Фармакоинформационный анализ молекул препарата Климактоплан

Громова О.А.¹, Торшин И.Ю.¹, Тапильская Н.И.²

- 1 Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук», Москва
- ² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Резюме. Анализ массива публикаций по природным экстрактам цимицифуги, сепии, сангвинарии, входящим в состав препарата Климактоплан, показал, что только по экстрактам цимицифуги имеется более 800 исследований. Основными действующими началами Климактоплана являются синергидно взаимодействующие тритерпеновые гликозиды, производные кофеиновой кислоты цимицифуги и натуральных пигментов — коричневого меланина (сепия) и красного сангвинарина (экстракт сангвинарии канадской). Результаты фундаментальных и клинических исследований молекул экстрактов природного происхождения в Климактоплане указывают на следующие фармакологические эффекты — противовоспалительный, противодиабетический, вазодилататорный, гепатопротекторный, спазмолитический, антиатеросклеротический, противоопухолевый. Комбинирование компонентов в Климактоплане обуславливает эффективность препарата не только для лечения приливов, но коморбидной патологии, характерной для периода постменопаузы...

Ключевые слова: менопауза; цимицифуга; меланин; сепия; сангвинарин; Климактоплан

Для цитирования:

Громова О.А., Торшин И.Ю., Тапильская Н.И. Фармакоинформационный анализ молекул препарата Климактоплан // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2018;1:XX–XX. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-100XX

Pharmacoinformation analysis of the molecules of the drug Klimaktoplan

Gromova O.A.¹, Torshin I.Yu.¹, Tapilskaya N.I.²

- 1 Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences, Moscow
- ² Federal State Budgetary Scientific Institution "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", St. Petersburg

Resume. An analysis of an array of publications on natural extracts of tsimitsifuga, sepia, sanguinaria included in the preparation Klimaktoplan, showed that only the extracts of tsimitsifugi have more than 800 studies. The main active principles of the Klimaktoplan are synergistically interacting triterpene glycosides, cymic acid derivatives of cymicifuge and natural pigments – brown melanin (sepia) and red sanguinarine (extract of Canadian sanguinaria). The results of fundamental and clinical studies of molecules of natural extracts in the Klimaktoplan indicate the following pharmacological effects: anti-inflammatory, antidiabetic, vasodilator, hepatoprotective, spasmolytic, antiatherosclerotic, antitumor. Combination of components in the Klimaktoplan causes the effectiveness of the drug not only for the treatment of hot flashes, but a comorbid pathology characteristic of the postmenopausal period. The possibility of combining extracts of Cimicifuga with other natural extracts (sepia, Canadian sanguinaria, etc.) is considered.

Keywords: menopause; Cimicifuga; melanin; sepia; sanguine; Klimaktoplan

For citations:

Gromova OA, Torshin IYu, Tapilskaya NI. Pharmacoinformation analysis of the molecules of the drug Klimaktoplan. Farmakokinetika i farmakodinamika. 2018;1:XX–XX. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-100XX

Введение

В ходе проведения кластера исследований под рубрикой «Инициатива по охране здоровья женщин» («Women's Health Initiative», США) было установлено, что комбинированная заместительная терапия эстроген-содержащими препаратами повышает риск развития рака молочной железы и сердечно-сосудистых заболеваний. Этот факт, подтверждённый многочисленными исследованиями [1, 2], вынуждает многих женщин искать альтернативы [3], в т. ч. фитопрепараты, основным действующим началом которых являются стандартизированные экстракты корней цимицифуги (Cimicifuga racemosa, цимицифуга ветвистая, клопогон кистевидный) [4].

В современной медицинской практике фитопрепараты широко используются для лечения климактерических расстройств и для снижения риска развития рака молочной железы у женщин в постменопаузе. Например, в исследовании $10\,121$ женщин в постменопаузе (среди них $3\,464$ случая рака молочной железы) было показано, что даже нерегулярное использование определённых растительных экстрактов (прежде всего, цимицифуги, зверобоя, витекса, женьшеня) ассоциировано со снижением риска агрессивного развития рака молочной железы (OP 0,74, $95\,\%$ ДИ 0,63-0,87). При этом, каждый дополнительный год приёма фитопрепаратов соответствовал снижению риска заболевания на $4\,\%$ (OP 0,96, P=0,03) [5].

Pастения рода Cimicifuga долгое время используются в народной медицине в Китае, Европе и странах

северной Америки. Сушёные корневища широко используются для лечения головной боли, зубной боли, пролапса матки и, в частности, для лечения и профилактики постменопаузального синдрома [6]. Наиболее широко используются экстракты цимицифуги ветвистой (С. racemosa).

Важно отметить, что данные клинических исследований показывают, что побочные явления, ассоциированные с приёмом экстрактов С. гасетова встречаются редко, относительно умеренны и носят обратимый характер. Наиболее распространёнными побочными эффектами являются гастроинтестинальные расстройства и высыпания на коже [7].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа по базам данных PUBMED и PUBCHEM, о всех идентифицированных в фармакологии молекул, входящим в состав действующих начал препарата Климактоплан. Анализ данного массива данных о препарате был проведён с использованием современных методов компьютерного обучения, развиваемых в рамках алгебраического подхода к распознаванию.

Материалы и методы

Для выделения релевантных данных в таком достаточно большом массиве для поиска информации были использованы математические методы распознавания и машинного обучения, разрабатываемые в рамках теории метрического анализа задач искусственного интеллекта (машинного обучения). Системы машинного обучения оперируют со множествами прецедентов, представляющих собой материал обучения алгоритма. Отдельный прецедент (в нашем случае, абстракт научной публикации или её полный текст) состоит из признакового описания (т. е. слов в составе текста) и информации о принадлежности этого объекта к определённому классу объектов (допустим, класс К1 «тексты по использованию экстрактов цимицифуги» и класс K2 «контрольная выборка», т. е. тексты, не имеющие непосредственного отношения к изучаемой теме). Классы принадлежности объектов, естественно,

В качестве Dинф был применен один из D-функционалов [Рудаков, Торшин, 2012], отвечающий следующим качественным представлениям эксперта об информативности терминов: (а) наиболее интересны термины, встречающиеся «часто» в выборке К1 (например, десятки раз) и «достаточно редко» (единицы) в выборке К2; (б) термины, встречающиеся «очень часто» (сотни и тысячи раз) должны учитываться только по мере необходимости для выполнения условия разрешимости (2); (в) термины,

В качестве $D_{\text{инф}}$ был применен один из D-функцио-

задаются экспертом-медиком. Был проведён анализ массива из абстрактов 810 публикаций, найденных в PUBMED по запросу «cimicifuga OR black C.racemosa OR Actaea racemosa». Данная выборка абстрактов сформировала класс К1 («тексты по теме»); в качестве контрольной выборки (класс К2, «контроль») были использованы абстракты, найденные по запросу «(Female AND Middle Aged AND Phytotherapy) NOT Cimicifuga» (всего 4 741 абстрактов).

Для оценки ассоциаций ключевых слов с изучаемой темой (т. е. использование цимицифуги) были применены математические методы анализа разрешимости. Под разрешимостью задач понимается непротиворечивость множеств прецедентов (т. е. существования решения у задачи). В случае задачи поиска наиболее релевантных публикаций, условие разрешимости этой задачи записывается следующим образом:

$$\bigvee_{\Pr} (A^{1}, K^{1}), (A^{2}, K^{2}) \times \times \left(\bigvee_{\alpha=1}^{|P|} p_{\alpha} : p_{\alpha}(A^{1}) = p_{\alpha}(A^{2}) \right) \Rightarrow K^{1} = K^{2},$$

$$(1)$$

где:

 \Pr — множество всех текстовых прецедентов; (A^1, K^1) (A^2, K^2) — произвольные прецеденты;

В прецеденте (A, K) А — обозначает полное признаковое описание (m. e. набор всех слов во всех текстах из <math>Pr) текстового прецедента (m. e. абстракт, полный текст статьи, и <math>m. d.);

K — класс, к которому принадлежит прецедент (K_1 или K_2);

P — множество всех значений признаков, найденных в прецедентах из \Pr ;

 $p_k(A)$ — значение α -го бинарного признака из P в прецеденте (A, K) ($p_\alpha(A) = 1$, признак содержится в прецеденте A, 0 — в противном случае). С учётом информативности признаков, условие (1) записывается как критерий разрешимости на множестве значений признаков, линейно-упорядоченном по возрастающим порядковым номерам (α) в соответствии со значением оценки функционала информативности $D_{\text{инф}}(\alpha)$:

$$\bigvee_{\Pr} (i, j, i \neq j) : A^{i} \in K_{1}, A^{j} \in K_{0} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \prod_{P} p_{\alpha}, \alpha \to \min : p_{\alpha}(A^{i}) > p_{\alpha}(A^{j})$$
(2)

налов [Рудаков, Торшин, 2012], отвечающий следующим качественным представлениям эксперта об информативности терминов: (а) наиболее интересны термины, встречающиеся «часто» в выборке K_1 (например, десятки раз) и «достаточно редко» (единицы) в выборке K_2 ; (б) термины, встречающиеся «очень часто» (сотни и тысячи раз) должны учитываться только по мере необходимости для выполнения условия разрешимости (2); (в) термины, встречающиеся «редко» (единицы) в выборке K_1 характеризуются наименьшей инфор-

мативностью; (г) наибольший интерес представляют термины, наиболее релевантные по смыслу (например, «адъювантная терапия»).

Пусть α -й термин встречается в n_1^{α} абстрактах выборки K_1 , и в n_2^{α} абстрактах выборки K_2 , размеры выборок K_1 и K_2-N_1 и N_2 абстрактов, соответственно, а частоты встречаемости термина — $v_1^{\alpha}=n_l^{\alpha}/(N_1+N_2)$ и $v_2^{\alpha}=n_2^{\alpha}/(N_1+N_2)$. Предварительные эксперименты показали, что требованиям (а, б, в, г) вполне отвечает D-функционал вида (3):

$$D_{\text{инф}} = \gamma_{\alpha} \left(n_1^{\alpha} - \varepsilon_2 \cdot n_2^{\alpha} / D_1^{\alpha} (v_1^{\alpha}, \varepsilon_2) \right), \tag{3}$$

где:

 γ_{α} — смысловая релевантность α -го термина в соответствии с заданным экспертами словарем терминов:

 $arepsilon_0 = N_1 \, / \, (N_1 + N_2) -$ отношение размеров выборок K_1 и K_2 ;

 $D_1^{'\alpha}$ — кусочно-линейная функция вида (3'), указывающая, насколько чаще α -й термин встречается в K_1 , чем в K_2 . Например, $D_1^{'\alpha} = 1,0$ соответствует тому, что α -й термин встречается только среди абстрактов выборки K_1 и ни разу в K_2 .

$$D_{l}^{\prime\alpha}(v_{1}^{\alpha}, v_{2}) = \begin{cases} v_{1}^{\alpha} \leq v_{2} : 0; \\ v_{1}^{\alpha} > v_{2} : \frac{v_{1}^{\alpha} - v_{2}}{1 - v_{2}}. \end{cases}$$
 (3')

Тестирование условия (2) на множестве прецедентов и лежит в основе использованного метода отбора наиболее релевантных публикаций для систематического анализа больших массивов научных статей. В тестировании (2) важно принимать во внимание, что некоторые признаки могут быть избыточны, так как встречаются в устойчивых сочетаниях слов (например, «лекарственная терапия»), семантически связанных терминов или синонимов (например, «экстракт цифицифуги», «экстракт клопогона») и др. Поэтому, проведение анализа парных взаимодействий терминов (т. е. перекрывания областей значений признаков) необходимо для корректной формулировки запросов при поиске научной литературы. Для произвольного класса K, взаимодействие i-го и j-го терминов можно оценивать, как:

$$r(i,j) = |T_i \cap T_i| / |T_i \cup T_i|, \tag{4}$$

где $T_i = \{A \in K : p_i(A) = 1\}$, $T_j = \{A \in K : p_j(A) = 1\}$. Затем проводится кластеризация всех терминов-признаков, «наиболее взаимодействующие» термины объединяются и условие (2) тестируется уже на объединенных признаках. Выражение (4) также позволяет строить диаграммы, каждая точка которой соответствует тому или иному термину, а расстояние между точками на диаграмме пропорционально величине степени ассоциации терминов.

В целом, использованный для анализа научных статей алгоритм выглядит следующим образом:

- (A) Экспертом создаются выборки публикаций (абстрактов) из множества всех публикаций, имеющихся в базах данных, соответствующие исследуемым классам K_1 и K_2 , как было описано выше.
- (Б) В абстрактах отсеиваются общезначимые слова (в английском тексте, артикли, частицы, общие термины и т. д.) и термины, использованные при создании выборок текстов K_1 и K_2 (в нашем случае, это термины «cimicifuga», «black C.racemosa» и др.) и формируется терминологический словарь. Для настоящего исследования, терминологический словарь был сформирован из всех терминов предложений из класса K_1 . Затем проводится тестирование критерия (2) и устанавливаются наиболее информативные значения признаков (т. е. определенные специальные термины). Для каждого из терминов вычисляется ряд параметров, описывающих его информативность относительно классов K_1 и K_2 : $D_{\text{ин} \varphi}$ — значение оценки информативности ключевого слова для различения выборок K_1 и K_2 , α — порядковый номер ключевого слова при упорядочении всех слов по значениям $D_{\text{инф}}$. Покр. — процент покрытия выборки K_1 при использовании данного слова и всех слов с меньшими номерами .
- (В) Полученный список наиболее информативных ключевых слов (которые, в соответствии с (2), принципиально необходимы для отличия *каждого* текста из K_1 от *каждого* текста из K_2) анализируется и рубрицируется экспертом-медиком, анализируются парные взаимодействия терминов, применяются дополнительные терминологические фильтры.
- (Г) Проводится новый поиск литературы с использованием установленных уточненных наборов наиболее информативных ключевых слов.

Результаты

В результате анализа полученных информативных терминов (табл. 1) были составлены уточнённые поисковые запросы, на основе которых был сформирован список из 45 репрезентативных исследований, описывающих различные аспекты исследований экстрактов цимицифуги.

Представленный в табл. 1 список наиболее информативных ключевых слов позволил эффективно рубрицировать весь массив исследований по цимицифуге и выделить наиболее важные, на наш взгляд, направления исследований:

• Анализ химического состава экстрактов цимицифуги и фармакологические эффекты отдельных компонентов экстрактов (тритерпены, гликозиды, фитоэстрогены, актеин, изоферуловая к-та, цимигенол, изофлавоны, цимицифугозид, фукиноловая к-та, кофеиновая к-та, цимирацемозид, цимифугин, цимилактон) и необходимость стандартизации эстрактов (ремифемин);

Таблица 1 Ключевые слова, достоверно ассоциированные с использованием экстрактов цимицифуги (Список слов был получен в результате компьютеризованного анализа массива 810 публикаций)

Ключевое слово (англ.)	Ключевое слово (русск.)	v_1	v_2	$\mathbf{D}_{ин \boldsymbol{\varphi}}$	α
Menopausal	Менопауза	0,238	0,025	158,42	1
Hot flashes or hot flushes	Приливы	0,197	0,022	129,58	2
Triterpenes	Тритерпены	0,160	0,002	125,45	5
Estrogen receptor	Эстрогеновый рецептор	0,142	0,011	101,06	9
Glycosides	Гликозиды	0,099	0,002	77,73	17
Phytoestrogens	Фитоэстрогены	0,084	0,010	53,81	38
Актеин	Актеин	0,045	0,000	36	72
Tumor treatment	Лечение опухолей	0,096	0,022	30,67	96
Mcf-7	MCF-7	0,033	0,000	26	117
Ремифенин	Ремифемин	0,033	0,000	26	118
Gabapentin	Габапентин	0,031	0,001	24,51	124
Ic50	Ic50	0,030	0,001	23,11	137
Isoferulic	Изоферуловая к-та	0,029	0,000	23	138
Cimigenol	Цигигенол	0,026	0,000	21	154
Isoflavones	Изофлавоны	0,068	0,016	19,83	164
Apoptosis	Апоптоз	0,036	0,006	19,23	169
Ovariectomized	Овариэктомия	0,024	0,000	18,85	173
Serotonin	Серотонин	0,035	0,006	18,56	179
Osteoporosis	Остеопороз	0,042	0,008	18,16	181
Tamoxifen	Тамоксифен	0,024	0,001	17,82	185
Cimicifugoside	Цимицифугозид	0,021	0,000	17	198
Fukinolic	Фукиноловая к-та	0,019	0,000	15	230
Caffeic	Кофеиновая к-та	0,019	0,000	15	231
Endometrial	Эндометриальный	0,025	0,004	12,68	274
Gamma-aminobutyric	ГАМК	0,016	0,000	12,66	279
Cimiracemoside	Цимирацемозид	0,015	0,000	12	294
Mitochondrial	Митохондриальные	0,015	0,001	11,45	313
Cyp3a4	CYP3A4	0,010	0,000	7,63	473
Luteinizing hormone	Лютеинизирующий гормон	0,014	0,003	6,05	565
Macrophages	Макрофаги	0,009	0,001	5,17	680
Cimifugin	Цимифугин	0,006	0,000	5	703
Cimilactone	Цимилактон	0,006	0,000	5	704
Cyp2d6	CYP2D6	0,006	0,000	5	708
Dopamine	Допамин	0,008	0,001	4,94	735
Cyp1a2	CYP1A2	0,006	0,000	4,82	752

Примечания: v_1 , v_2 — частоты встречаемости ключевого слова в выборке абстрактов K_1 (абстракты по исследуемой теме) и в выборке абстрактов K_2 (контрольная выборка абстрактов), $D_{\text{инф}}$ — оценка значения информативности ключевого слова для различения выборок К1 и K_2 ; α — порядковый номер ключевого слова при упорядочении всех ключевых слов по значениям $D_{\text{инф}}$. Порядок ключевых слов — по убыванию значений оценки информативности $D_{\text{инф}}$.

- Потенциальные молекулярные механизмы действия компонентов экстрактов (эстрогеновый рецептор, габапентин, серотонин, ГАМК, допамин, митохондриальные, СҮРЗА4, лютеинизирующий гормон, макрофаги, СҮР2D6, СҮР1А2);
- Терапия нарушений в менопаузе (менопауза, приливы);
- Противоопухолевые эффекты (лечение опухолей, MCF-7, IC50, апоптоз, овариэктомия тамоксифен, эндометриальный);
 - Противодействие остеопорозу (остеопороз).

В настоящей статье рассмотрены, прежде всего, фармакологические эффекты стандартизированных экстрактов С.гасетова; молекулярные механизмы осуществления обсуждаемых фармакологических эффектов будут рассмотрены в отдельной работе. Рассмотрены возможности комбинации экстрактов цимицифуги с другими природными экстрактами (сепии, сангвинарии канадской и др.).

Фармакологические свойства экстрактов С.racemosa

Эффективность действия в составе препарата Климактоплан связано с особенностями химического состава экстрактов. Исследования семи видов цимицифуги привели к идентификации более 450 соединений, наиболее изученные из которых приведены в табл. 2 [6].

Преимущественно, именно эти молекулярные компоненты экстрактов обуславливают противовоспалительный, противодиабетический, вазодилататорный, гепатопротекторный, антиатеросклеротический, противоопухолевый эффекты молекулярных компонентов экстрактов, способствуя, тем самым, повышению качества жизни и эффективности лечения приливов.

Противовоспалительное действие молекул стандартизированного экстракта C.racemosa препарата Климактоплан

В периклимактерий существенно снижается противовоспалительная защита клеток и повышается уровень оксидативного стресса. Поэтому, применение экстрактов природного происхождения (цимицифуги, сепии и сангвинарии) с мягким противовоспалительным действием способствует поддержанию функционирования яичников и процессы биосинтеза эндогенных эстрогенов.

В составе стандартизированного экстракта цимицифуги в Климактоплане присутствует тритерпеновый

 $\it Taблица~2$ Основные молекулярные компоненты экстрактов C.racemosa. в составе препарата Климактоплан

Молекула	Структура	Молекула	Структура
Деоксиактеин	appea	Цимирацемат А	My
Ацеринол	Bood	Цимирацемозид А	apppa
Актеин	* Copyed	Кофеиновая к-та	na
Цимицифугозид	70000	Феруловая кислота	₩
Цимигенол	\$000	Изоферуловая кислота	DY
Цимигенозид	\$6000 m	N -метилсеротонин	

дезоксиактеин-23-эпи-26-деоксиактеин. Тритерпеновый дезоксиактеин-23-эпи-26-деоксиактеин подавляет индуцированную цитокинами активацию макрофагов [3]. Кроме того, противовоспалительное действие препарата Климактоплан опосредуется при участии цимирацетата-А, который подавляет индуцированную липополисахаридом (1 нг/мл) продукцию ФНО-альфа в макрофагах крови (на $47 \pm 19 \%$ при концентрации цимирацетата-А 140 мкМ). Также цимирацетат-А снижает секрецию провоспалительных интерлейкинов IL-6 и IL-23. Противовоспалительная активность цимирацетата-А связана с его модуляцией внутриклеточной передачи сигнала через митоген-активируемые протеинкиназы (МАР) и с ингибированием активности провоспалительного фактора транскрипции NF-kB [8].

Противовоспалительные эффекты Климактоплана также обусловлены действием гидроксикоричных кислот (кофеиновая, фукиноловая, феруловая, изоферуловая кислоты, цимицифугулярные кислоты А, В, Е и F) экстракта C.racemosa. Гидроксикоричные кислоты ингибируют активность эластазы нейтрофилов. Так, константа ингибирования IC50 составила 93 мкмоль/л для кофеиновой кислоты и 0,23 мкмоль/л для фукониловой кислоты [9]. В эксперименте пероральный приём отдельно феруловой (0,5 мг/сут) или изоферуловой кислоты (0,125 мг/сут) значительно уменьшал уровни провоспалительного IL-8 в бронхоальвеолярной ткани и снижал количество выделяемых нейтрофилов. Противовоспалительные эффекты тритерпеновых гликозидов и гидроксикоричных кислот в составе экстрактов цимицифуги в Климактоплане могут в существенной мере объяснить эффективность при многих коморбидных климактерическому периоду заболеваний с выраженным компонентом хронического воспаления (ревматизм, остеоартрит и др.) [10].

Противодиабетические эффекты молекул стандартизированного экстракта C.racemosa в препарате Климактоплан

В периклимактерий почти у всех женщин отмечается набор избыточной массы тела; у многих женщин формируются пред-диабетические состояния, связанные с формированием инсулинорезистентности. Избыточная масса тела является фактором риска опухоли молочной железы, толстого кишечника и др. [11]. Поэтому, нормализация обмена сахаров весьма важна не только для терапии климактерического синдрома [12], но и для профилактики опухолевых заболеваний.

В Климактоплане присутствуют тритерпеновые гликозиды экстрактов цимицифуги, которые могут вносить существенный вклад в нормализацию обмена сахаров. Так, деоксиактеин активирует биогенез митохондрий и защищает панкреатические β-клетки от окисления и гликирования белков. Метилглиоксаль является одним из основных предшественников продуктов гликирования, ассоциированных с развитием осложнений диабета. В эксперименте, предваритель-

ная (до воздействия глиоксаля) обработка β-клеток дезоксиактеином значительно уменьшала уровни внутриклеточных АФК, интерлейкина-1β, перекисного окисления кардиолипина и накопления гликированных белков. Дезоксиактеин также способствовал увеличению уровней эндогенных антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, уровней коактиватора рецептора пролифераторов пероксисом (РGС-1α) — белка, необходимого для переработки глюкозы. Все вместе эти результаты показывают, что дезоксиактеин способствует профилактике повреждений β-клеток поджелудочной железы и стимулирует улучшение метаболизма сахаров [13].

Помимо дезоксиактеина, изоферуловая кислота в составе экстрактов цимицифуги Климактоплана также предотвращает вызываемов метилглиоксалем гликирование белков и связанное с этим повреждение ДНК [14].

Продемонстрированы противодиабетические эффекты стандартизированного экстракта C.racemosa Ze450 в модели «ob/ob» трансгенных мышей с ожирением. Приём экстрактов уменьшал среднее ежедневное увеличение массы тела, среднесуточное потребление пищи и воды, в то время как метформин не проявлял таких эффектов. Уровни инсулина и глюкозы снижались, а индекс инсулинорезистентности НОМА-IR значительно улучшался после перорального и внутрибрюшинного применения экстракта (рис. 1). Наблюдаемые эффекты были обусловлены, отчасти, активацией белка АМРК (АМФ-активируемая протеинкиназа), в результате активации которого блокируется синтез жирных кислот и активируется их окисление [15].

Вазодилататорная активность стандартизированных экстрактов C.racemosa в составе Климактоплана

Наряду с нормализацией метаболизма сахаров, для профилактики и терапии приливов важное значение имеет устранение избыточной вазоконстрикции. В препарате Климактоплан присутствуют цимицифуговые кислоты и фукониловая кислота. В эксперименте было показано, что эмолекулы цимицифуговой и фукониловой кислоты проявляли мощный вазодилатирующий эффект посредством устойчивого ослабления норадреналин-индуцированной вазоконстрикции [16]. Механизмы вазодилатации связывают с ингибированием притока ионов Са²⁺ внутрь гладкомышечных клеток через выпрямительные калиевые каналы [17]. Показано, что хромоны в составе стандартизированных экстрактов C.racemosa (визамминол и виснагин) проявляли спазмолитический эффект, сравнимый действием папаверина гидрохлорида [18].

Вазодилатирующий эффект компонентов экстракта C.racemosa был продемонстрирован на модели овариэктомии у спонтанно гипертензивных крыс (линия Вистар OVX+2K1C). Дотации оперированным

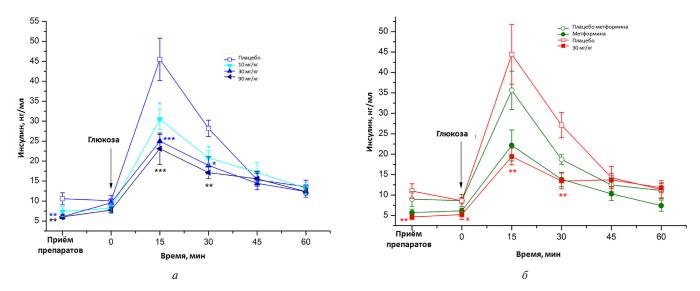


Рис. 1. Противодиабетические эффекты стандартизированного экстракта C.racemosa Ze450 в модели ожирения (трансгенные мыши «ob/ob»):

a — Концентрации инсулина во время нагрузочного теста глюкозой после курсового приёма Ze450 рег os; δ — Сравнение с эффектами метформина

42

животным стандартизированного экстракта цимицифуги в дозе 0,6 мг/кг/сут (что соответствует дозе 40 мг/сут, рекомендованной для женщин в период менопаузы) в течение 15 сут. привело к снижению повышенного АД, в среднем, на 9% (p < 0,01) [19]. Показана перспективность использования стандартизированных экстрактов С.гасетова у пациенток с артериальной гипертонией I-II степени, страдающих приливами [20].

Другие виды фармакологической активности стандартизированных экстрактов C.racemosa и их отдельных компонентов в препарате Климактоплан

Экспериментальные исследования показали, что цимицифугин (см. табл. 1) проявляет противовирусное действие по отношению к респираторному синцитиальному вирусу человека (RSV-инфекция) [21]. Цимицифугин ингибирует взаимодействие вируса с клетками респираторного тракта, препятствуя интернализации вирусных частиц и, также, стимулируя повышение секреции β-интерферона эпителиальными клетками [22]. В клиническом исследовании пациентов с вирусом гепатита В (n = 60) экстракт C.foetida способствовал снижению титров вируса в крови (p = 0.017), увеличивал уровни титров антигена к вирусу гепатита и стимулировал секрецию ү-интерферона [23]. Следует отметить, что в периклимактерическом периоде противовирусная защита снижается по отношению к RSV-инфекции, вирусам гриппа, онкогенным штаммам вируса папилломы человека, провоцирующего рак шейки матки [24].

В эксперименте экстракт C.dahurica эффективно тормозил вызванные тетрахорметаном *повреждения печени*, снижая уровни трансаминаз в сыворотке крови.

No 1. 2019 ■

Гепатопротекторное действие экстракта объясняется, по всей видимости, действием цимигенола и его производных [25, 26]. Экстракт цимицифуги также проявляют антиатеросклеротический и антигиперхолестеринемический эффекты [26], проявляют антиишемическое действие в модели ишемии миокарда [27].

При патологическом течении климактерического периода отмечается снижение когнитивных функций; повышается риск инсульта и деменции [28]. Циклоартановые гликозиды из экстрактов C.racemosa входят в состав препарата Климактоплан; эти гликозиды показали значительную ингибирующую активность сигнального пути Wnt [29], что указывает на возможные нейропротекторные эффекты. Кроме того, в эксперименте было показано, что найденный в составе экстракта цимицифуги ацетилгидроксишенгманол ксилопиранозид может тормозить развитие болезни Альцгеймера. Данное соединение является модулятором белка гамма-секретазы и, при введении i.c.v. мышам линии CD-1 селективно снижает уровни амилоидного белка А 42 на 15 %, не влияя на другие сигнальные каскады (каскад «Notch» и др.) [30]. Ацетил-7-гидроксишенгманол и 9,19-циклоартан ингибировали ацетилхолинэстеразу на 15-20 %, что также важно для лечения болезни Альцгеймера [31].

Использование стандартизированных экстрактов C.racemosa в терапии нарушений в менопаузе

Климактоплан облегчает симптомы менопаузы в первую очередь за счёт свойств специфических молекул цимицифуги. Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование включало 244 пациентки в возрасте 40−60 лет с явными симптомами менопаузы (индекс Купермана ≥ 15) и миомой матки

(не менее одной фибромы). Участники принимали по 40 мг/сут стандартизованного экстракта С.гасетова («ремифенин», n=34) или 2,5 мг/сут тиболона (n=28) в течение 3 мес. Средний объем миомы уменьшился на -30 % в группе получавших стандартизированный экстракт С.гасетова (p=0,016), но увеличился в группе тиболона на +4,7 %. Приём экстракта цимицифуги также приводит к статистически значимым сокращениям объема (p=0,016) и среднего диаметра (p=0,021) миомы по сравнению с группой получавших тиболон [32].

Эффективность и безопасность применения стандартизированного изопропанольного экстракта С.гасетова (40 мг/сут, 3 мес.) была оценена в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании женщин с менопаузальным синдромом. В группе сравнения пациентки принимали тиболон (2,5 мг/сут, 3 мес.). Через 3 мес. индекс Купермана снизился от $24,7\pm6,1$ до $7,7\pm5,8$ баллов в группе принимавших экстракты и до $7,5\pm6,8$ в группе принимавших тиболон. Результаты исследования показали, что стандартизированный экстракт С.гасетова является эффективным и безопасным терапевтическим вариантом для терапии приливов, сравнимым по эффективности с тиболоном, но отличающимся большей безопасностью [33].

Российскими исследователями была показана перспективность использования стандартизированных экстрактов С.гасетова в составе препарата Климактоплан в терапии климактерического синдрома [34], в т. ч. пациенток с артериальной гипертонией I—II степени [20] и при сочетанном приёме вместе с заместительной гормональной терапией (3ГТ) [35].

Климактоплан оптимизирует эффективность терапии климактерического синдрома посредством ЗГТ. Например, эффективность использования Климактоплана в сочетании с ЗГТ изучалась при лечении женщин с климактерическими расстройствами. Обследовано 43 пациентки, которые были разделены на 2 группы: первая (основная) группа состояла из 27 женщин, получавших комплексную терапию ЗГТ и Климактоплан. Во второй группе женщинам назначался только Климактоплан (n = 16). Критериями отбора для начала лечения служило наличие более 6-8 приливов/сут и наличие других признаков климактерического синдрома, по крайней мере, в течение одного года. Положительная динамика лечения (уменьшение интенсивности и частоты приливов, повышенной потливости, сердцебиения, головных болей, болей в мышцах и суставах) была отмечена в обеих группах. Однако положительная динамика терапии была более выражена при совместном применении Климактоплана и ЗГТ [36], что указывает на эффекты компонентов стандартизированных экстрактов C.racemosa, независимые от воздействия эстрогенов в составе ЗГТ.

В мультицентровом рандоминизированном исследовании женщин с климактерическим синдромом

(n = 446, средний возраст $47,3 \pm 0,6$ лет) адъювантная 3ГТ с использованием препарата Климактоплан позволила осуществить пошаговый переход на снижение дозы эстрогенного компонента 3ГТ с последующим переходом на монотерапию Климактопланом. Использование препарата ведёт к улучшению переносимости и повышению безопасности терапии, что, в конечном счёте, повышает комплаентность пациентов [37].

О других клинических применениях стандартизированных экстрактов C.racemosa

Добавление стандартизованного экстракта С.гасетова к циклам индукции кломифена у пациенток моложе 35 лет с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и бесплодием способствует успешному зачатию. Сравнение группы пациентов, которые принимали экстракт С.гасетова и кломифенцитрат (n=96), с группой пациентов, принимавших только кломифенцитрат (n=98), показало более высокую толщину эндометрия (8.5 ± 1.9 мм против 12.5 ± 1.9 мм, p<0.001), более высокие уровни эстрадиола (p<0.001), ЛГ (p<0.001), прогестерона (p<0.001) в сыворотке крови. Лечение как с экстрактом С.гасетова, так и с кломифеном цитратом приводило к значительно более высокой частоте зачатия (34.8% по сравнению с 17.2%, p<0.01) [38].

Дополнение экстрактов цимицифуги другими синергидными природными экстрактами в Климактоплане

Фармакологические эффекты стандартизированных экстрактов цимицифуги могут быть дополнены эффектами других экстрактов природного происхождения. Например, в составе препарата Климактоплан экстракт цимицифуги дополнен экстрактами сепии и сангвинарии.

Сепия — экстракт на основе чернил каракатицы, одним из основных действующих начал которого является пигмент меланин. Меланин является антиоксидантом и способствует нейтрализации пероксиданионов и других АФК. Помимо ролей в поддержании окраски кожных покровов, меланин способствует повышению резервов адаптации организма (например, в условиях хронического облучения снижает степень повреждения ДНК[39]. При пероральном введении меланина мышам (1, 3 и 10 мг/кг) с целью профилактики мутагенности хронического облучения с малой мощностью дозы (0,007 Гр/ч) показано радиозащитное действие меланина [40]. Меланин замедляет процесс старения кожи и, в частности, отложение в коже пигментных пятен липофусцина, особенно на открытых участках кожи (лицо, кисти рук) [41].

Экстракты *сангвинарии* канадской содержат различные *алкалоиды*, адекватные дозы которых проявляют тонизирующий, болеутоляющий, противовоспалительный и антибактериальный эффекты [42] способствуя, в частности, разрушению бактериальных

43

плёнок на поверхности зубной эмали [43], оказывает слабый противовирусный эффект по отношению к папилломавирусной инфекции.

Заключение

Анализ массива всех публикаций по экстрактам цимицифуги (более 800 статей) показал, что основными действующими началами экстрактов являются тритерпеновые гликозиды и гидроксикоричные кислоты. Результаты фундаментальных и клинических исследований показывают, что именно эти соединения обуславливают известные фармакологические эффекты стандартизированных экстрактов цимицифуги (противодиабетический, вазодилататорный, спазмолитический, гепатопротекторный, антиатеросклеротический, противоопухолевый) и эффективность Климактоплана при лечении приливов в период менопаузы. Стандартизированные экстракты цимицифуги в комбинации с пигментами

меланином и сангирином (Климактоплан и др.) отличаются тем, что дают воспроизводимые фармакологические эффекты и значительно реже приводят к нежелательным побочным эффектам. Молекулы входящие в состав экстракта Климактоплана (экстракт цимицифуги, сепии и сангвинарии) проявляют выраженную адаптогенную активность, за счёт активация серотонинергических и ГАМК-эргических путей нейротрансмиссии, противовоспалительных и противодиабетических эффектов. Наличие у стандартизированных экстрактов C.racemosa остеопротекторного, эстрогенмодулирующего эффектов, у меланина (сепия) — антиоксидантного, иммуномодулирующего (противоопухолевого) эффектов и, наконец, у сангвинарина – тонизирующего, противовирусного эффектов делает перспективным использование комбинированного препарата Климактоплан для сопровождения заместительной гормональной терапии эстрогенами и для сопровождения профилактики коморбидной климактерическому периоду патологии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Громова Ольга Алексеевна Автор, ответственный за переписку

e-mail: unesco.gromova@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-7663-710X SPIN-код: 6317-9833 д. м. н, профессор, в. н. с., научный

руководитель института Фармакоинформатики, ФИЦ ИУ РАН, Москва

Торшин Иван Юрьевич ORCID ID: 0000-0002-2659-7998

SPIN-код: 1375-1114

к. х. н., доцент, с. н. с., ФИЦ ИУ РАН, Москва

Тапильская Наталья Игоревна

ORCID ID: 0000-0001-5309-0087

SPIN-код: 3605-0413

д. м. н., профессор ФГБНУ «НИИ АГиР им.

Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Gromova Olga Corresponding author

e-mail: unesco.gromova@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-7663-710X

SPIN-код: 6317-9833

DM, professor, Leading Researcher, scientific Director of the Institute of Pharmacoinformatics FRC CSC

RAS, Moscow

Torshin Ivan

ORCID ID: 0000-0002-2659-7998

SPIN-код: 1375-1114

PhD in Chemistry, Senior researcher in of Institute of Pharmacoinformatics at the Department of Intellectual Systems FRC CSC RAS, Moscow

Tapilskaya Natalia

ORCID ID: 0000-0001-5309-0087

SPIN-код: 3605-0413

DM, professor, D.O. Ott Research Institute of Ob-

stetrics, Gynecology and Reproductology,

St. Petersburg

Литература / References

- 1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., и др. Сравнительное исследование доказательной базы эффективности и безопасности применения пероральной и трансдермальной форм заместительной гормональной терапии эстрогенами у женщин в различные возрастные периоды // Проблемы репродукции. 2013. Т 19. №6. С. 86—96. [Gromova OA, Torshin IYu, Limanova OA, i dr. Sravnitel'noe issledovanie dokazatel'noj bazy ehffektivnosti i bezopasnosti primeneniya peroral'noj i transdermal'noj form zamestitel'noj gormonal'noj terapii ehstrogenami u zhenshchin v razlichnye vozrastnye periody. Problemy reprodukcii. 2013;19(6):86—96. (In Russ).]
- 2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., и др. Молекулярно-фармакологические механизмы стимуляции гиперкоагуляции препаратами пероральных и трансдермальных эстрогенов. *Пинекология*. 2014. Т. 16. \mathbb{N} 2. С. 22—28. [Gromova OA, Torshin IYu, Tetruashvili NK, et al. Molecular pharmacological mechanisms of hypercoagulation stimulation by oral and transdermal estrogen preparations. *Gynecology*. 2014;16(2):22—28. (In Russ).]
- 3. Ruhlen RL, Sun GY, Sauter ER. Black Cohosh: Insights into its Mechanism(s) of Action. *Integr Med Insights*. 2008;3:21–32.
- 4. Черных В.П., Георгиянц В.А., Зупанец И.А. Клинико-фармацевтические аспекты применения комплексного препарата Климактоплан // *Репродуктивное здоровье женщин.* −2004, − Т. 20. − № 4. − С. 95−98. [Chernyh VP, Georgiyanc VA, Zupanec IA. Kliniko-farmacevticheskie aspekty primeneniya kompleksnogo preparata Klimaktoplan. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshchin.* 2004;20(4):95−98. (In Russ).]
- 5. Obi N, Chang-Claude J, Berger J, et al. The use of herbal preparations to alleviate climacteric disorders and risk of postmenopausal breast cancer in a German case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Aug;18(8):2207-13. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0298
- 6. Guo Y, Yin T, Wang X, et al. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of the genus Cimicifuga: A review. *J Ethnopharmacol.* 2017 Sep 14;209:264–282. DOI: 10.1016/j.jep.2017.07.040
- 7. Huntley A, Ernst E. A systematic review of the safety of black cohosh. *Menopause*. 2003 Jan-Feb;10(1):58–64.
- 8. Yang CL, Chik SC, Li JC, et al. Identification of the bioactive constituent and its mechanisms of action in mediating the anti-inflammatory effects of black cohosh and related Cimicifuga species on human primary blood macrophages. *J Med Chem.* 2009 Nov 12;52(21):6707–6715. DOI: 10.1021/jm9006164
- 9. L ser B, Kruse SO, Melzig MF, Nahrstedt A. Inhibition of neutrophil elastase activity by cinnamic acid derivatives from Cimicifuga racemosa. *Planta Med.* 2000 Dec;66(8):751–753. DOI: 10.1055/s-2000-9563
- 10. Wuttke W, Jarry H, Haunschild J, et al. 2014. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (Cimicifuga or Actaea racemosa). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jan;139:302–310. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.02.007
- 11. Новиков В.И., Карандашов В.И., Сидорович И.Г. Иммунотерапия при злокачественных новообразованиях. М.: *Медицина*; 2002. [Novikov VI, Karandashov VI, Sidorovich IG. Immunoterapiya pri zlokachestvennyh novoobrazovaniyah. Moskva: *Medicina*; 2002. (In Russ).]
- 12. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. «Быстрый эффект» бета-аланина при приливах: сравнительное исследование взаимодействий бета-аланина, таурина и глицина с глициновыми рецепторами // *Іинекология*. − 2012. − Т. 14. − № 2. − С. 65–69. [Torshin IY, Gromova ОА. Limanova ОА. Rapid effect of beta-alanine in the therapy of hot flashes: a comparative biophysical modeling of interactions beta-alanine, taurine and glycine with the glycine receptors. *Gynecology*. 2014;14(2):65–69. (In Russ).]
- 13. Suh KS, Choi EM, Jung WW, et al. Deoxyactein protects pancreatic β-cells against methylglyoxal-induced oxidative cell damage by the upregulation of mitochondrial biogenesis. *Int J Mol Med*. 2017 Aug;40(2):539–548. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3018
- 14. Meeprom A, Sompong W, Suantawee T, et al. Isoferulic acid prevents methylglyoxal-induced protein glycation and DNA damage by free radical scavenging activity. *BMC Complement Altern Med.* 2015 Oct 5;15:346. DOI: 10.1186/s12906-015-0874-2
- 15. Moser C, Vickers SP, Brammer R, et al. Antidiabetic effects of the Cimicifuga racemosa extract Ze 450 in vitro and in vivo in ob/ob mice. *Phytomedicine*. 2014 Sep 25;21(11):1382–1389. DOI: 10.1016/j.phymed.2014.06.002
- 16. Noguchi M, Nagai M, Koeda M, et al. Vasoactive effects of cimicifugic acids C and D, and fukinolic acid in cimicifuga rhizome. *Biol Pharm Bull*. 1998 Nov;21(11):1163–1168.
- 17. Kim EY, Lee YJ, Rhyu MR. Black cohosh (Cimicifuga racemosa) relaxes the isolated rat thoracic aorta through endothelium-dependent and

- -independent mechanisms. *J Ethnopharmacol*. 2011 Nov 18;138(2):537–542. DOI: 10.1016/j.jep.2011.09.048
- 18. Zheng TP, Sun AJ, Xue W, et al. Efficacy and safety of Cimicifuga foetida extract on menopausal syndrome in Chinese women. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(11):2034–2038.
- 19. Campos LB, Gilglioni EH, Garcia RF, et al. Cimicifuga racemosa impairs fatty acid -oxidation and induces oxidative stress in livers of ovariectomized rats with renovascular hypertension. *Free Radic Biol Med.* 2012 Aug 15;53(4):680–689. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.05.043
- 20. Можейко М.Е., Потанина М.В., Сударева Н.В., и др. Артериальная гипертония и климактерический синдром у женщин в постменопаузе: особенности лечения. *Клиническая геронтология*. 2008. Т. 14. № 3. С. 25—28. [Mozhejko ME, Potanina MV, Sudareva NV, i dr. Arterial'naya gipertoniya i klimaktericheskij sindrom u zhenshchin v postmenopauze: osobennosti lecheniya. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2008;14(3):25—28. (In Russ).]
- 21. Wang KC, Chang JS, Chiang LC, Lin CC. Cimicifuga foetida L. Inhibited Human Respiratory Syncytial Virus in HEp-2 and A549 Cell Lines. *Am J Chin Med*. 2012;40(1):151–162. DOI: 10.1142/S0192415X12500127
- 22. Wang KC, Chang JS, Lin LT, et al. Antiviral effect of cimicifugin from Cimicifuga foetida against human respiratory syncytial virus. *Am J Chin Med.* 2012;40(5):1033–1045. DOI: 10.1142/S0192415X12500760
- 23. Dai XF, Yi XF, Sun ZQ, Ruan P. *Cimicifuga foetida L.* plus adefovir effectively inhibits the replication of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B. Biomed Rep. 2016 Apr;4(4):493–497. DOI: 10.3892/br.2016.601
- 24. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. Гинекология. 2017; 05: 4–9 // Гинекология. 2016. № 4. С. 39—44.
- 25. Yamahara J, Kobayashi M, Kimura H, et al. Biologically Active Principles of Crude Drugs: The Effect of Cimicifugae Rhizoma and Constituents in Preventiive Action on the Carbon Tetrachloride-Induced Liver Disorder in Mice. *Shoyakugaku Zasshi*. 1985;39(1):80–84.
- 26. Kong Y, Li F, Nian Y, Zhou Z, Yang R, Qiu MH, Chen C. KHF16 is a Leading Structure from Cimicifuga foetida that Suppresses Breast Cancer Partially by Inhibiting the NF- B Signaling Pathway. Theranostics. 2016 Apr 12;6(6):875–886. DOI: 10.7150/thno.14694. eCollection 2016. PMID: 27162557.
- 27. Zheng TP, Sun AJ, Xue W, et al. Efficacy and safety of Cimicifuga foetida extract on menopausal syndrome in Chinese women. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(11):2034–2038.
- 28. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Евзиков Г.Ю. *Нервные болезни*. Медицинское информационное агентствоя; 2018. [Parfenov VA, Yahno NN, Evzikov GYu. *Nervnye bolezni*. Medicinskoe informacionnoe agentstvoya; 2018. (In Russ).]
- 29. Zhu DF, Zhu GL, Kong LM, et al. Cycloartane Glycosides from the Roots of Cimicifuga foetida with Wnt Signaling Pathway Inhibitory Activity. *Nat Prod Bioprospect*. 2015 Feb 19;5(2):61–67. DOI: 10.1007/s13659-015-0053-7
- 30. Findeis MA, Schroeder F, McKee TD, et al. Discovery of a novel pharmacological and structural class of gamma secretase modulators derived from the extract of Actaea racemosa. *ACS Chem Neurosci*. 2012 Nov 21;3(11):941–951. DOI: 10.1021/cn3000857
- 31. Nian Y, Zhu H, Tang WR, Luo Y, Du J, Qiu MH. Triterpenes from the aerial parts of Cimicifuga yunnanensis and their antiproliferative effects on p53(N236S) mouse embryonic fibroblasts. J Nat Prod. 2013 May 24;76(5):896–902. DOI: 10.1021/np4000262. Epub 2013 Apr 26. PMID:23621813
- 32. Xi S, Liske E, Wang S, et al. Effect of Isopropanolic Cimicifuga racemosa Extract on Uterine Fibroids in Comparison with Tibolone among Patients of a Recent Randomized, Double Blind, Parallel-Controlled Study in Chinese Women with Menopausal Symptoms. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014;717686. DOI: 10.1155/2014/717686
- 33. Bai W, Henneicke-von Zepelin HH, Wang S, et al. Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: a randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone. *Maturitas*. 2007 Sep 20;58(1):31–41. DOI: 10.1016/j.maturitas.2007.04.009
- 34. Баранов И.И., Серов В.Н. Климактоплан в терапии климактерического синдрома. PMЖ. -2005. -T. 13. -№ 1. -C. 11–14. [Baranov II, Serov VN. Klimaktoplan v terapii klimaktericheskogo sindroma. RMJ. 2005;13(1):11–14. (In Russ).]
- 35. Кузнецова И.В. Растительные лекарственные средства на основе экстракта цимицифуги как безопасная альтернатива в коррекции менопаузальных симптомов // *Гинекологя*. -2014. -T. 16. -№ 4. -C. 34–38. [Kuznetsova IV. Herbal medicines based on a black cohosh extract Cimicifuga as a safe alternative in the correction of menopausal symptoms. *Gynecology*. 2014;16(4):34-38. (In Russ).]

- 36. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Применение Климактоплана при климактерических расстройствах в постменопаузе // Репродуктивная медицина. 2014. Т. 19. № 2. С. 27—32. [Manusharova RA, Cherkezova EI. Notes on Klimaktoplan in case of menopausal disorders during postmenopause. *Repromed.* 2014;19(2):27—32. (In Russ).]
- 37. Зелинский А.А., Ёрмоленко Т.А., Самсонова В.В., и др. Оптимизация терапии климактерического синдрома в перименопаузе // Здоровье женщины. 2012. № 6 (72). С. 157—164. [Zelinskij AA, Ermolenko TA, Samsonova VV, i dr. Optimizaciya terapii klimaktericheskogo sindroma v perimenopauze. Zdorov'e zhenshchiny. 2012;6(72):157—164. (In Russ).]
- 38. Shahin AY, Mohammed SA. Adding the phytoestrogen Cimicifugae Racemosae to clomiphene induction cycles with timed intercourse in polycystic ovary syndrome improves cycle outcomes and pregnancy rates a randomized trial. *Gynecol Endocrinol.* 2014 Jul;30(7):505–510.

DOI: 10.3109/09513590.2014.895983

- 39. Beani JC. Ultraviolet A-induced DNA damage: role in skin cancer]. Bull Acad Natl Med. 2014 Feb;198(2):273-95. French. PMID: 26263704
- 40. Моссэ И.Б., Кострова Л.Н., Дубовик Б.В., Плотникова С.И., Молофей В.П. Влияние меланина на мутагенное действие хронического облучения и адаптивный ответ у мышей. Радиационная биология. *Радиоэкология*. − 1999. − Т. 39. − № 2−3. − С. 329−333. [Mossje IB, Kostrova LN, Dubovik BV, et al. The melanin effect on mutagenic action of chronic irradiation and adaptive response in mice. Radiacionnaja biologija. *Radiojekologija*. 1999;39(2−3):329−333. (In Russ).]
- 41. Skoczy ska A, Budzisz E, Trznadel-Grodzka E, Rotsztejn H. Melanin and lipofuscin as hallmarks of skin aging. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017 Apr;34(2):97–103. DOI: 10.5114/ada.2017.67070
- 42. Godowski KC. Antimicrobial action of sanguinarine. J Clin Dent. 1989 Spring;1(4):96–101.
- 43. Southard GL, Boulware RT, Walborn DR, et al. Sanguinarine, a new antiplaque agent: Retention and plaque specificity. *J Am Dent Assoc.* 1984 Mar;108(3):338–341.