

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2023 • том 17 • № 5

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2023 Vol. 17 No 5

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; факс: +7 (495) 649-54-96; e-mail: info@gynecology.ru.



Хемотранскриптомный анализ эффектов молекулы 7-гидроксиматаирезинола на опухолевые клетки молочной железы человека линии MCF7

И.Ю. Торшин¹, А.Н. Рубашкина², О.А. Громова¹

¹ФГУ «Федеральный исследовательский центр "Информатика и управление"
Российской академии наук»; Россия, 119333 Москва, ул. Вавилова, д. 44;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 153012 Иваново, Шереметевский проспект, д. 8

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

Резюме

Введение. Установление эффектов воздействия онкопротекторных средств на транскриптом – важная процедура фармакологии, необходимая для комплексной оценки желательных и нежелательных свойств препаратов-кандидатов.

Цель: оценка транскриптомных эффектов лигнана 7-гидроксиматаирезинола (7ГМР) по отношению к клеткам опухоли молочной железы.

Материалы и методы. Хемотранскриптомный анализ 7ГМР проведен для клеток линии MCF7 (опухолевые клетки рака молочной железы) в условиях инкубации с клетками в течение 24 ч. В базе данных GEO (англ. Gene Expression Omnibus) находятся выборки данных транскриптомных исследований, и на основании алгоритмов комбинаторного анализа хемографов моделируется дозозависимое воздействие молекулы на экспрессию генов. В результате формируются списки генов с изменённой экспрессией, которые анализируются методом функционального связывания с использованием международной номенклатуры Gene Ontology (GO) по биологическим ролям генов/белков.

Результаты. Установлены дозозависимые эффекты воздействия 7ГМР на транскрипцию генов (изменение транскрипции на 5 % или более на 1 мкмоль 7ГМР) для 3468 из 12700 исследованных генов: 7ГМР достоверно снижал экспрессию генов, вовлечённых в поддержание пролиферации клеток (401 гена, в том числе генов, участвующих в поддержании теломера), синтез белка (194 генов) и протеасомную деградацию белков (70 генов), энергетический метаболизм опухолевых клеток (91 гена) и хроническое воспаление (148 генов). Уменьшение экспрессии этих групп генов тормозит процессы пролиферации и жизнедеятельности, одновременно защищая организм от избыточного воспаления. 7ГМР способствовал преимущественному повышению транскрипции групп генов, вовлечённых в онкопротекторное действие (более 100 генов), в том числе генов, участвующих в поддержании онкопротекторного иммунитета, а также генов, опосредующих онкопротекторные свойства витамина D, ретиноидов и витамина C.

Заключение. Выявленные изменения в транскрипции генов усиливают воздействие 7ГМР на белки протеома и указывают на перспективы использования 7ГМР для эффективной и безопасной профилактики и терапии узловых мастопатий и рака молочной железы.

Ключевые слова: хемотранскриптомика, 7-гидроксиматаирезинол, 7ГМР, интеллектуальный анализ данных, молекулярная фармакология

Для цитирования: Торшин И.Ю., Рубашкина А.Н., Громова О.А. Хемотранскриптомный анализ эффектов молекулы 7-гидроксиматаирезинола на опухолевые клетки молочной железы человека линии MCF7. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(5):584–596. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.409>.

Chemotranscriptomic analysis of 7-hydroxymatairesinol-related effects on MCF7 human breast tumor cells

Ivan Yu. Torshin¹, Anna N. Rubashkina², Olga A. Gromova¹

¹Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences; 44 Vavilova Str., Moscow 119333, Russia;

²Ivanovo State Medical Academy, Health Ministry of Russian Federation; 8 Sheremetevsky Prospect, Ivanovo 153012, Russia

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

Abstract

Introduction. Establishing the effects of anticancer drugs on the transcriptome is an important procedure in postgenomic pharmacology necessary to comprehensively assess the desired and undesirable effects of candidate drugs.

Aim: to assess the effects of lignan 7-hydroxymatairesinol (7HMR) on breast tumor cells.

Materials and Methods. Chemotranscriptome profiling was carried out in MCF7 cells (breast cancer cell line) after 24-hour incubation with 7HMR. The GEO (Gene Expression Omnibus) database contains samples of data from transcriptomic studies allowing to model dose-dependent compound-related effects on gene expression based on the chemograph-derived combinatorial analysis algorithms. As a result, a panel of genes with altered expression are generated, which are analyzed by the functional linkage method using the international nomenclature of Gene Ontology (GO) linked to biological roles of genes/proteins.

Results. Dose-dependent effects of 7HMR on gene transcription (change in transcription by 5 % or more per 1 μ mol 7HMR) were established for 3,468 out of 12,700 genes studied. 7HMR significantly reduced the expression of genes involved in maintaining cell proliferation (401 genes including those involved in telomere maintenance), protein synthesis (194 genes) and proteasomal protein degradation (70 genes), energy metabolism in tumor cells (91 genes) and chronic inflammation (148 genes). A decline in the expression of such gene groups retards the processes of proliferation and vital activity along with protecting host body from excessive inflammation. 7HMR contributed to a predominant increase in the transcription of gene groups involved in antitumor activity (more than 100 genes), including the genes involved in maintaining antitumor immunity as well as those mediating the antitumor effects of vitamin D, retinoids, and vitamin C.

Conclusion. The revealed changes in gene transcription enhance 7HMR-related effects on proteome proteins and suggest the prospects for using 7HMR for effective and safe prevention and treatment of nodular mastopathy and breast cancer.

Keywords: chemotranscriptomics, 7-hydroxymatairesinol, 7HMR, data mining, molecular pharmacology

For citation: Torshin I.Yu., Rubashkina A.N., Gromova O.A. Chemotranscriptomic analysis of 7-hydroxymatairesinol-related effects on MCF7 human breast tumor cells. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(5):584–596. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.409>.

Введение / Introduction

Лигнан 7-гидроксиматаирезинол (7ГМР), выделенный из стандартизированных экстрактов хвойных деревьев (ель, пихта белая, сосна и др.), характеризуется хорошей биоусвояемостью и безопасностью. 7ГМР оказывает мультитаргетное воздействие на систему иммунитета, способствуя контролю воспаления через сигнальные каскады TNF- α /NF- κ B (фактор некроза опухоли альфа/ядерный фактор каппа В; англ. tumor necrosis factor alpha/nuclear factor kappa B), модуляцию метаболизма лейкотриенов и простагландин [1, 2]. Онкопротекторные свойства 7ГМР активно изучаются [1]. В эксперименте 7ГМР (120 мг/кг/сут) ингибирует рост карциномы Эрлиха, причём даже на фоне стимулирования пролиферативных процессов эстрогенами [3]. Хемореактомный анализ 7ГМР позволил предположить, что онкопротекторные свойства молекулы связаны с ингибированием гемоксиге-

назы, циклинзависимых киназ и ряда ростовых факторов [2].

Современный подход к изучению фармакологического действия лекарственных средств предполагает постгеномную парадигму, в рамках которой исследуются не только эффекты молекул на ингибирование тех или иных белков протеома, но и воздействие молекул на транскриптом, т. е. на уровне мРНК, характеризующие степень экспрессии генов (рис. 1) [4]. Тогда как ингибирование белков протеома соответствует «тактическим эффектам» лекарственных средств (несколько часов), транскриптомные данные об эффектах воздействия лекарства позволяют оценивать долговременные, «стратегические» эффекты их использования, измеряющиеся днями и неделями [5]. Оценка более длительных эффектов воздействия лекарственных средств имеет особое значение для длительно применяющихся онкопротекторных препаратов.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Лигнан 7-гидроксиматаирезинол (7ГМР) из хвойных экстрактов проявляет противовоспалительные и противоопухолевые свойства.
- ▶ Предполагается, что 7ГМР воздействует на метаболизм эстрогенов. Точные молекулярные механизмы противоопухолевого действия 7ГМР неизвестны.
- ▶ Клеточная линия MCF7 используется для анализа лекарственных препаратов против опухолей молочной железы.

Что нового дает статья?

- ▶ Хемотранскриптомный анализ 7ГМР на клетках линии MCF7 показал дозозависимые эффекты 7ГМР на транскрипцию 3468 из 12700 аннотированных генов человека.
- ▶ 7ГМР достоверно снижал экспрессию генов, вовлеченных в пролиферацию клеток, протеасомную деградацию, энергетический метаболизм и воспаление.
- ▶ 7ГМР способствовал повышению транскрипции генов противоопухолевого иммунитета и генов, опосредующих противоопухолевые эффекты витаминов A, D, C.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Полученные результаты хемотранскриптомного исследования влияния 7ГМР на транскрипцию генов в клетках опухолей молочной железы указывают на комплексное антипролиферативное действие соединения 7ГМР, которое может использоваться в клинической практике.
- ▶ 7ГМР, способствуя снижению интенсивности процессов пролиферации и хронического системного воспаления, может снижать риск опухолей молочной железы.
- ▶ Результаты хемотранскриптомного исследования открывают перспективы для совершенствования профилактики и терапии узловой мастопатии и рака молочной железы в условиях рутинной практики, в том числе при мастопатии.

Highlights**What is already known about this subject?**

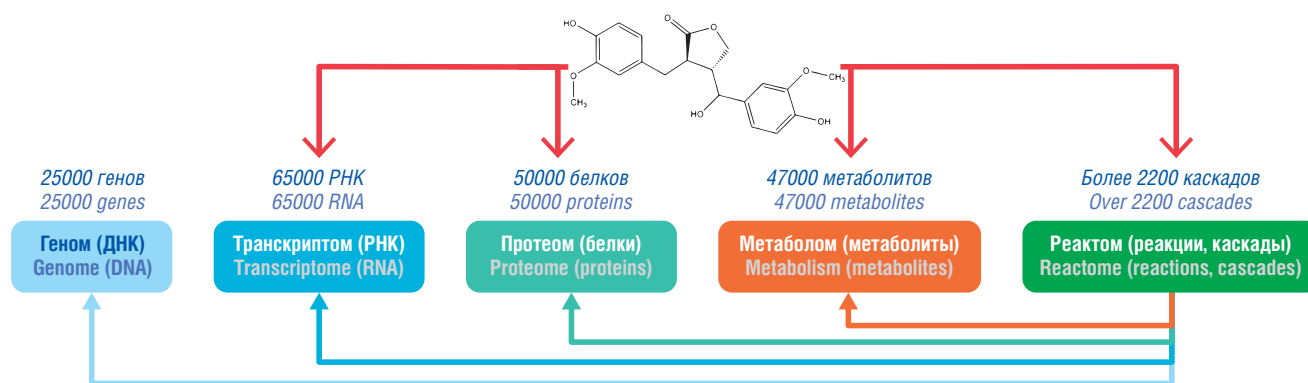
- ▶ Lignan 7-hydroxymatairesinol (7HMR) derived from coniferous extracts exhibits anti-inflammatory and antitumor properties.
- ▶ It is assumed that 7HMR affects estrogen metabolism. Precise molecular mechanisms for 7HMR-related antitumor effect remain unknown.
- ▶ The MCF7 cell line is used to analyze drugs against breast tumors.

What are the new findings?

- ▶ 7HMR-related chemotranscriptome profiling in MCF7 cells revealed its dose-dependent effects on the transcription of 3,468 out of 12,700 annotated human genes.
- ▶ 7HMR significantly reduced the expression of genes involved in cell proliferation, proteasomal degradation, energy metabolism, and inflammation.
- ▶ 7HMR contributed to upregulated transcription of antitumor immunity genes as well as those mediating the antitumor effects of vitamins A, D, C.

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

- ▶ The data of chemotranscriptomic study assessing 7HMR-related effect on gene transcription in breast tumor cells suggest about its multi-layered antiproliferative effect that may be used in clinical practice.
- ▶ 7HMR, contributing to downregulated magnitude of proliferative processes and chronic systemic inflammation can reduce a risk of developing breast tumors.
- ▶ The results of the chemotranscriptom study open up avenues for improving prevention and treatment of nodular mastopathy and breast cancer in routine practice, including patients with mastopathy.

7-гидроксиматаирезинол (7ГМР) / 7-hydroxymatairesinol (7HMR)**Рисунок 1.** Фармакологическая активность 7-гидроксиматаирезинола в постгеномной парадигме.**Figure 1.** Pharmacological activity of 7-hydroxymatairesinol in a post-genomic paradigm.

Цель: оценка транскриптомных эффектов лигнана 7ГМР по отношению к клеткам опухоли молочной железы.

Материалы и методы / Materials and Methods

Методика хемоинформационного исследования подробно описана в нашей предыдущей работе [6].

Так, для выбранного типа клеток (в случае настоящей работы – опухолевые клетки рака молочной железы, линия MCF7) и выбранного времени воздействия вещества на клетки (24 ч) в базе данных Gene Expression Omnibus (GEO; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) находятся выборки данных транскриптомных исследований. На основании применения теорий и алгоритмов комбинаторного анализа хемографов [7–9] осуществляется моделирование воздействия молекул на

экспрессию генов в изучаемой клеточной линии. Затем разработанные и верифицированные кросс-валидацией модели применяются к дозозависимому анализу эффектов исследуемой молекулы (т. е. 7ГМР). В результате формируются 2 списка генов: (1) гены, экспрессия которых повысилась в результате воздействия изучаемой молекулы по сравнению с контролем («Список+»), и (2) гены, экспрессия которых снизилась («Список-»). К этим двум спискам генов применяются алгоритмы биоинформационного анализа, в частности, метода функционального связывания [4] с использованием международной номенклатуры Gene Ontology (GO) по биологическим ролям генов/белков.

Методы статистического анализа / Statistical analysis

Сравнение частот различных биологических ролей генов в двух списках осуществлялось с использованием критериев параметрической и непараметрической статистики (χ^2 , t-критерий Стьюдента) в пакете программ ChemStudyY2 (Россия) для хемотранскриптомного анализа, разработанных на Вычислительном центре РАН.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Выделение групп генов с изменённой транскрипцией / Isolation of gene groups with altered transcription

Хемотранскриптомное изучение воздействия молекулы 7ГМР на клетки MCF7 (при 24-часовой экспозиции клеток) позволило выявить существенные изменения транскрипции ($p < 0,05$ по t-тесту; $r = 0,50$; величина изменений $> 5\%$ /мкмоль 7ГМР) для 3468 из 12700 генов. При этом найдено снижение экспрессии («Список-») для 1387 генов и повышение экспрессии («Список+») для 2081 генов. Статистический анализ позволил выявить 56 GO-категорий функций 3468 генов, которые можно объединить в 6 групп, связанных с (1) деградацией белков на протеасомах, (2) процессами клеточной пролиферации, (3) рибосомальным биосинтезом белка, (4) поддержкой синтеза АТФ (энергетический метаболизм), (5) регуляцией вялотекущего системного воспаления и (6) собственно онкопротекторным действием (табл. 1, рис. 2). Очевидно, что экспрессия генов систематически снижается во

Таблица 1 (начало). Категории международной номенклатуры Gene Ontology (GO).

Table 1 (beginning). Categories of Gene Ontology (GO) international nomenclature.

Категория GO GO category	Описание категории GO Category GO description	n—	n+	p
Протеасомная деградация белков / Proteasomal protein degradation				
[GO:0000502]	протеасомный комплекс / proteasome complex	34	1	$2,1 \times 10^{-8}$
[GO:0005839]	ядро протеасомы / proteasome core	12	1	0,002244
[GO:0019787]	убиквитиновая трансфераза / ubiquitin transferase	6	0	0,014233
[GO:0019773]	альфа-субъединица протеасомы / proteasome alpha subunit	5	0	0,025256
[GO:0045732]	усиление катаболизма белков / increased protein catabolism	13	4	0,028708
Пролиферация клеток / Cell proliferation				
[GO:0032201]	поддержание теломер, полуконсервативная репликация / maintenance of telomeres, semi-conservative replication	34	0	$4,7 \times 10^{-9}$
[GO:0006297]	ресинтез ДНК при ремонте ДНК / DNA resynthesis during DNA repair	23	0	$1,5 \times 10^{-6}$
[GO:0006303]	ремонт двухконцевых обрывов ДНК / repair of double-ended DNA breaks	22	0	$2,5 \times 10^{-6}$
[GO:0006284]	ремонт ДНК, вырезка поврежденных нуклеотидов / DNA repair, cutting out damaged nucleotides	17	0	$3,6 \times 10^{-5}$
[GO:0003678]	активность ДНК хеликазы / DNA helicase activity	15	0	0,000104
[GO:0006362]	транскрипция от промотора РНК-полимеразы I / transcription from the RNA polymerase I promoter	14	0	0,000178
[GO:0006361]	инициация транскрипции от промоторов РНКазы-1 / transcription initiation from RNase-1 promoters	14	0	0,000178
[GO:0045739]	позитивная регуляция репарации ДНК / positive regulation of DNA repair	12	0	0,000522
[GO:0000082]	G1/S переход при митозе / G1/S transition during mitosis	59	8	$3,3 \times 10^{-10}$
[GO:0051301]	деление клеток / cell division	143	21	$2,3 \times 10^{-22}$
[GO:0000075]	контрольная точка клеточного цикла / cell cycle checkpoint	6	0	0,014233
[GO:0007064]	когезия сестринских хроматид при митозе / cohesion of sister chromatids during mitosis	6	0	0,014233
[GO:0035999]	тетрагидрофолатная интерконверсия / tetrahydrofolate interconversion	5	0	0,025256
[GO:0031497]	сборка хроматина / chromatin assembly	5	0	0,025256
[GO:0000723]	поддержание теломер / maintenance of telomeres	22	6	0,002411

Таблица 1 (окончание). Категории международной номенклатуры Gene Ontology (GO).

Table 1 (ending). Categories of Gene Ontology (GO) international nomenclature.

Категория GO GO category	Описание категории GO Category GO description	n–	n+	p
Синтез белка / Protein synthesis				
[GO:0070125]	трансляция в митохондриях / translation in mitochondria	40	2	$3,8 \times 10^{-9}$
[GO:0000375]	сплайсинг мРНК / mRNA splicing	14	0	0,000178
[GO:0005840]	рибосома / ribosome	12	0	0,000522
[GO:0005681]	сплайсеосомный комплекс / spliceosome complex	45	4	$3,8 \times 10^{-9}$
[GO:0030150]	импорт белка в митохондриальный матрикс / protein import into the mitochondrial matrix	8	0	0,004637
[GO:0006458]	фолдинг белков / protein folding	8	0	0,004637
[GO:0051131]	шаперон-контролируемая сборка белковых комплексов / chaperone-controlled assembly of protein complexes	8	0	0,004637
[GO:0003755]	пептидилпролил-цис-транс-изомераза / peptidylprolyl-cis-trans-isomerase	7	1	0,033717
[GO:0032543]	митохондриальный синтез белка / mitochondrial protein synthesis	11	3	0,032206
[GO:0006412]	трансляция (синтез белка) / translation (protein synthesis)	41	12	$6,1 \times 10^{-5}$
Энергетический метаболизм / Energy metabolism				
[GO:0005747]	митохондриальный комплекс I дыхательной цепи / mitochondrial complex I of the respiratory chain	13	1	0,001315
[GO:0005750]	митохондриальный комплекс III дыхательной цепи / mitochondrial complex III of the respiratory chain	7	0	0,008095
[GO:0045334]	клатриновый эндоцитотический везикул / clathrin endocytic vesicle	7	0	0,008095
[GO:0006099]	цикл трикарбоновой кислоты / tricarboxylic acid cycle	6	0	0,014233
[GO:0032981]	дыхательная цепь-1 митохондрий / mitochondria respiratory chain-1	16	3	0,002794
[GO:0006771]	метаболизм рибофлавина / riboflavin metabolism	5	0	0,025256
[GO:0033864]	повышение активности НАДФ-оксидазы / increased activity of NADP-oxidase	5	0	0,025256
[GO:0055089]	гомеостаз жирных кислот / fatty acid homeostasis	4	0	0,045392
[GO:0045254]	комплекс пируватдегидрогеназы / pyruvate dehydrogenase complex	4	0	0,045392
[GO:0055114]	окислительно-восстановительный процесс / redox process	24	10	0,015898
Хроническое воспаление / Chronic inflammation				
[GO:0033209]	сигнальный путь TNF- α / TNF- α signaling pathway	34	5	$3,1 \times 10^{-6}$
[GO:0051059]	связывание NF- κ B / NF- κ B binding	6	0	0,014233
[GO:0035722]	интерлейкин-12-опосредованный сигнальный путь / interleukin-12-mediated signaling pathway	18	5	0,006558
[GO:0043312]	дегрануляция нейтрофилов / neutrophil degranulation	90	59	0,009646
Онкопротекторное действие / Oncoprotective effect				
[GO:0030593]	хемотаксис нейтрофилов / neutrophil chemotaxis	5	17	0,010304
[GO:0060337]	сигнальный путь интерферона I / interferon I signaling pathway	2	9	0,034559
[GO:0051898]	отрицательная регуляция протеинкиназы B / downregulation of protein kinase B	1	11	0,003839
[GO:0016525]	отрицательная регуляция ангиогенеза / downregulation of angiogenesis	1	17	0,000157
[GO:0006590]	генерация тиреоидных гормонов / thyroid hormones generation	0	5	0,025256
[GO:0043303]	дегрануляция тучных клеток / mast cell degranulation	0	4	0,045392
[GO:0042359]	метаболизм витамина D / vitamin D metabolism	0	5	0,025256
[GO:0002523]	миграция лейкоцитов при воспалительной реакции / leukocytes migration during an inflammatory reaction	0	6	0,014233
[GO:0001972]	связывание ретиноидов / binding of retinoids	0	4	0,045392
[GO:0048245]	эозинофильный хемотаксис / eosinophilic chemotaxis	0	4	0,045392
[GO:0046888]	снижение секреции гормонов / decreased hormones secretion	0	5	0,025256
[GO:0097327]	отклик на цисплатин / response to cisplatin	0	4	0,045392

Примечание: «n–» – число генов со сниженной экспрессией при воздействии 7-гидроксиматаирезинола; «n+» – число генов со повышенной экспрессией при воздействии 7-гидроксиматаирезинола; TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа; NF- κ B – ядерный фактор каппа B; p – статистическая значимость различий по критерию χ^2 .

Note: "n–" – the number of genes with downregulated expression upon exposure to 7-hydroxymatairesinol; "n+" – the number of genes with upregulated expression upon exposure to 7-hydroxymatairesinol; TNF- α – tumor necrosis factor-alpha; NF- κ B – nuclear factor kappa B; p – significance of differences according to the criterion χ^2 .

всех группах, кроме группы «Онкопротекторное действие» (рис. 3), а частота встречаемости генов со сниженной экспрессией при воздействии 7ГМР («Список–») достоверно отличалась от частоты встречаемости генов с повышенной экспрессией при воздействии 7ГМР («Список+») (рис. 4).

Сравнение групп генов с изменённой транскрипцией посредством GO-категорий / Comparison of transcriptionally altered gene groups using GO categories

На рисунке 5 представлены количества генов списков «Список–» и «Список+», соответствующие GO-категориям в таблице 1. В целом, гены с повы-

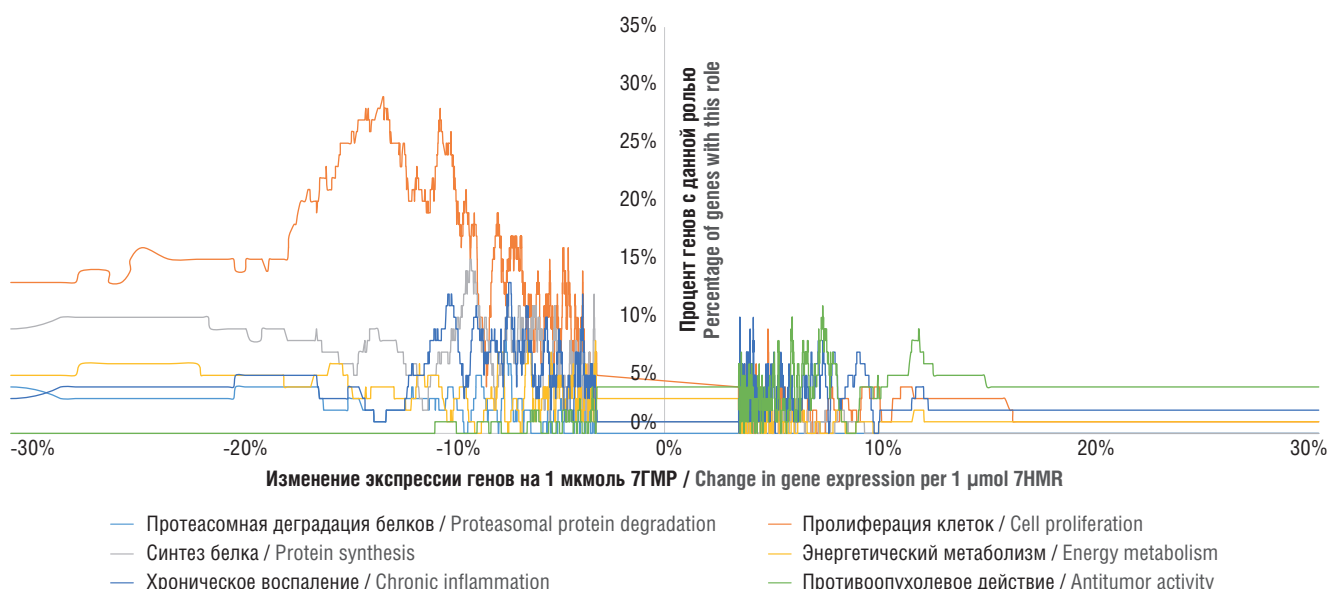


Рисунок 2. Профили частоты встречаемости генов каждой из 6 функциональных групп, экспрессия которых дозозависимо изменяется при воздействии 7-гидроксиматаирезинола (7ГМР) на клетки линии MCF7 (по результатам хемотранскриптомного анализа).

Figure 2. Dose-dependent change in frequency profiles for gene prevalence in the 6 functional groups of 7-hydroxymatairesinol (7HMR)-exposed MCF7 cells (based on chemotranscriptome analysis).

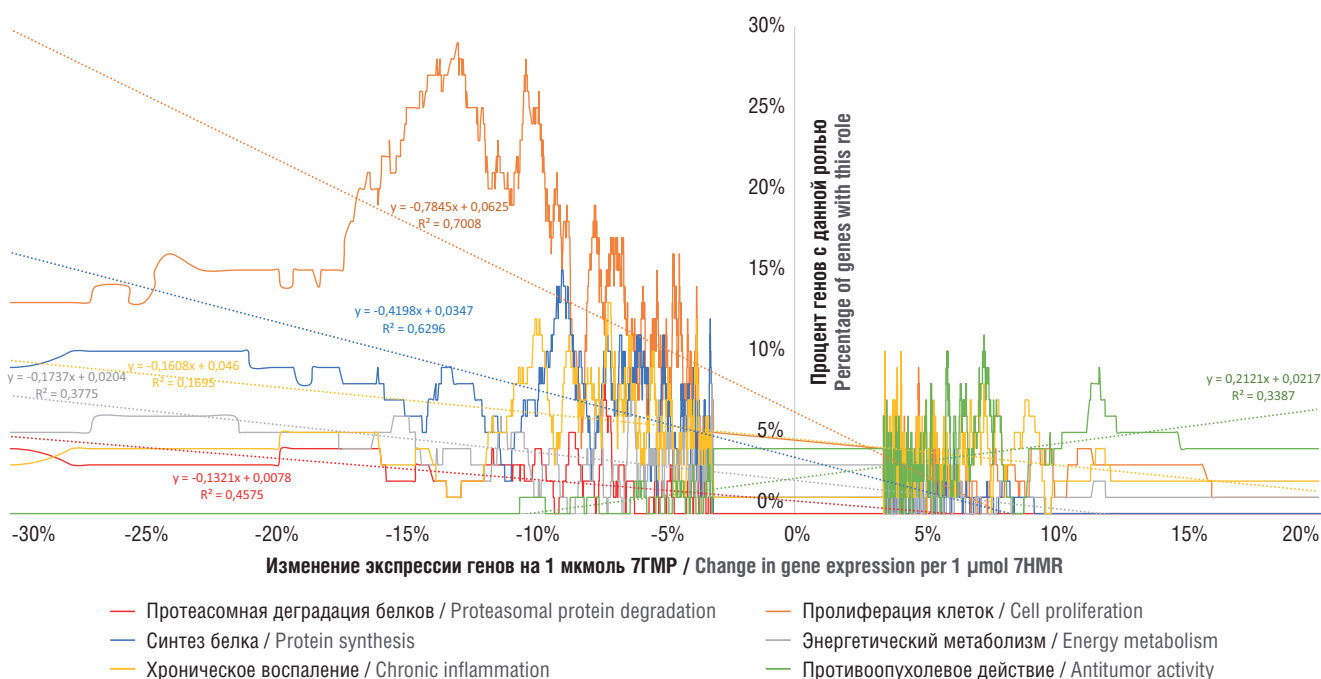


Рисунок 3. Линейные аппроксимации профилей частот встречаемости генов каждой из 6 функциональных групп, экспрессия которых дозозависимо изменяется при воздействии 7-гидроксиматаирезинола (7ГМР) на клетки линии MCF7 (по результатам хемотранскриптомного анализа).

Figure 3. Linear approximations of dose-dependent change in frequency profiles for gene prevalence in the 6 functional groups of 7-hydroxymatairesinol (7HMR)-exposed MCF7 cells (based on chemotranscriptome analysis).

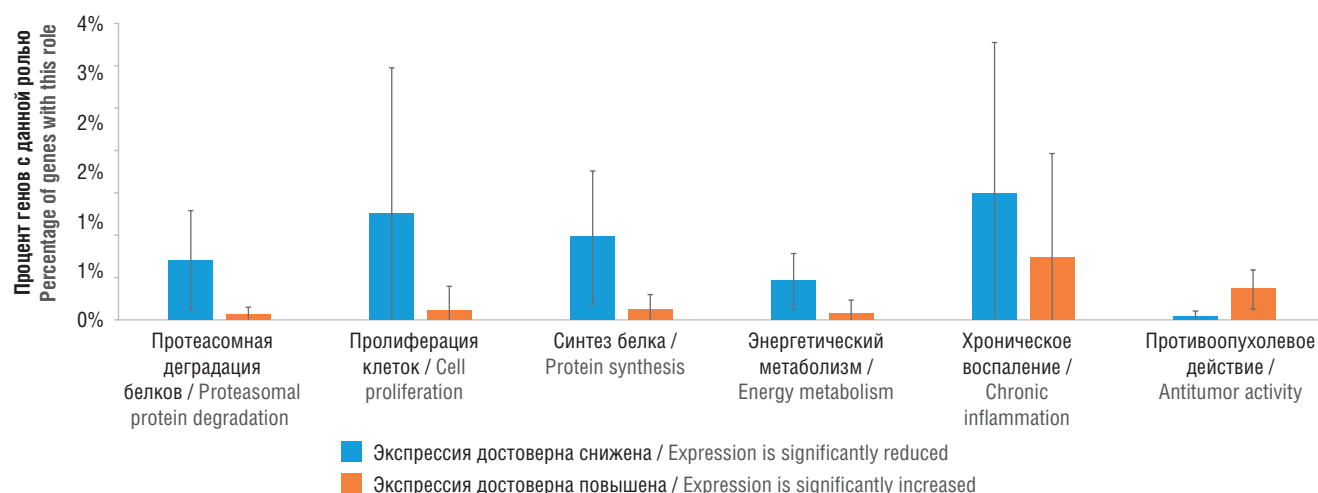


Рисунок 4. Парное сравнение частот встречаемости генов в 6 функциональных группах, экспрессия которых дозозависимо изменяется при воздействии 7-гидроксиматаирезинола (7ГМР) на клетки линии MCF7 (по результатам хемотранскриптомного анализа).

Figure 4. Pairwise comparison of dose-dependent change in frequency profiles for gene prevalence in the 6 functional groups of 7-hydroxymatairesinol (7HMR)-exposed MCF7 cells (based on chemotranscriptome analysis).

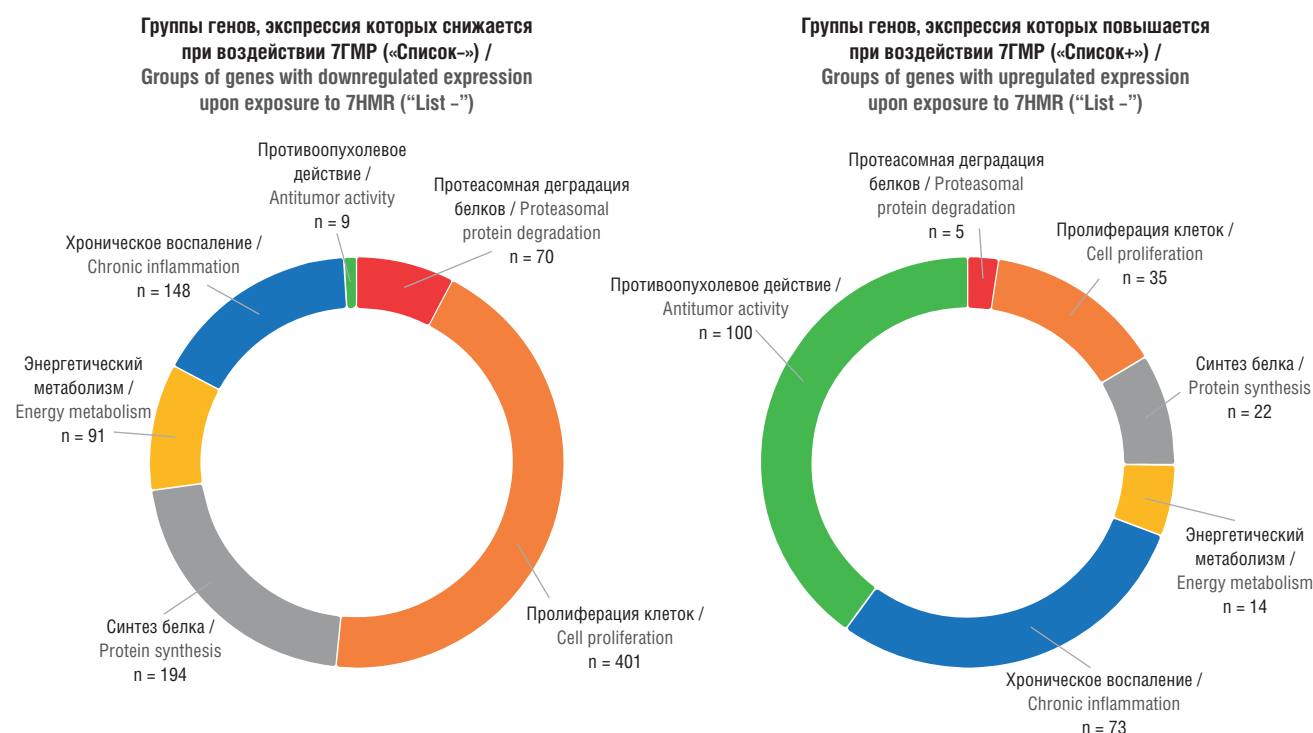


Рисунок 5. Встречаемость функциональных групп генов со сниженной и с повышенной экспрессией при 24-часовом воздействии 7-гидроксиматаирезинола (7ГМР) на клетки MCF7 (по результатам хемотранскриптомного анализа).

Примечание: n – количество соответствующих генов.

Figure 5. Prevalence of functional groups of genes with downregulated and upregulated expression in MCF7 cells after 24-hour exposure to 7-hydroxymatairesinol (7HMR) (according to chemotranscriptome analysis).

Note: n – number of corresponding genes.

шенной экспрессией вследствие воздействия 7ГМР значительно отличаются по своим биологическим ролям от генов со сниженной экспрессией. Совместное рассмотрение профилей частот (рис. 3) и данных

на рисунке 5 указывает на несомненное повышение уровней транскриптов генов с онкопротекторным действием на фоне снижения экспрессии генов из 5 остальных функциональных групп.

Молекулярно-физиологическая интерпретация результатов / Molecular and physiological interpretation of the results

Молекулярно-физиологическая интерпретация данных хемотранскриптомного анализа молекулы 7ГМР основана на 6 основных группах результатов:

- А.** снижение интенсивности внутриклеточного гомеостаза белков;
- В.** снижение экспрессии генов, вовлеченных в энергетический метаболизм;
- С.** снижение экспрессии генов, вовлеченных в онкопролиферацию;
- Д.** снижение экспрессии генов, вовлеченных в хроническое воспаление;
- Е.** повышение экспрессии онкопротекторных генов;
- Ф.** повышение экспрессии аскорбат-зависимых генов.

А. Снижение транскрипции генов синтеза белка (194 гена) и протеолиза белка (70 генов) указывает на общее снижение интенсивности белкового обмена под воздействием 7ГМР. Снижение синтеза белка, включая процессы сплайсинга мРНК и транспорта белков, указывает на уменьшение количеств ростовых факторов. Снижение протеолиза белков соответствует снижению хронического воспаления, регулируемого через сигнальный путь NF-κB, и активации апоптоза.

В. Снижение транскрипции генов энергетического метаболизма, включая белковые комплексы дыхательной цепи, цикла Кребса, пируватдегидрогеназы и других, указывает на уменьшение обеспеченности онкопролиферативных процессов молекулами АТФ посредством 7ГМР.

С. Снижение транскрипции онкопролиферативных генов (теломеры, репликация ДНК, клеточного цикла и прочих) соответствует уменьшению числа возможных делений опухолевых клеток и преодолению резистентности к химиотерапии [6] при воздействии 7ГМР.

Д. Снижение транскрипции генов хронического воспаления способствует поддержке противовоспалительных эффектов 7ГМР на уровне протеома человека [1], в частности, ингибирование NF-κB за счёт торможения протеолиза киназы IκB.

Е. Повышение под воздействием 7ГМР транскрипции более 100 онкопротекторных генов затрагивает столь разнообразные процессы, как:

- снижение хемотаксиса нейтрофилов, способствующих прогрессии опухолей молочной железы [14], и повышение хемотаксиса Т-лимфоцитов, поддерживающих естественную онкопротекторную реакцию организма [15];
- активность сигнального пути интерферона, который стимулирует апоптоз опухолевых клеток [16];
- отрицательную регуляцию протеинкиназы B, что ингибирует рост опухолевых клеток MCF7 [17];
- отрицательную регуляцию ангиогенеза, что способствует замедлению роста опухолей;

- синтез тиреоидных гормонов, которые ингибируют рост и выживаемость опухолевых клеток, в том числе клеток линии MCF7 [18];
- хемотаксис эозинофилов, инфильтрация и дегрануляция которых внутри опухолей способствует разрушению последних [19];
- поддержку метаболизма витамина D, который является одним из важнейших онкопротекторных микронутриентов [20];
- повышение экспрессии рецептора ретиноидов RXR-α, регулирующего пролиферацию, дифференциацию и апоптоз клеток (активация рецептора RXR-α вызывает апоптоз опухолевых клеток MCF7 [21]);
- повышение экспрессии гена ABCG2, кодирующего канал-транспортер цисплатина и др.

Ф. Повышение транскрипции аскорбат-зависимых генов является важным аспектом воздействия 7ГМР, так как аскорбиновая кислота проявляет выраженные онкопротекторные свойства [22, 23]. Анализ встречаемости белковых кофакторов (табл. 2) показал, что 7ГМР способствовал преимущественному снижению экспрессии генов, которые кодируют белки с такими кофакторами, как железо-серные кластеры [4Fe–4S] (15 генов; $p = 0,0015$), ионы магния (80 генов; $p = 0,001$), калий (6 генов; $p = 0,014$) и железо (4 гена; $p = 0,045$). Все перечисленные кофакторы играют важную роль в поддержании «клеточного дыхания» и энергетического метаболизма опухолевых клеток, так что снижение их экспрессии соответствует онкопротекторному действию. Кроме того, 7ГМР повышал транскрипцию генов, белки которых содержат аскорбат-анион в качестве кофактора (6 генов; $p = 0,058$). Частота встречаемости генов со сниженной экспрессией при воздействии 7ГМР («Список–») достоверно отличалась от частоты встречаемости генов с повышенной экспрессией при воздействии 7ГМР («Список+»).

Таблица 2. Кофакторы белков.

Table 2. Protein cofactors.

Кофактор / Cofactor	n–	n+	p
[4Fe–4S]	15	2	0,001579
Mg ²⁺	80	48	0,004043
K ⁺	6	0	0,014233
Fe ²⁺	4	0	0,045392
Аскорбат-анион / Ascorbate anion	1	6	0,058561

Примечание: «n–» – число генов со сниженной экспрессией при воздействии 7-гидроксиматаирезинола; «n+» – число генов со повышенной экспрессией при воздействии 7-гидроксиматаирезинола; p – статистическая значимость различий по критерию χ^2 .

Note: "n–" – the number of genes with downregulated expression upon exposure to 7-hydroxymatairesinol; "n+" – the number of genes with upregulated expression upon exposure to 7-hydroxymatairesinol; p – significance of differences according to the criterion χ^2 .

Примеры дозозависимого изменения экспрессии генов под воздействием 7ГМР / Examples of dose-dependent changes in gene expression upon exposure to 7HMR

В таблице 3 приведены отдельные примеры дозозависимого изменения экспрессии генов под воздействием 7ГМР, полученные в результате проведения хемотранскриптомного анализа молекулы.

Как было отмечено выше, 7ГМР может приводить к снижению экспрессии генов, вовлечённых в протеасомную деградацию белков (протеолиз). Например, снижалась экспрессия гена *PSMB3*, кодирующего субъединицу бета-3 протеасомы, и также гена *UBE3C*, кодирующего убиквитин протеин лигазу E3C, которая направляет белки на деградацию на протеасоме [24]. Снижение экспрессии гена *CDCA3* (белок A3 цикла деления клеток) соответствует торможению деления клеток (митоза), так как данный белок опосредует убиквитинирование и деградацию WEE1-киназы в фазе G2/M клеточного цикла, тем самым инициируя митоз.

Хемотранскриптомный анализ показал, что 7ГМР снижает экспрессию генов, белки которых участвуют

в пролиферации опухолевых клеток. Например, снижается экспрессия гена *RUVBL1*, который экспрессируется во всех видах клеток. Ген *RUVBL1* кодирует ДНК-геликазу – фермент под названием «RuvB-подобный белок-1», разъединяющий нити двойной спирали ДНК, которая участвует в транскрипционной активации генов. Белок RUVBL1 необходим для активации транскрипционных программ онкогенов и протоонкогенов, стимулирующих рост опухоли, а также для репарации ДНК. RuvB-подобный белок-1 играет существенную роль в онкогенной трансформации, вызываемой геном *MYC*, который принципиально необходим для пролиферации опухолевых клеток [25].

7ГМР может снижать экспрессию генов, белки которых участвуют в поддержании структуры теломер – концевых участков хромосом, которые укорачиваются в каждом цикле деления клетки, что является одной из важнейших причин биологического старения. Поддержание структуры теломер осуществляется теломеразой – ферментным комплексом, добавляющим специфическую последовательность ДНК к теломерам, тем самым стабилизируя хромосомы [26].

Таблица 3. Примеры дозозависимого изменения экспрессии генов под воздействием 7-гидроксиматаирезинола по результатам хемотранскриптомного анализа.

Table 3. Examples of dose-dependent changes in gene expression upon exposure to 7-hydroxymatairesinol according to the results of chemotranscriptomal analysis.

Ген / Gene	ИЗ, % / EC, %	Белок / Protein	Функция белка / Protein function
<i>CDCA3</i>	–18,5	Белок A3 цикла деления клеток / Replication protein A3	Инициация деления клеток, фаза G2/M клеточного цикла / Initiation of cell division, G2/M phase of the cell cycle
<i>UBE3C</i>	–30,4	Убиквитин протеин лигаза E3C / Ubiquitin protein ligase E3C	Деградация белков на протеасоме / Protein degradation on the proteasome
<i>RUVBL1</i>	–16,3	RuvB-подобный белок-1 / RuvB-like protein-1	Активация онкогенов и протоонкогенов, репарация ДНК / Activation of oncogenes and proto-oncogenes, DNA repair
<i>PSMB3</i>	–15,9	Субъединица протеасомы бета-3 / Proteasome subunit beta-3	Компонент протеасомы, участвует в протеолизе внутриклеточных белков / Proteasome component involved in the proteolysis of intracellular proteins
<i>DCLRE1B</i>	–7,6	Белок-1B ремонта ДНК / Protein-1B DNA repair	Защита теломер во время S-фазы клеточного цикла / Telomere protection during the S-phase of the cell cycle
<i>DKC1</i>	–6,7	Дискерин / Diskerin	Поддержание теломер / Maintenance of telomeres
<i>NHP2</i>	–6,3	Рибонуклеопротеин NHP2 / Ribonucleoprotein NHP2	Поддержание теломер / Maintenance of telomeres
<i>DDIT4</i>	16,2	Транскрипт 4, индуцируемый повреждением ДНК / Transcript 4 induced by DNA damage	Регулирует пролиферацию посредством ингибирования рапамицинового комплекса 1 (белковый комплекс mTORC1) / Regulates proliferation through inhibition of rapamycin complex 1 (mTORC1 protein complex)
<i>IFNAR2</i>	14,7	Интерферон рецептор-2 / Interferon receptor subunit-2	Рецептор-1 интерферонов альфа и бета / Interferon alpha and beta receptor-1
<i>SLURP1</i>	13,1	Белок SLURP1 с доменом LY6/PLAUR / SLURP1 protein with LY6/PLAUR domain	Участвует в поддержании физиологической и структурной целостности слоев кератиноцитов / Involved in maintaining the physiological and structural integrity of keratinocyte layers
<i>SZT2</i>	12,6	Белок SZT2 (судорожный порог-2) / SZT2 protein (seizure threshold-2)	Ингибирует активность mTORC1, клеточный ответ на окислительный стресс / Inhibits mTORC1 activity, cellular response to oxidative stress
<i>ITIH5</i>	10,6	Ингибитор интер-α-глобулина H5 / Inter-α-globulin H5 inhibitor	Подавляет развитие опухолей / Suppresses of tumors development

Примечание: ИЗ – изменение экспрессии на 1 мкмоль 7-гидроксиматаирезинола.

Note: EC – expression change per 1 μmol of 7-hydroxymatairesinol.

В частности, хемореактомный анализ 7ГМР указал на снижение экспрессии гена *DKC1* (дискерин, необходим для биогенеза рибосома и поддержания теломер, пролиферации клеток [27]) и гена *DCLRE1B* (белок-1В перекрестного ремонта ДНК, осуществляющего поддержание и защиту теломер во время S-фазы клеточного цикла). Белок, кодируемый геном *DCLRE1B*, необходим для формирования теломерной петли (Т-петли), защищает теломеры от ферментов ремонта ДНК, от повреждения во время репликации при участии топоизомераз TOP1, TOP2A и TOP2B [28].

Под воздействием 7ГМР может снижаться экспрессия гена *NHP2*. Соответствующий этому гену рибонуклеопротеин NHP2 требуется для поддержания теломер, участвуя в модификациях и внутриядерном транспорте белка TERC – РНК-компонента обратной транскриптазы ферментного комплекса теломеразы [29]. Избыточная активация теломеразы наблюдается в 90 % всех раковых заболеваний человека [30], что указывает на важность этого механизма в формировании и развитии опухолевых заболеваний.

Хемореактомный анализ указал на повышение под воздействием 7ГМР экспрессии генов, подавляющих развитие опухолей: гена *ITIH5* (ингибитор интер- α -глобулина H5, экспрессируется в молочных железах и яичниках, подавляет развитие опухолей), гена *SLURP1* (белок SLURP1, поддерживает целостность слоев кератиноцитов [31], маркер поздней дифференциации кожи, обладает онкопротекторной активностью [32]), гена *IFNAR2* (рецептор интерферонов альфа и бета, участвует в IFN-опосредованной активации сигнальных белков STAT1, STAT2 и STAT3 [33]) и гена *SZT2* (белок SZT2, ингибирует активность mTORC1, участвует в регуляции mTORC1 глюкозой [34], играет роль в клеточном ответе на окислительный стресс [35]).

Полученные результаты указывают на дальнейшие перспективы исследований молекулы 7ГМР. Во-первых, необходимо установить, являются ли описанные изменения в транскрипции генов результатом воздействия 7ГМР на некоторые факторы транскрипции, которые одновременно являются таргетными белками для 7ГМР. Во-вторых, следует установить, являются ли описанные выше изменения транскрипции результатом изменения сигнального состояния клеток под воздействием 7ГМР.

Результаты хемотранскриптомного анализа указывают на реалистичные механизмы онкопротекторного действия 7ГМР. Состояние гиперэстрогении (например, при мастопатии) соответствует гиперпролиферативному профилю пациентки. Обычно считается, что 7ГМР якобы является «прямым антагонистом» эстрогенов. Однако прямых взаимодействий 7ГМР с рецепторами эстрогенов не было установлено. В то же время хемотранскриптомный анализ указал на целый

комплекс физиологических свойств 7ГМР, которыми данная молекула противодействует проопухолевым свойствам эстрогенов (регуляция экспрессии более 100 генов онкопротекторного действия, 401 гена пролиферации клеток, 148 генов хронического воспаления и др.).

В экспериментальных и клинических исследованиях были продемонстрированы онкопротекторные свойства 7ГМР в условиях гиперэстрогении. Приём 120 мг/сут 7ГМР достоверно тормозил интенсивность роста опухолевых узлов на фоне гиперэстрогении у мышей с моделью карциномы Эрлиха [3]. В группе пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией в постменопаузальном периоде (n = 60) были получены количественные оценки влияния приёма 7ГМР в режиме 60 мг/сут, 1 мес на показатели эстрогенового баланса. Приём 7ГМР способствовал нормализации метаболизма эстрогенов (снижение уровней эстрадиола, эстрона, эстриола, 16 α -ОНЕ1) и улучшению клинической симптоматики мастопатии, тем самым снижая опухолевые риски, связанные с гиперэстрогенией [3].

Заключение / Conclusion

В настоящей работе представлены результаты хемотранскриптомного исследования воздействий 7ГМР на транскрипцию более 12 тыс. генов человека в линии опухолевых клеток MCF7 (рак молочной железы). Полученные результаты позволили не только описать сложную систему взаимодействий 7ГМР с транскриптомом, но и сформулировать новые механизмы онкопротекторного действия 7ГМР.

Результаты хемотранскриптомного анализа молекулы 7ГМР при оценке влияния на опухолевые клетки линии MCF7 указали на несколько важных особенностей ее транскриптомного воздействия. В частности, под воздействием 7ГМР может снижаться экспрессия онкопролиферативных генов (n = 401), генов синтеза белка (n = 194) и протеолиза белка (n = 70), синтеза АТФ в опухолевых клетках (n = 91) и регуляции хронического воспаления (n = 148). Уменьшение экспрессии этих групп генов тормозит процессы пролиферации и жизнедеятельности опухолевых клеток, одновременно защищая организм от избыточного воспаления. Параллельно 7ГМР способствовал преимущественному повышению транскрипции групп генов, вовлеченных в онкопротекторное действие (более 100 генов), в том числе генов, участвующих в поддержании онкопротекторного иммунитета, а также генов, опосредующих онкопротекторные свойства витамина D, ретиноидов и витамина С. Описанные изменения в транскрипции генов усиливают свойства воздействия лигнанов на белки протеома и указывают на перспективы использования 7ГМР у пациенток с опухолевыми заболеваниями.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 23.03.2023. В доработанном виде: 07.06.2023.	Received: 23.03.2023. Revision received: 07.06.2023.
Принята к печати: 04.08.2023. Опубликовано онлайн: 21.09.2023.	Accepted: 04.08.2023. Published online: 21.09.2023.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (проект № 23-21-00154).	The study was financially supported by the Russian Science Foundation (Project No. 23-21-00154).
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Громова О.А., Торшин И.Ю., Рубашкина А.Н. и др. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований лигнана 7-гидроксиматаирезинола. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(13):34–41. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-13-34-41>.
- Торшин И.Ю., Рубашкина 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;14(3):347–60. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.152>.
- Рубашкина А.Н., Лапочкина Н.П., Торшин И.Ю., Громова О.А. Роль 7-гидроксиматаирезинола в модуляции метаболизма эстрогенов и терапии мастопатии. *Гинекология*. 2020;22(4):43–8. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200183>.
- Torshin I.Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. In: "Bioinformatics in the Post-Genomic Era" series. NY, USA: Nova Biomedical Books, 2009. 366 p. ISBN 1-60692-217-0.
- Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М., 2012. 684 с.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Фролова Д.Е. и др. Дозозависимый хемотранскриптомный анализ дифференциального действия витамина D на экспрессию генов в клетках-предшественниках нейронов NPC и в опухолевых клетках MCF7 человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2018;(2):35–51. <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2018-10013>.
- Torshin I. Yu., Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis. Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2014;24(1):11–23. <https://doi.org/10.1134/S1054661814010209>.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э. и др. Хемоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротекторные и кардиопротекторные эффекта лиганда магния. *Фарматека*. 2013;(13): 95–104.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э., Громов А.Н. Хемореактомный анализ сукцината этилметилгидроксипиридина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):53–60. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-53-60>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э. Геронтоинформационный анализ эффект молекулы мексидола. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(4):46–54. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-46-54>.
- Torshin I.Y. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognition and Image Analysis. Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2011;21(4):652–62. <https://doi.org/10.1134/S1054661811040171>.
- Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis. Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2017;27(1):16–28. <https://doi.org/10.1134/S1054661817010151>.
- Torshin I.Y., Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 2: local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognition and Image Analysis. Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2014;24(2):196–208. <https://doi.org/10.1134/S1054661814020151>.
- Mouchemore K.A., Anderson R.L., Hamilton J.A. Neutrophils, G-CSF and their contribution to breast cancer metastasis. *FEBS J*. 2018;285(4):665–79. <https://doi.org/10.1111/febs.14206>.
- Mohammed Z.M., Going J.J., Edwards J. et al. The relationship between components of tumour inflammatory cell infiltrate and clinicopathological factors and survival in patients with primary operable invasive ductal breast cancer. *Br J Cancer*. 2012;107(5):864–73. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.347>.
- Wang Y., Yu X., Song H. et al. The STAT-ROS cycle extends IFN-induced cancer cell apoptosis. *Int J Oncol*. 2018;52(1):305–13. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4196>.
- Li J., Zhang J., Jin L. et al. Silencing Inc-ASA2B-2 inhibits breast cancer cell growth via the mTOR pathway. *Anticancer Res*. 2018;38(6):3427–34. <https://doi.org/10.21873/anticancer>.
- Rogowski M., Gollahon L., Chellini G., Assadi-Porter F.M. Uptake of 3-iodothyronamine hormone analogs inhibits the growth and viability of cancer cells. *FEBS Open Bio*. 2017;7(4):587–601. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12205>.
- Furbert-Harris P.M., Laniyan I., Harris D. et al. Activated eosinophils infiltrate MCF-7 breast multicellular tumor spheroids. *Anticancer Res*. 2003;23(1A):71–8.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D. Смена парадигмы. Под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 568 с.
- Aouad P., Saikali M., Abdel-Samad R. et al. Antitumor activities of the synthetic retinoid ST1926 in two-dimensional and three-dimensional human breast cancer models. *Anticancer Drugs*. 2017;28(7):757–70. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000511>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Филимонова М.В., Сорокина М.А. Роль витаминов в профилактике рака и их влияние на эффективность онкопротекторной терапии: систематический анализ доказательных исследований. *Терапия*. 2018;(4):108–20.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Мартынов А.И. и др. Систематический анализ применения витаминов в рамках многопрофильного стационара. *Терапия*. 2017;(6):89–99.
- Wang M., Cheng D., Peng J., Pickart C.M. Molecular determinants of polyubiquitin linkage selection by an HECT ubiquitin ligase. *EMBO J*. 2006;25(8):1710–19. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601061>.
- Grieb B.C., Gramling M.W., Arrate M.P. et al. Oncogenic protein MTBP interacts with MYC to promote tumorigenesis. *Cancer Res*. 2014;74(13):3591–602. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-2149>.
- Olovnikov A.M. A theory of marginotomy. The incomplete copying of

template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol.* 1973;41(1):181–90. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(73\)90198-7](https://doi.org/10.1016/0022-5193(73)90198-7).

27. Heiss N.S., Bachner D., Salowsky R. et al. Gene structure and expression of the mouse dyskeratosis congenita gene, *dkc1*. *Genomics*. 2000;67(2):153–63. <https://doi.org/10.1006/geno.2000.6227>.
28. Ye J., Lenain C., Bauwens S. et al. TRF2 and apollo cooperate with topoisomerase 2alpha to protect human telomeres from replicative damage. *Cell*. 2010;142(2):230–42. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.05.032>.
29. Wang C., Meier U.T. Architecture and assembly of mammalian H/ACA small nucleolar and telomerase ribonucleoproteins. *EMBO J.* 2004;23(8):1857–67. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600181>.
30. Jafri M.A., Ansari S.A., Alqahtani M.H., Shay J.W. Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies. *Genome Med.* 2016;8(1):69. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0324-x>.
31. Favre B., Plantard L., Aeschbach L. et al. SLURP1 is a late marker of

epidermal differentiation and is absent in Mal de Meleda. *J Invest Dermatol.* 2007;127(2):301–8. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700551>.

32. Ridge R.J., Sloane N.H. Partial N-terminal amino acid sequence of the anti-neoplastic urinary protein (ANUP) and the anti-tumour effect of the N-terminal nonapeptide of the unique cytokine present in human granulocytes. *Cytokine*. 1996;8(1):1–5. <https://doi.org/10.1006/cyto.1996.0001>.
33. Duncan C.J., Mohamad S.M., Young D.F. et al Human IFNAR2 deficiency: Lessons for antiviral immunity. *Sci Transl Med.* 2015;7(307):307ra154. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac4227>.
34. Wolfson R.L., Chantranupong L., Wyant G.A. et al. KICSTOR recruits GATOR1 to the lysosome and is necessary for nutrients to regulate mTORC1. *Nature*. 2017;543(7645):438–42. <https://doi.org/10.1038/nature21423>.
35. Peng M., Yin N., Li M.O. SZT2 dictates GATOR control of mTORC1 signalling. *Nature*. 2017;543(7645):433–7. <https://doi.org/10.1038/nature21378>.

References:

1. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Rubashkina A.N. et al. Systematic analysis of fundamental and clinical studies of lignan 7-hydroxymatairesinol. [Sistematicheskij analiz fundamental'nyh i klinicheskikh issledovanij lignana 7-gidroksimatairezina]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(13):34–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-13-34-41>.
2. Torshin I.Yu., Rubashkina A.N., Lapochkina N.P., Gromova O.A. Chemoreactome analysis of 7-hydroxymatairesinol, 17-estradiol, phytoestrogen β -sitosterol and epigallocatechin-3-gallate. [Hemoreaktomnyj analiz 7-gidroksimatairezina, 17-estradiola, fitoestrogena β -sitostiroila i epigallokatekhin-3-gallata]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(3):347–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.152>.
3. Rubashkina A.N., Lapochkina N.P., Torshin I.Y., Gromova O.A. The role of 7-hydroxymatairesinol in modulation of estrogen metabolism and therapy for mastopathy. [Rol' 7-gidroksimatairezina v modul'acii metabolizma estrogenov i terapii mastopatii]. *Ginekologiya*. 2020;22(4):43–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200183>.
4. Torshin I.Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. In: "Bioinformatics in the Post-Genomic Era" series. NY, USA: Nova Biomedical Books, 2009. 366 p. ISBN 1-60692-217-0.
5. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Expert data analysis in molecular pharmacology. [Ekspertnyj analiz dannyh v molekulyarnoj farmakologii]. Moscow, 2012. 684 p. (In Russ.).
6. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Frolova D.E. et al. Dose-dependent chemotranscriptomics analysis of the differential effects of vitamin D3 on gene expression in human neuronal progenitor cells NPC and in MCF7 tumor cells. [Dozozavisimyj hemotranskriptomnyj analiz differentsial'nogo dejstviya vitamina D na ekspressiyu genov v kletkah-predshestvennikah neyronov NPC i v opuholevyh kletkah MCF7 cheloveka]. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2018;2(2):35–51. (In Russ.).
7. Torshin I. Yu., Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis. Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2014;24(1):11–23. <https://doi.org/10.1134/S1054661814010209>.
8. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Fedotova L.E. et al. Chemoinformatic analysis of orotic acid molecule indicates anti-inflammatory, neuroprotective and cardioprotective effects of magnesium ligand. [Hemoinformacionnyj analiz molekuly orotovoj kisloty ukazyvaet na protivovospalitel'nye, nejroprotektornye i kardioprotektornye effekta liganda magniya]. *Farmateka*. 2013;13(13): 95–104. (In Russ.).
9. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Fedotova L.E., Gromov A.N. Chemoreactome analysis of ethylmethylhydroxypyridine succinate. [Hemoreaktomnyj analiz suksinata etilmetilgidroksipiridina]. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psihosomatika*. 2016;8(3):53–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-53-60>.
10. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Fedotova L.E. Geriatric information analysis of the molecular properties of mexidole. [Gerontoinformacionnyj analiz
- effekt molekuly meksidola]. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psihosomatika*. 2017;9(4):46–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-46-54>.
11. Torshin I.Y. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognition and Image Analysis. Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2011;21(4):652–62. <https://doi.org/10.1134/S1054661811040171>.
12. Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis. Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2017;27(1):16–28. <https://doi.org/10.1134/S1054661817010151>.
13. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 2: local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognition and Image Analysis. Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2014;24(2):196–208. <https://doi.org/10.1134/S1054661814020151>.
14. Mouchemore K.A., Anderson R.L., Hamilton J.A. Neutrophils, G-CSF and their contribution to breast cancer metastasis. *FEBS J.* 2018;285(4):665–79. <https://doi.org/10.1111/febs.14206>.
15. Mohammed Z.M., Going J.J., Edwards J. et al. The relationship between components of tumour inflammatory cell infiltrate and clinicopathological factors and survival in patients with primary operable invasive ductal breast cancer. *Br J Cancer*. 2012;107(5):864–73. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.347>.
16. Wang Y., Yu X., Song H. et al. The STAT-ROS cycle extends IFN-induced cancer cell apoptosis. *Int J Oncol*. 2018;52(1):305–13. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4196>.
17. Li J., Zhang J., Jin L. et al. Silencing Inc-ASA2B-2 inhibits breast cancer cell growth via the mTOR pathway. *Anticancer Res*. 2018;38(6):3427–34. <https://doi.org/10.21873/anticancer>.
18. Rogowski M., Gollahon L., Chellini G., Assadi-Porter F.M. Uptake of 3-iodothyronamine hormone analogs inhibits the growth and viability of cancer cells. *FEBS Open Bio*. 2017;7(4):587–601. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12205>.
19. Furbert-Harris P.M., Laniyan I., Harris D. et al. Activated eosinophils infiltrate MCF-7 breast multicellular tumor spheroids. *Anticancer Res*. 2003;23(1A):71–8.
20. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D. Paradigm change. [Vitamin D. Smena paradigmy. Pod red. E.I. Guseva, I.N. Zaharovoj]. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 568 p. (In Russ.).
21. Aouad P., Saikali M., Abdel-Samad R. et al. Antitumor activities of the synthetic retinoid ST1926 in two-dimensional and three-dimensional human breast cancer models. *Anticancer Drugs*. 2017;28(7):757–70. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000511>.
22. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Filimonova M.V., Sorokina M.A. The role of vitamins in cancer prevention and their influence at anticancer treatment efficacy: systematic analysis of evidentiary research works. [Rol' vitaminov v profilaktike raka i ih vliyaniye na effektivnost']

- onkoprotektoinoj terapii: sistematicheskij analiz dokazatel'nyh issledovanij. *Terapiya*. 2018;(4):108–20. (In Russ.).
23. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Martynov A.I. et al. Systematic analysis of vitamins use in a multidisciplinary hospital. [Sistematicheskij analiz primeneniya vitaminov v ramkah mnogoprofil'nogo stacionara]. *Terapiya*. 2017;(6):89–99. (In Russ.).
 24. Wang M., Cheng D., Peng J., Pickart C.M. Molecular determinants of polyubiquitin linkage selection by an HECT ubiquitin ligase. *EMBO J*. 2006;25(8):1710–19. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601061>.
 25. Grieb B.C., Gramling M.W., Arrate M.P. et al. Oncogenic protein MTBP interacts with MYC to promote tumorigenesis. *Cancer Res*. 2014;74(13):3591–602. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-2149>.
 26. Olovnikov A.M. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol*. 1973;41(1):181–90. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(73\)90198-7](https://doi.org/10.1016/0022-5193(73)90198-7).
 27. Heiss N.S., Bachner D., Salowsky R. et al. Gene structure and expression of the mouse dyskeratosis congenita gene, dkc1. *Genomics*. 2000;67(2):153–63. <https://doi.org/10.1006/geno.2000.6227>.
 28. Ye J., Lenain C., Bauwens S. et al. TRF2 and apollo cooperate with topoisomerase 2alpha to protect human telomeres from replicative damage. *Cell*. 2010;142(2):230–42. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.05.032>.
 29. Wang C., Meier U.T. Architecture and assembly of mammalian H/ACA small nucleolar and telomerase ribonucleoproteins. *EMBO J*. 2004;23(8):1857–67. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600181>.
 30. Jafri M.A., Ansari S.A., Alqahtani M.H., Shay J.W. Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies. *Genome Med*. 2016;8(1):69. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0324-x>.
 31. Favre B., Plantard L., Aeschbach L. et al. SLURP1 is a late marker of epidermal differentiation and is absent in Mal de Meleda. *J Invest Dermatol*. 2007;127(2):301–8. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700551>.
 32. Ridge R.J., Sloane N.H. Partial N-terminal amino acid sequence of the anti-neoplastic urinary protein (ANUP) and the anti-tumour effect of the N-terminal nonapeptide of the unique cytokine present in human granulocytes. *Cytokine*. 1996;8(1):1–5. <https://doi.org/10.1006/cyto.1996.0001>.
 33. Duncan C.J., Mohamad S.M., Young D.F. et al. Human IFNAR2 deficiency: Lessons for antiviral immunity. *Sci Transl Med*. 2015;7(307):307ra154. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac4227>.
 34. Wolfson R.L., Chantranupong L., Wyant G.A. et al. KICSTOR recruits GATOR1 to the lysosome and is necessary for nutrients to regulate mTORC1. *Nature*. 2017;543(7645):438–42. <https://doi.org/10.1038/nature21423>.
 35. Peng M., Yin N., Li M.O. SZT2 dictates GATOR control of mTORC1 signalling. *Nature*. 2017;543(7645):433–7. <https://doi.org/10.1038/nature21378>.

Сведения об авторах:

Торшин Иван Юрьевич – к.ф.-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник ФГУ «Федеральный исследовательский центр "Информатика и управление" Российской академии наук», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. Scopus Author ID: 7003300274. Author ID: 54104. WOS ID: C-7683-2018.

Рубашкина Анна Николаевна – аспирант кафедры онкологии, акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9639-2525>.

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГУ «Федеральный исследовательский центр "Информатика и управление" Российской академии наук», Москва, Россия. E-mail: unesco.gromova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>.

About the authors:

Ivan Yu. Torshin – PhD in Applied Mathematics, PhD in Chemistry, Senior Researcher, Federal Research Center "Computer Science and Control" RAS, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. Scopus Author ID: 7003300274. Author ID: 54104. WOS ID: C-7683-2018.

Anna N. Rubashkina – MD, Postgraduate Student, Department of Oncology, Obstetrics and Gynecology, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9639-2525>.

Olga A. Gromova – MD, Dr Sci Med, Professor, Leading Researcher, Federal Research Center "Computer Science and Control" RAS, Moscow, Russia. E-mail: unesco.gromova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>.