цикл) образованию свободно-радикальных катехолэстрогенов, повреждающих ДНК и способствующих возникновению мутаций в клетках молочных желез, эстрогены являются фактором стимуляции роста и пролиферации РЭ⁺-клеток [16, 17]. Это послужило основанием для выделения двух типов гормонального канцерогенеза: промоторного и генотоксического. В первом случае эстрогены в чувствительной к ним ткани просто увеличивают число неопластических клеток, возникших в результате влияния какого-то канцерогенного фактора. Во втором, – повреждая ДНК, они сами выступают в роли канцерогенов.

Антиэстрогены при РМЖ

Молочная железа является мишенью для стероидных гормонов яичников, пролактина, плацентарных гормонов и опосредованно гормонов других эндокринных желез. Аутоstimуляция роста является одним из признаков злокачественности опухолей, которые продуцируют различные факторы роста для связывания с соответствующими рецепторами. В случае РМЖ такими факторами выступают эстроген и прогестерон [18]. Пролиферация эпителия аднусов, дольковых и междольковых протоков эссенциально зависит от уровня эстрогенов, тогда как андрогены в большей степени влияют на степень выраженности фиброза [19]. Считается, что наличие более 10% РЭ и рецепторов прогестерона (РП) в опухоли является благоприятным прогностическим признаком и свидетельствует о чувствительности опухоли к гормональной терапии [20]. Отсутствие рецепторов может быть связано с тем, что клетка была лишена их изначально или утратила в процессе своего роста под влиянием различных эндогенных или экзогенных факторов [21].

Изучение уровня экспрессии РЭ является важным не только в тканях первичных опухолей, но и в метастазах, поскольку действие адъювантной гормональной терапии при РМЖ направлено на предупреждение их развития. Около 75% больных РМЖ имеют положительные РЭ и/или РП на поверхности опухолевых клеток, а взаимодействие этих рецепторов с эстрогеном стимулирует их пролиферацию и выживание [22, 23]. Последнее определило антиэстрогенную стратегию лечения путем использования ингибиторов ароматазы, сдерживающих образование эстрогенов у менопаузальных больных, а также селективных модуляторов эстрогенных рецепторов (СМЭР), блокирующих α -рецепторы эстрогенов в ткани молочной железы [24].

Ингибиторы ароматазы

У женщин в менопаузе интенсивность синтеза стероидов в яичниках снижается и эстрогены в основном продуцируются в периферических тканях (жировой, мышечной, костной, печени, надпочечниках, строме), где стероидный продукт надпочечников андростендион превращается в эстрон и далее в эстрадиол. Превращение андрогенов в эстрогены происходит под воздействием ферментного комплекса ароматазы, состоящего из гемопротеина цитохрома P450 и флавопротеина. Наряду с действием в периферических тканях ароматаза активна и в самой опухолевой ткани молочной железы, обеспечивая локальный источник эстрогенов, поэтому ингибирование ароматазы, вероятно, в большей степени может обеспечить «полную» блокаду эстрогенов, чем, например, хирургическое удаление эндокринных желез [25].

Ингибиторы ароматазы присоединяются к каталитической части, при этом подавление активности фермента агентами нестероидной структуры, например имидазолами или триазолами, взаимодействующими с цитохромной P450-частью ферментной системы, носит обратимый характер. Первым ингибитором ароматазы был аминоксантин (мамомит, ориметен), имевший серьезные побочные реакции, требующие даже назначения глюкокортикоидов. В настоящее время синтезированы и используются менее токсичные нестероидные ингибиторы ароматазы последнего поколения: анастрозол (аримидекс), ворозол, летрозол (фемара) Принципиально новым и наиболее перспективным в лечении РМЖ на сегодняшний день представляется стероидный ингибитор ароматазы экземестан (аромазин), сходный по биохимической формуле и механизму действия с андростендионом и не нуждающийся в заместительной терапии глюкокортикоидами [26–28].

Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов

Новые данные о влиянии эстрогенов на конформацию РЭ изменили представление о действии стимуляторов и блокаторов и позволили разработать принципиально новые препараты избирательного действия – СМЭР. Стимулятор связывается с единственным рецептором и во всех тканях-мишенях регулирует транскрипцию генов по одному и тому же механизму, а блокатор просто конкурирует с гормоном за рецептор. Они не являются эстрогенами, но способны взаимодействовать с РЭ и выступать в роли антиэстрогенов [29]. Применение СМЭР в клинической практике для профилактики и лечения

ряда заболеваний основано на их специфическом эстроген-агонистическом и эстроген-антагонистическом влиянии на РЭ в различных клетках. Известно, что при связывании с агонистом или антагонистом РЭ подвергается конформационным изменениям, способствующим его спонтанной димеризации и облегчающим последующее взаимодействие димера со специфическим ответным элементом для эстрогенов, локализованным в гене-мишени [30]. Эффекты СМЭР зависят от относительного уровня экспрессии кофакторов (корепрессоров и коактиваторов). Эстроген облегчает взаимодействие РЭ с белками-коактиваторами, необходимыми для запуска транскрипции генов. При связывании РЭ с антагонистом, наоборот, происходит взаимодействие рецептора с белком-корепрессором. Связывание рецептора с различными СМЭР позволяет принять РЭ-конформацию, отличающуюся от той, которая вызывается классическими агонистами или антагонистами [31].

Особое внимание заслуживают СМЭР, обладающие антиэстрогенным влиянием на молочные железы и эндометрий. В настоящее время активно исследуются клинические возможности применения СМЭР для лечения широкого спектра заболеваний, а также для контрацепции. Уникальность фармакологии СМЭР может быть объяснена тремя взаимодействующими механизмами: 1) дифференциальной экспрессией РЭ в определенных тканях-мишенях; 2) дифференциальной конформацией РЭ при связывании с лигандом; 3) дифференциальной экспрессией и связыванием корегуляторных белков с РЭ [32]. Полагают, что относительные уровни экспрессии двух изоформ РЭ α и РЭ β определяют клеточный ответ на эстрогены. СМЭР могут функционировать как полные антагонисты, действуя через РЭ β на гены, содержащие ответные элементы, но могут играть роль и частичных агонистов, действуя через РЭ α [33]. Открыто более 20 корегуляторных белков, которые связываются с РЭ и модулируют их функцию и более 70 молекул со свойствами СМЭР, относящихся к различным группам в зависимости от фармакологической структуры [34].

Препараты класса СМЭР клоמיד, тамоксифен, торемифен (фарестон), ралоксифен, дролоксифен, идоксифен, лазофоксифен, циклофилин и пр. являются по своей структуре нестероидными веществами. К стероидным СМЭР относится только фульвестрант (фазлодекс). Один из первых (1971) и наиболее часто используемый тамоксифен, производное трифенилэтилена, применяют для лечения распространенного и прогрессирующего РМЖ, а также предупреждения метастазирования. Главные продукты биотрансформации тамоксифена представлены глюкуронидом и другими конъюгатами. Более активный антиэстроген, чем сам тамоксифен, – промежуточный продукт (моногоидроксипроизводное), который образуется в результате гидроксирования ароматического кольца. Наряду с доказанным лечебным эффектом тамоксифен обладает и самым широким спектром побочных эффектов. Он может вызывать снижение уровня глюкозы и лейкоцитов в крови за счет клеток лимфоцитарного ряда, уменьшение активности щелочной фосфатазы и антитоксической функции печени. При высоких дозах вызывает холестаза и образование желчных камней, негативно влияет на костную систему, увеличивая риск развития остео-

пороза и переломов, частоту развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и тромбоэмболий легочной артерии. При многократном приеме вызывает гиперплазию лимфоидной ткани селезенки и лимфатических узлов, извращая естественную реакцию иммунной системы организма. Значительно и длительно увеличивает уровень стероидных гормонов, стимулируя рост опухолевых клеток и в 4 раза увеличивая риск развития рака печени и, главное, эндометрия.

Новые СМЭР – фитоантиэстрогены

Поиски СМЭР среди других растительных объектов привели к фитоэстрогенам (ФЭ). Среди них наиболее значимы биофлавоноиды и лигнаны, которые содержатся в различных растениях, грибах и в организме человека в чистом виде или в качестве предшественников соединений с эстрогенной активностью. ФЭ имеют общий каркас в виде 2,3-дибензил-бутана и в качестве активного метаболита – энтеролактон. Они способны связываться с РЭ, проявляя при этом эстрогенное и (или) антиэстрогенное действие в зависимости от дозы. По структуре ФЭ обладают определенным сходством с 17 β -эстрадиолом, природным лигандом РЭ α и РЭ β и имеют близкую с ним молекулярную массу. Обнаруженная способность лигнанов энтеролактона и энтеродиола активно реагировать с РЭ клеток РМЖ позволила рассматривать ФЭ в качестве соединений, обладающих способностью мимикрировать или блокировать действие эндогенных РЭ [35–37]. Таким образом, ФЭ способны модулировать специфические ответы тканей-мишеней репродуктивных органов и, следовательно, влиять на рецепцию, продукцию и метаболизм эндогенных гормонов, а также на их действие на клеточном уровне. Гормоноподобную активность ФЭ связывают и с другими механизмами, например, с образованием в печени связывающих глобулины половых стероидов, ингибированием перехода андростендиона в эстрон, а последнего в 17 β -эстрадиол, или ингибированием активности тирозин-специфической протеинкиназы, играющей важную роль в регуляции трансформации и пролиферации клеток [38–40].

В зависимости от уровня в организме эндогенных эстрогенов и метаболитических форм ФЭ могут проявлять как эстрогенное (способность выступать в качестве антагониста РЭ, предотвращающего его связывание с лигандом РЭ – 17 β -эстрадиолом), так и антиэстрогенное действие (способность выступать в качестве лиганда-агониста РЭ, связываясь с РЭ). Антиэстрогенное действие определяют несколько факторов, в том числе состояние репродуктивной системы в момент воздействия и особенности введения ФЭ (однократно, длительно). Свойства агонистов и антагонистов эндогенных стероидов эссенциально зависят от дозы (концентрации) – чем она выше, тем более выражен антиэстрогенный эффект [41].

Фитоантиэстрогены (ФАЭ) оказывают кардиопротективное действие, предотвращают развитие остеопороза и уменьшают выраженность симптомов климактерического периода и одновременно риск развития гормонозависимых опухолей. Причиной этого является преимущественное связывание ФАЭ с РЭ β , чаще встречающимися в костях, мозге, эндотелии сосудов, мочевом пузыре, в то время как связывание с РЭ α , преобладающими в органах репро-

дуктивной системы, в 1000–10 000 раз слабее, чем эстрадиола. ФАЭ не образуют полноценный комплекс с РЭ α , а только блокируют их, мешая связываться с эндогенными эстрогенами, а на те органы, где преобладают РЭ β , ФЭ оказывают эстрогенное действие [42].

ФАЭ не ограничивают свой эффект РЭ и ферментами стероидогенеза. У многих из них обнаружен цитостатический эффект по отношению к гормононезависимым видам рака (молочной и предстательной желез) и к опухолям, изначально не относящимся к репродуктивной сфере: раку легкого, толстой кишки, щитовидной железы, кожи и др. На клеточном уровне показана индукция апоптоза по следующим механизмам [43, 44]:

- подавление экспрессии генов, отвечающих за синтез белков Bcl-2, и возрастание коэффициента Вах/Bcl-2;
- усиление конформационных изменений Вах с последующей транслокацией его из цитозоля в митохондрии, уменьшением мембранного потенциала и высвобождением цитохрома С в цитозоле с активацией каспаз 9 и 3;
- подавление экспрессии гена, отвечающего за синтез белка IAPs (inhibitor of apoptosis proteins);
- фосфорилирование митогенактивированной протеинкиназы МАРК, возрастание внутриклеточного Ca⁺⁺ с активацией образования активных форм кислорода;
- образование ДНК-комплексов с топоизомеразой I и топоизомеразой II;
- усиление проапоптотического действия цитостатиков (апигенин + 5ФУ);
- блокирование митотического цикла опухолевых клеток в S- и G2/M-фазах;

Кроме того, ФАЭ свойственны антиоксидантная, антигипоксантная, противовоспалительная, иммуномодулирующая и вазоактивная активность, а также снижение уровней остеопороза, плазменного холестерина и липопротеинов низкой плотности [45–53].

Лигнаны

Фармакологическое значение среди ФАЭ имеют лигнаны (1936) – дифенольные соединения растительного происхождения, состоящие из двух пропилбензольных (С3–С6) структурных фрагментов, соединенных между собой атомами С8 и С8' [54]. Лигнаны образуются из фенилаланина путем димеризации замещенного коричневого спирта (так называемые монолигнолы) до производного дибензилбутана. Реакция катализируется окислительными ферментами и регулируется специальными белками. Структурное разнообразие лигнанов обусловлено наличием присутствующих в бензольных кольцах различных функциональных заместителей при ароматических и алифатических атомах углерода, характером связи между ними, а также степенью насыщенности ядер и их боковых цепей (в частности, связи С8 и С8') и степенью окисленности С-атомов. Наиболее часто в составе ароматических колец имеются спиртовые, альдегидные, кислотные, гидроксильные (-ОН), метоксильные (-ОСН₃) группы, а дегидрируясь, последние могут давать метилendioксигруппы (О-СН₂). В некоторых случаях при окислении углеродный скелет (С3) может быть модифицирован циклизацией с образованием оксидных (тетрагидрофуран,

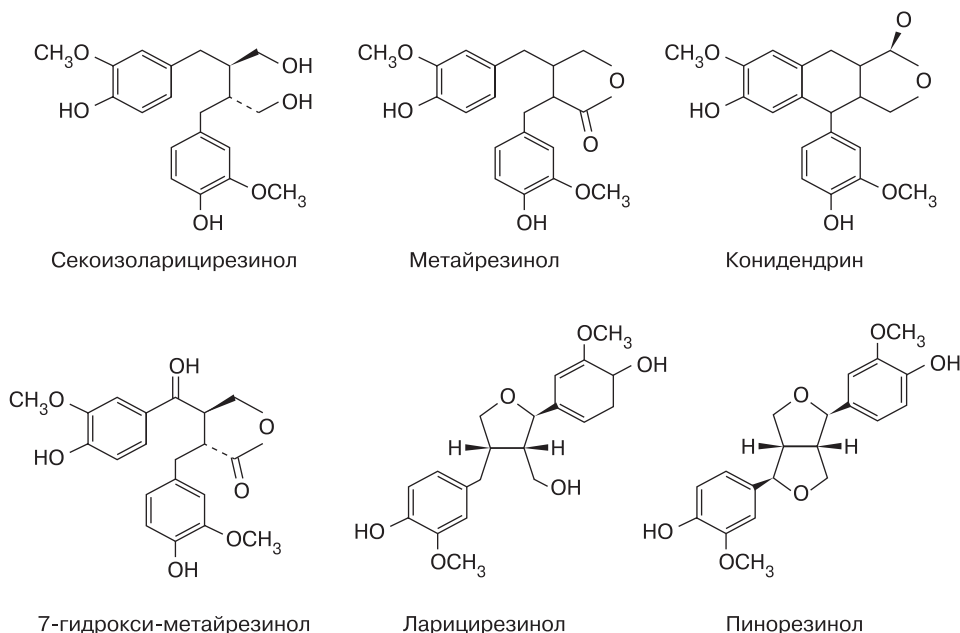


Рис. 1. Лигнаны.

тетрагидрофуруфан) или лактоновых циклов [55]. Среди лигнанов хорошо известны слабые эстрогены: секоизоларицирезинол, 7-гидрокси-метайрезинол, метайрезинол, пинорезинол, конидендрин, ларицирезинол и др. В настоящее время известно более 200 представителей этой группы [56] (рис. 1).

Классификация лигнанов основана на строении углеродного скелета. В настоящее время практическое применение имеют производные дибензилбутана (кислота гваяретовая и кубебин), дибензодиклооктадиена (схизандрин), дибензилбутиролактона (арктиин), 2,6-дифенилтетрагидрофуруфана (сирингарезинол, его гликозид элеутерозид Е, сезамин), 1-фенилтетрагидронафталин-2,3-бутиролактона и флаволигнаны, имеющие более сложную структуру (С6-С3-С6-С3-С6) и сочетающие в себе свойства флавоноидов и лигнанов (силибин, силидианин и силихристин) [57].

В качестве СМЭР в настоящее время рассматривается секоизоларицирезинол (СЕКО), который прошел доклиническое изучение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и подготовлен для клинического изучения при раке молочной железы в качестве нового СМЭР – функционального аналога тамоксифена [58–62].

Секоизоларицирезинол

СЕКО содержится в достаточных для лекарственного средства количествах в сучковых зонах лиственницы и пихты. Впервые в РФ СЕКО был выделен в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по оригинальному методу [63]. По структуре СЕКО представляет собой дифенольное соединение, в качестве заместителей при ароматических и алифатических атомах углерода выступают ОН- и ОСН₃-группы (рис. 2).

Известно, что СЕКО нерастворим в воде и при пероральном введении про-

являет антиоксидантные, антитромбоцитарные и эндотелийпротекторные свойства, связанные со снижением вязкости крови, а также антиэстрогенные свойства, связанные со способностью блокировать.

Изучение, проведенное нами на РЭ⁺-моделях РМЖ, показали, что СЕКО при пероральном применении в широком диапазоне доз значимо и воспроизводимо ингибирует рост опухоли и может рассматриваться как фитоантиэстроген со свойствами СМЭР [58, 61]. С помощью эпителиального маркера эстрогеназа СК19⁺ показано отсутствие проэстрогенного действия СЕКО в эффективных дозах [64–66].

Заключение

В обзоре проанализирована информация о свойствах различных антиэстрогенных лекарственных средств различного механизма действия в свете современных представлений об эндокринотерапии эстроген-позитивного рака молочной железы (РМЖ/РЭ⁺). Приведены отдельные препараты для антиэстрогенной терапии РМЖ: ингибиторы ароматазы и селективные модификаторы биологических реакций (СМЭР) и пути их антипролиферативного действия. Описаны значимые лечебные и побочные эффекты, а также возможность сочетания разных антиэстрогенов. Особый упор сделан на отечественные

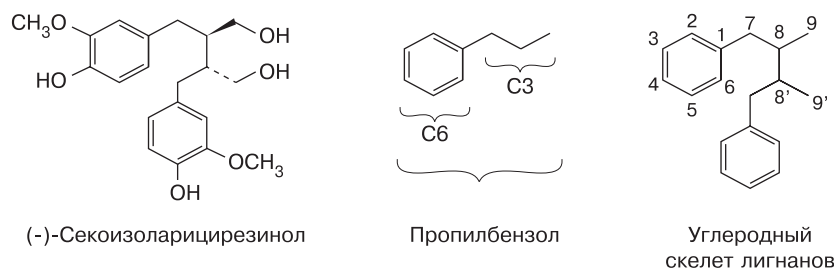


Рис. 2. Секоизоларицирезинол.

растительные эстрогены/антиэстрогены, отличающиеся отсутствием характерной для известных СМЭР токсичности. Даны структура и свойства перспективного фитоантиэстрогена секоизолярицирезинола (СЕКО), показавшего значимое антипролиферативное действие на моделях эстроген-позитивного РМЖ при отсутствии проэстрогенной активности *in vivo*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин А. М. *Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли*. М.–Тверь: ООО «Издательство Триада»; 2005.
2. Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet*. 1896; 2: 104–7.
3. Boyd S. On oophorectomy in cancer in the breast. *Br. Med. J.* 1900; 1 (2): 1161–7.
4. Fracchia A.A., Farrow J.H., DePalo A.J. et al. Castration for primary inoperable or recurrent breast carcinoma. *Surg. Gynec. Obstetr.* 1969; 129: 1226–34.
5. Корневский Л.И., Ищенко М.П. Клиническая онкология. Киев; 1965; Вып. 1: 104–10.
6. Featherstone C., Harnet A.N. Ultrasound localization of the ovaries for radiation – induced of ovarian ablation. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 1999; 11 (6): 393–7.
7. Моисеенко В.М., Семиглазов В.В., Тюляндин С.А. *Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы*. СПб.: Грифон; 1997.
8. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Иванов В.Г. и др. Гормонотерапия операбельного рака молочной железы. *Медицинский академический журнал*. 2003; 3 (3): 79–87.
9. Yip C. H., Smith R. A., Anderson B. O. et al. Guideline implementation for breast healthcare in low- and middle-income countries: early detection resource allocation. *Cancer*. 2008; 113 (8): 2244–56.
10. Ulrich P. Testosterone (hormone male) etson role possitible la traitement de certain cancer du sein. *Acta Int. Cancer*. 1939; 4: 347.
11. Haddow A., Watkinson J.M., Paterson E. Influence of synthetic oestrogens upon advanced malignant disease. *Br. Med. J.* 1944; 2: 393–8.
12. Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний*. 4-е изд. М.: Практическая медицина; 2015.
13. Майоров М.В. Эстрогены – старые приятели и новые знакомые. *Провизор*. 2005; (5): 27–30.
14. Abplanalp W., Scheiber M.D., Moon K., Kessel B., Liu J.H., Subbiah M.T. Evidence for the role of high density lipoproteins in mediating the antioxidant effect of estrogens. *Eur. J. Endocrinol.* 2000; 142 (1): 79–83.
15. Yue W., Santen R., Wang J.-P. et al. Genotoxic metabolites of estradiol in breast: potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2003; 86 (3–5): 477–86.
16. Preston-Martin S., Pike M.C., Ross R.K. et al. Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res.* 1990; 50 (23): 7415–21.
17. Fishman J. Aromatic hydroxylation of estrogens. *Annu. Rev. Physiol.* 1983; 45 (1): 61–72.
18. *Онкогинекология* / Под ред. З.Ш. Гилязутдиновой, М.К. Михайлова. М.: МЕДпресс; 2000.
19. Заридзе Д.Г. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2002; 48 (4–5): 489–94.
20. Wilcken N., Hornbuckle J., Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 83 (8): 411–7.
21. Brankovic-Magic M, Jankovich R, Neskovich-Konstantinovich Z et al. Progesterone receptor status of breast cancer metastases. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2002; 128: 55–60.
22. McGuire W.L., Carbone P.P., Volmer E.P. et al. *Estrogen Receptors in Human Breast Cancer*. New York: Raven Press; 1975.
23. Jonat W., Zoladex T.M. CMF as adjuvant therapy in pre-/perimenopausal node-positive breast cancer: first efficacy results from ZEBRA Study. *Eur. J. Cancer*. 2000; 36 (5): 67–132.
24. Fournier D., Poirier D. Estradiol dimers as a new class of steroid sulfatase reversible inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009; 19 (3): 693–6.
25. Buzdar A.U. Role of aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 1999; 6: 219–25.
26. Poirier D. New cancer drugs targeting the biosynthesis of estrogens and androgens. *Drug Dev. Res.* 2008; 69 (6): 304–18.
27. Nabholz J., Buzdar A., Pollak M. et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18 (8): 3758–67.
28. Dixon J.M. Exemestane and aromatase inhibitors in the management of advanced breast cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 2004; 5: 307–16.
29. Сметник В.П. *Медицина климактерия*. М.: Литтерра; 2006: 166–73.
30. McDonnell D.P. The molecular pharmacology of SERMs. *Trends Endocrinol. Metab.* 1999; 10: 301–11.
31. Jordan V.C. Selective estrogen receptor modulation: a personal perspective. *Cancer Res.* 2001; 61: 5683–7.
32. Riggs B.L., Hartmann L.C. Selective estrogen-receptor modulators – mechanisms of action and application to clinical practice. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 618–29.
33. Hall J.M., McDonnell D.P. The estrogen receptor β -isoform (ER β) of the human estrogen receptor modulates ER α transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology*. 1999; 140: 5566–78.
34. Bryant H. Selective estrogen receptor modulators. *Rev. Endocr. Metab. Dis.* 2002; 3: 231–41.
35. Stich S.R., Toumba J.K., Groen M.B. et al. Excretion, isolation and structure of a phenolic constituent of female urine. *Nature*. 1980; 287: 738–40.
36. Adlercreutz H., Mousavi Y., Clark J., Höckersted K. et al. Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro and in vivo studies. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1992; 41: 331–7.
37. Martin P.M., Horwitz K.B., Rujan D.S., McGuire W.L. Phytoestrogen interaction with estrogen receptors in human breast cancer cells. *Endocrinology*. 1978; 103 (5): 1860–7.
38. Aldercreutz H., Markkanen H., Watanabe S. Plasma concentration of phytoestrogens in Japanese men. *Lancet*. 1993; 342: 1209–10.
39. Henderson B.E., Ross R., Bernstein L. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal foundation award lecture. *Cancer Res.* 1988; 48: 246–53.
40. Shutt D.A., Cox R.L. Steroid and phytoestrogen binding to sheep uterine receptors in vitro. *J. Endocrinol.* 1972; 52: 299–310.
41. Kitts W.D., Newsome F.E., Runeckles V.C. The tstrogenic and antiestrogenic effects of coumestrol and zeranol on the immature rat uterus. *Can. J. Anim. Sci.* 1983; 63: 823–4.
42. Koehler K.F. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta. *Endocrinology*. 2005; 26 (3): 465–78.
43. Magee P., Rowland I. Phytoestrogens, their mechanism of action: current evidence for a role in breast and prostate cancer. *Br. J. Nutr.* 2004; 9 (4): 513–31.
44. Danbara N., Yuri T., Tsujita-Kyutoku M., Tsukamoto R., Uehara N., Tsubura A. Enterolactone induces apoptosis and inhibits growth of human colon cancer cells both in vitro and in vivo. *Anticancer Res.* 2005; 25 (3B): 2269–76.
45. Mitchell J.H., Collins A.K. Effects of soy milk supplement on plasma cholesterol levels and oxidative DNA damage in men – a pilot study. *Eur. J. Nutr.* 1999; 38: 143–8.
46. Milligan J. H., Phillips B., Soulsby M. et al. Effects of dietary soy protein on stress induced brain lipid peroxidation. *FASEB J.* 2002; 16: Abstr. 1.379.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

47. Piontek M., Hangels K.J., Porschen R., Strohmeyer G. Anti-proliferative effect of tyrosine kinase inhibitors in epidermal growth factor-stimulated growth of human gastric cancer cells. *Anticancer Res.* 1993; 13: 2119–23.

48. Boutin J.A. Tyrosine protein kinase inhibition and cancer (Mini-review). *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1994; 26: 1203–26.

49. Linford N.J., Dorsa D.M. 17-beta-Estradiol and the phytoestrogen genistein attenuate neuronal apoptosis induced by the endoplasmic reticulum calcium-ATPase inhibitor thapsigargin. *Steroids.* 2002; 67: 1029–40.

50. Park D., Huang T., Frishman W.H. Phytoestrogens as cardioprotective agents. *Cardiol. Rev.* 2005; 13: 13–7.

51. Ravindranath M.H., Muthugounder S., Presser N., Viswanathan S. Anticancer therapeutic potential of soy isoflavone, genistein. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2004; 546: 121–65.

52. Корман Д.Б. *Эндокринная терапия злокачественных опухолей.* М.: Практическая медицина; 2010.

53. Badger T.M., Gilchrist J.M., Pivik R.T., Andres A., Shankar K., Chen J.R., Ronis M.J. The health implications of soy infant formula. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89 (1668S–1672S40): 41.

54. Moss G.P. Nomenclature of lignans and neolignans (IUPAC Recommendations 2000). *Pure Appl. Chem.* 2000; 72-P: 1493–523.

55. Ayres D.C., Loike J.D. Lignans: chemical, biological and clinical properties. In: *Chemistry & Pharmacology of Natural Products.* Cambridge University Press; 1990.

56. Heinonen S., Nurmi T., Liukkonen K., Poutanen K., Wahala K., Deyama T. et al. In vitro metabolism of plant lignans: new precursors of mammalian lignans enterolactone and enterodiol. *J. Agric. Food Chem.* 2001; 49 (7): 3178–86.

57. Haworth R.D. Constituents of natural phenolic resins. *Nature.* 1941; 147: 225–57.

58. Борисова Ю.А., Смирнова Г.Б., Калишьян М.С., Райхлин Н.Т., Трещалина Е.М., Шпрах З.С. Результаты скрининга фитоантиэстрогена секоизоларицирезинола на эстрогензависимой аденокарциноме молочной железы Ca755. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2014; 25 (1–2): 26–30.

59. Борисова Ю.А., Смирнова Г.Б., Калишьян М.С., Райхлин Н.Т., Трещалина Е.М., Шпрах З.С. Результаты доклинического изучения нового фитоантиэстрогена секоизоларицирезинола на опухолевых моделях in vivo. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2014; 25 (3–4): 43–6.

60. Борисова Ю.А., Шпрах З.С., Смирнова Г.Б., Орлова О.Л., Полозкова А.П., Оборотова Н.А., Трещалина Е.М. Разработка пероральной лекарственной формы секоизоларицирезинола под контролем эффективности. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2014; 25 (3–4): 51–4.

61. Борисова Ю.А., Смирнова Г.Б., Андропова Н.В., Шпрах З.С., Калишьян М.С., Полозкова А.П., Трещалина Е.М. Результаты доклинического изучения секоизоларицирезинола на подкожных ксенографтах рака молочной железы человека. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2015; 26 (дополн.): 47–52.

62. Borisova Yu., Smirnova G., Sedakova L., Treshchalina E., Shprakh Z. Preclinical results of the new phito-antiestrogen sekoisolaricresinol treatment of estrogen-dependent murine tumor. In: *25th International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT).* Paris; 2014: 377–8.

63. Нифантьев Н.Э., Яшунский Д.В., Меньшов В.М., Цветков Ю.Е., Цветков Д.Е. Способ выделения секоизоларицирезинола и дигидрохверцетина из древесины. Патент РФ № 2359666, 2009.

64. Шубина И.Ж., Борисова Ю.А., Смирнова Г.Б., Киселевский М.В., Трещалина Е.М., Шпрах З.С. Диссеминация клеток аденокарциномы молочной железы Ca755 в костный мозг мышей на фоне селективных модификаторов эстрогенных рецепторов (СМЭР). *Российский биотерапевтический журнал.* 2015; (1): 146–7.

65. Shubina I.Zh., Borisova Yu.A., Smirnova G.B., Kiselevskiy M.V., Treshchalina E.M. Evaluation of CK 19+ disseminated tumor cells in murine bone marrow after antiestrogen therapy. *Hematopoies. Immunol.* 2014; 1–2: 103.

66. Борисова Ю.А., Шубина И.Ж., Смирнова Г.Б., Киселевский

М.В., Трещалина Е.М. Экспериментальная оценка проэстрогенного действия секоизоларицирезинола в сравнении с тамоксифеном по экспрессии цитокератинов СК19+ в эпителиальных клетках мышей in vivo. *Российский биотерапевтический журнал.* 2014; (1): 68.

REFERENCES

1. Garin A.M. *Endocrine Therapy, and Hormone-dependent Tumors.* Moscow–Tver’: OOO «Izdatel’stvo Triada»; 2005. (in Russian)

2. Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet.* 1896; 2: 104–7.

3. Boyd S. On oophorectomy in cancer in the breast. *Br. Med. J.* 1900; 1 (2): 1161–7.

4. Fracchia A.A., Farrow J.H., DePalo A.J. et al. Castration for primary inoperable or recurrent breast carcinoma. *Surg. Gynec. Obstetr.* 1969; 129: 1226–34.

5. Korenevskiy L.I., Ishchenko M.P. *Clinical Oncology.* Kiev; 1965; Part 1: 104–10. (in Russian)

6. Featherstone C., Harnet A.N. Ultrasound localization of the ovaries for radiation – induced of ovarian ablation. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.).* 1999; 11 (6): 393–7.

7. Moiseenko V.M., Semiglazov V.V., Tyulyandin S.A. *Current Drug Treatment of Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer.* St. Petersburg: Grifon; 1997. (in Russian)

8. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Ivanov V.G. et al. Hormone operable breast cancer. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal.* 2003; 3 (3): 79–87. (in Russian)

9. Yip C. H., Smith R. A., Anderson B. O. et al. Guideline implementation for breast healthcare in low- and middle-income countries: early detection resource allocation. *Cancer.* 2008; 113 (8): 2244–56.

10. Ulrich P. Testosterone (hormone male) etson role possible la traitement de certain cancer du sein. *Acta Int. Cancer.* 1939; 4: 347.

11. Haddow A., Watkinson J.M., Paterson E. Influence of synthetic oestrogens upon advanced malignant disease. *Br. Med. J.* 1944; 2: 393–8.

12. Perevodchikova N.I., Gorbunova V.A. *Guidelines for Chemotherapy of Tumor Diseases.* 4-nd Ed. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2015. (in Russian)

13. Mayorov M.V. Estrogens – old friends and new acquaintances. *Provizor.* 2005; (5): 27–30. (in Russian)

14. Abplanalp W., Scheiber M.D., Moon K., Kessel B., Liu J.H., Subbiah M.T. Evidence for the role of high density lipoproteins in mediating the antioxidant effect of estrogens. *Eur. J. Endocrinol.* 2000; 142 (1): 79–83.

15. Yue W., Santen R., Wang J.-P. et al. Genotoxic metabolites of estradiol in breast: potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2003; 86 (3–5): 477–86.

16. Preston-Martin S., Pike M.C., Ross R.K. et al. Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res.* 1990; 50 (23): 7415–21.

17. Fishman J. Aromatic hydroxylation of estrogens. *Annu. Rev. Physiol.* 1983; 45 (1): 61–72.

18. *Oncogynecology.* Eds Z.Sh. Gilyazutdinova, M.K. Mikhaylov. Moscow: MEDpress; 2000. (in Russian)

19. Zaridze D.G. Epidemiology and Screening for breast cancer. *Voprosy onkologii.* 2002; 48 (4–5): 489–94. (in Russian)

20. Wilcken N., Hornbuckle J., Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 83 (8): 411–7.

21. Brankovic-Magic M, Jankovich R, Neskovich-Konstantinovich Z et al. Progesterone receptor status of breast cancer metastases. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2002; 128: 55–60.

22. McGuire W.L., Carbone P.P., Volmer E.P. et al. *Estrogen Receptors in Human Breast Cancer.* New York: Raven Press; 1975.

23. Jonat W., Zoladex T.M. CMF as adjuvant therapy in pre-/peri-

- menopausal node-positive breast cancer: first efficacy results from ZEBRA Study. *Eur. J. Cancer*. 2000; 36 (5): 67–132.
24. Fournier D., Poirier D. Estradiol dimers as a new class of steroid sulfatase reversible inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009; 19 (3): 693–6.
25. Buzdar A.U. Role of aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 1999; 6: 219–25.
26. Poirier D. New cancer drugs targeting the biosynthesis of estrogens and androgens. *Drug Dev. Res.* 2008; 69 (6): 304–18.
27. Nabholz J., Buzdar A., Pollak M. et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18 (8): 3758–67.
28. Dixon J.M. Exemestane and aromatase inhibitors in the management of advanced breast cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 2004; 5: 307–16.
29. Smetnik V.P. *Medical Menopause*. Moscow: Litterra; 2006: 166–73. (in Russian)
30. McDonnell D.P. The molecular pharmacology of SERMs. *Trends Endocrinol. Metab.* 1999; 10: 301–11.
31. Jordan V.C. Selective estrogen receptor modulation: a personal perspective. *Cancer Res.* 2001; 61: 5683–7.
32. Riggs B.L., Hartmann L.C. Selective estrogen-receptor modulators – mechanisms of action and application to clinical practice. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 618–29.
33. Hall J.M., McDonnell D.P. The estrogen receptor β -isoform (ER β) of the human estrogen receptor modulates ER α transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology*. 1999; 140: 5566–78.
34. Bryant H. Selective estrogen receptor modulators. *Rev. Endocr. Metab. Dis.* 2002; 3: 231–41.
35. Stich S.R., Toumba J.K., Groen M.B. et al. Excretion, isolation and structure of a phenolic constituent of female urine. *Nature*. 1980; 287: 738–40.
36. Adlercreutz H., Mousavi Y., Clark J., Höckersted K. et al. Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro and in vivo studies. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1992; 41: 331–7.
37. Martin P.M., Horwitz K.B., Rujan D.S., McGuire W.L. Phytoestrogen interaction with estrogen receptors in human breast cancer cells. *Endocrinology*. 1978; 103 (5): 1860–7.
38. Aldercreutz H., Markkanen H., Watanabe S. Plasma concentration of phytoestrogens in Japanese men. *Lancet*. 1993; 342: 1209–10.
39. Henderson B.E., Ross R., Bernstein L. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal foundation award lecture. *Cancer Res.* 1988; 48: 246–53.
40. Shutt D.A., Cox R.L. Steroid and phytoestrogen binding to sheep uterine receptors in vitro. *J. Endocrinol.* 1972; 52: 299–310.
41. Kitts W.D., Newsome F.E., Runeckles V.C. The estrogenic and antiestrogenic effects of coumestrol and zeranol on the immature rat uterus. *Can. J. Anim. Sci.* 1983; 63: 823–4.
42. Koehler K.F. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta. *Endocrinology*. 2005; 26 (3): 465–78.
43. Magee P., Rowland I. Phytoestrogens, their mechanism of action: current evidence for a role in breast and prostate cancer. *Br. J. Nutr.* 2004; 9 (4): 513–31.
44. Danbara N., Yuri T., Tsujita-Kyutoku M., Tsukamoto R., Uehara N., Tsubura A. Enterolactone induces apoptosis and inhibits growth of human colon cancer cells both in vitro and in vivo. *Anticancer Res.* 2005; 25 (3B): 2269–76.
45. Mitchell J.H., Collins A.K. Effects of soy milk supplement on plasma cholesterol levels and oxidative DNA damage in men – a pilot study. *Eur. J. Nutr.* 1999; 38: 143–8.
46. Milligan J. H., Phillips B., Soulsby M. et al. Effects of dietary soy protein on stress induced brain lipid peroxidation. *FASEB J.* 2002; 16: Abstr. 1.379.
47. Piontek M., Hangels K.J., Porschen R., Strohmeyer G. Anti-proliferative effect of tyrosine kinase inhibitors in epidermal growth factor-stimulated growth of human gastric cancer cells. *Anticancer Res.* 1993; 13: 2119–23.
48. Boutin J.A. Tyrosine protein kinase inhibition and cancer (Mini-review). *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1994; 26: 1203–26.
49. Linford N.J., Dorsa D.M. 17-beta-Estradiol and the phytoestrogen genistein attenuate neuronal apoptosis induced by the endoplasmic reticulum calcium-ATPase inhibitor thapsigargin. *Steroids*. 2002; 67: 1029–40.
50. Park D., Huang T., Frishman W.H. Phytoestrogens as cardioprotective agents. *Cardiol. Rev.* 2005; 13: 13–7.
51. Ravindranath M.H., Muthugounder S., Presser N., Viswanathan S. Anticancer therapeutic potential of soy isoflavone, genistein. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2004; 546: 121–65.
52. Korman D.B. *Endocrine Therapy of Malignant Tumors*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2010. (in Russian)
53. Badger T.M., Gilchrist J.M., Pivik R.T., Andres A., Shankar K., Chen J.R., Ronis M.J. The health implications of soy infant formula. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89 (1668S–1672S40): 41.
54. Moss G.P. Nomenclature of lignans and neolignans (IUPAC Recommendations 2000). *Pure Appl. Chem.* 2000; 72-P: 1493–523.
55. Ayres D.C., Loike J.D. Lignans: chemical, biological and clinical properties. In: *Chemistry & Pharmacology of Natural Products*. Cambridge University Press; 1990.
56. Heinonen S., Nurmi T., Liukkonen K., Poutanen K., Wahala K., Deyama T. et al. In vitro metabolism of plant lignans: new precursors of mammalian lignans enterolactone and enterodiol. *J. Agric. Food Chem.* 2001; 49 (7): 3178–86.
57. Haworth R.D. Constituents of natural phenolic resins. *Nature*. 1941; 147: 225–57.
58. Borisova Yu.A., Smirnova G.B., Kalish'yan M.C., Raykhlin N.T., Treshchalina E.M., Shprakh Z.S. The results of phyto-antiestrogen sekoisolariciresinol screening in estrogen-dependent murine mammary adenocarcinoma. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN.* 2014; 25 (1–2): 26–30. (in Russian)
59. Borisova Yu.A., Smirnova G.B., Kalish'yan M.S., Raykhlin N.T., Treshchalina E.M., Shprakh Z.S. The results of preclinical investigation of a new phyto-antiestrogen sekoisolariciresinol on the tumor models in vivo. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN.* 2014; 25 (3–4): 43–6. (in Russian)
60. Borisova Yu.A., Shprakh Z.S., Smirnova G.B., Orlova O.L., Polozkova A.P., Oborotova N.A., Treshchalina E.M. Development of secoisolariciresinol per oral drug form under efficacy control. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN.* 2014; 25 (3–4): 51–4. (in Russian)
61. Borisova Yu.A., Smirnova G.B., Andronova N.V., Kalish'yan M.S., Treshchalina E.M., Shprakh Z.S. The results of preclinical study secoisolariciresinol on subcutaneous human breast cancer xenografts. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN.* 2015; 26 (dopoln.): 47–52. (in Russian)
62. Borisova Yu., Smirnova G., Sedakova L., Treshchalina E., Shprakh Z. Preclinical results of the new phyto-antiestrogen sekoisolariciresinol treatment of estrogen-dependent murine tumor. In: *25th International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT)*. Paris; 2014: 377–8.
63. Nifant'ev N.E., Yashunskiy D.V., Men'shov V.M., Tsvetkov Yu.E., Tsvetkov D.E. *A Method for Isolating Secoisolariciresinol and Dihydroquercetin from the Wood*. Patent RF № 2359666, 2009. (in Russian)
64. Shubina I.Zh., Borisova Yu.A., Smirnova G.B., Kiselevskiy M.V., Treshchalina E.M., Shprakh Z.S. Dissemination breast adenocarcinoma cell Ca 755 into the bone marrow of mice on the background of selective estrogen receptor modifiers (SERMs). *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal.* 2015; (1): 146–7. (in Russian)
65. Shubina I.Zh., Borisova Yu.A., Smirnova G.B., Kiselevskiy M.V., Treshchalina E.M. Evaluation of CK 19+ disseminated tumor cells in murine bone marrow after antiestrogen therapy. *Hematopoies. Immunol.* 2014; 1–2: 103.
66. Borisova Yu.A., Shubina I.Zh., Smirnova G.B., Kiselevskiy M.V., Treshchalina E.M. Experimental evaluation proestrogeno action secoisolariciresinol in comparison with tamoxifen for the expression of cytokeratin CK19+ epithelial cells of mice in vivo. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal.* 2014; (1): 68. (in Russian)