

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • ТОМ 14 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 3

[www.gynecology.su](http://www.gynecology.su)

## Содержание:

### Оригинальные статьи

- Бейшембаев А.М., Жордания К.И.*  
**Клинико-гистологические критерии стромально-клеточных опухолей яичников с элементами полового тяжа** 261
- Власина А.Ю., Солопова А.Г., Иванов А.Е., Жалылова И.М.*  
**Оценка ранних проявлений постовариозкотомического синдрома у женщин с пограничными опухолями яичников** 269
- Кобаидзе Е.Г.*  
**Хронический эндометрит у пациенток репродуктивного возраста: возможности индивидуализированной терапии** 283
- Солопова А.Г., Власина А.Ю., Сон Е.А., Иванов А.Е., Иванова Е.А.*  
**Адювантная терапия постовариозкотомического синдрома в реабилитации больных пограничными опухолями яичников: роль «противораковой» диеты** 296

### Научные обзоры

- Бицадзе В.О., Суконцева Т.А., Акиншина С.В., Сулина Я.Ю., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Султангаджиева Х.Г., Унгиадзе Д.Ю., Самбура Н.В., Григорьева К.Н., Цибизова В.И., Шкода А.С., Блинов Д.В., Макацария А.Д.*  
**Септический шок** 314
- Блинов Д.В., Хазан П.Л., Мнацаканьян А.Л., Корабельников Д.И., Сафаров А.Т., Павлова Н.В., Петренко Д.А.*  
**Ранняя менопауза и преждевременная недостаточность яичников: проблемы и перспективы** 328
- Торшин И.Ю., Рубашкина А.Н., Лапочкина Н.П., Громова О.А.*  
**Хемореактомный анализ 7-гидроксиматаирезинола, 17-эстрадиола, фитоэстрогена  $\beta$ -ситостирола и эпигаллокатехин-3-галлата** 347
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Тапильская Н.И.*  
**Систематический анализ патофизиологии сосудистых пароксизмов в перименопаузе:нутрицевтические методы коррекции** 361

### Письмо в редакцию

- Макацария А.Д., Ди Ренцо Д.К., Риццо Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Блинов Д.В., Вовк Е.И., Говоров И.Е., Гурьев Д.Л., Дикке Г.Б., Зайнулина М.С., Захарова Н.С., Ковалев В.В., Комличенко Э.В., Крамарский В.А., Логинов А.Б., Мальцева Л.И., Немировский В.Б., Пономарев Д.А., Рудакова Е.Б., Самбура Н.В., Серова О.Ф., Тетелютина Ф.К., Третьякова М.В., Унгиадзе Д.Ю., Цибизова В.И.*  
**О доказательной базе микронизированного прогестерона** 374

### Клинический случай

- Унгиадзе Д.Ю., Никурадзе И.В., Замтарадзе Н.Д.*  
**Роль пренатальной диагностики аномально инвазивной плаценты в исходе беременности** 384

### Рецензия на книгу

- Шкода А.С., Блинов Д.В., Макацария А.Д.*  
**В защиту часто незаслуженно оговариваемых и обижаемых врачей: рецензия на третье издание книги «Права врачей»** 395

### Из истории

- Макацария Н.А.*  
**Об образе матери с ребенком в изобразительном искусстве. Часть II. Ренессанс** 400

## Contents:

### Original articles

<i>Beishembaev A.M., Zhordania K.I.</i> <b>Clinical and histological criteria for sex cord ovarian stromal tumors</b>	261
<i>Vlasina A.Yu., Solopova A.G., Ivanov A.E., Zhalyalova I.M.</i> <b>Assessment of early symptoms of surgical menopause in patients with borderline ovarian tumors</b>	269
<i>Kobaidze E.G.</i> <b>Chronic endometritis in patients of reproductive age: individualized treatment capabilities</b>	283
<i>Solopova A.G., Vlasina A.Yu., Son E.A., Ivanov A.E., Ivanova E.A.</i> <b>Adjuvant therapy of surgical menopause symptoms in rehabilitation of patients with borderline ovarian tumors: role of “cancer immunotherapy diet”</b>	296

### Review articles

<i>Bitsadze V.O., Sukontseva T.A., Akinshina S.V., Sulina Ya.Yu., Khizroeva J.Kh., Tretyakova M.V., Sultangadzhiya Kh.G., Ungiadze J.Yu., Samburova N.V., Grigorieva K.N., Tsibizova V.I., Shkoda A.S., Blinov D.V., Makatsariya A.D.</i> <b>Septic shock</b>	314
<i>Blinov D.V., Khazan P.L., Mnatsakanyan A.L., Korabelnikov D.I., Safarov A.T., Pavlova N.V., Petrenko D.A.</i> <b>Early menopause and premature ovarian insufficiency: problems and prospects</b>	328
<i>Torshin I.Yu., Rubashkina A., Lapochkina N.P., Gromova O.A.</i> <b>Chemoreactome analysis of 7-hydroxymatairesinol, 17-estradiol, phytoestrogen <math>\beta</math>-sitosterol and epigallocatechin-3-gallate</b>	347
<i>Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A., Tapiiskaya N.I.</i> <b>A systematic analysis of vascular paroxysm pathophysiology in perimenopause: methods for nutritional correction</b>	361

### Letter to the Editors

<i>Makatsariya A.D., Di Renzo G.C., Rizzo G., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Blinov D.V., Vovk E.I., Govorov I.E., Guryev D.L., Dikhe G.B., Zainulina M.S., Zakharova N.S., Kovalev V.V., Komlichenko E.V., Kramarskiy V.A., Loginov A.B., Maltseva L.I., Nemirovskiy V.B., Ponomarev D.A., Rudakova E.B., Samburova N.V., Serova O.F., Tetelyutina F.K., Tretyakova M.V., Ungiadze J.Yu., Tsibizova V.I.</i> <b>Regarding the evidence base of micronized progesterone</b>	374
---	-----

### Клинический случай

<i>Ungiadze J.Yu., Nikuradze I.V., Zamtaradze N.D.</i> <b>A role of prenatal diagnostics of abnormally invasive placenta in pregnancy outcome</b>	384
--	-----

### Book review

<i>Shkoda A.S., Blinov D.V., Makatsariya A.D.</i> <b>In defense of undeservedly accused and offended medical doctors: “Medical Doctor’s Rights”, a 3rd edition review</b>	395
--	-----

### From history

<i>Makatsariya N.A.</i> <b>About the image of mother with child in fine arts. Part II. Renaissance</b>	400
---	-----



# Хемореактомный анализ 7-гидроксиматаирезинола, 17-эстрадиола, фитоэстрогена $\beta$ -ситостирола и эпигаллокатехин-3-галлата

И.Ю. Торшин<sup>1,2</sup>, А.Н. Рубашкина<sup>3</sup>, Н.П. Лапочкина<sup>3</sup>, О.А. Громова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт фармакоинформатики ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление»  
Российской академии наук»; Россия, 119333 Москва, ул. Вавилова, д. 42;

<sup>2</sup>Центр хранения и анализа больших данных  
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;  
Россия, 119234 Москва, Ленинские горы, д. 1;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 153012 Иваново, Шереметьевский пр., д. 8

**Для контактов:** Ольга Алексеевна Громова, e-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

## Резюме

Представлены результаты оценок свойств 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) в сравнении с контрольными молекулами (17-эстрадиол, фитоэстроген  $\beta$ -ситостирол, эпигаллокатехин-3-галлат). Результаты хемореактомного моделирования позволили сформулировать молекулярные механизмы осуществления фармакологических эффектов 7-ГМР для противовоспалительных (ингибирование 5-липоксигеназы, матриксной металлопротеиназы MMP2, митоген-активируемой киназы p38-альфа, рецептора лейкотриена b4, рецептора простаглицина), противоопухолевых (антиоксидантный эффект за счёт ингибирования гемоксигеназы-2, ингибирование циклин-зависимых киназ 3 и 4, фактора роста эпидермиса, белка mTOR), вазодилаторных (ингибирование адренорецепторов и ренина), антибактериальных и противовирусных (ингибирование вирусных протеаз 3С) свойств молекулы 7-ГМР.

**Ключевые слова:** 7-гидроксиматаирезинол, лигнаны ели, 17-эстрадиол, фитоэстроген  $\beta$ -ситостирол, эпигаллокатехин-3-галлат, хемореактомный анализ

**Для цитирования:** Торшин И. Ю., Рубашкина А.Н., Лапочкина Н.П., Громова О.А. Хемореактомный анализ 7-гидроксиматаирезинола, 17-эстрадиола, фитоэстрогена  $\beta$ -ситостирола и эпигаллокатехин-3-галлата. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(3):347–360. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.152>.

## Chemoreactome analysis of 7-hydroxymatairesinol, 17-estradiol, phytoestrogen $\beta$ -sitosterol and epigallocatechin-3-gallate

Ivan Yu. Torshin<sup>1,2</sup>, Anna N. Rubashkina<sup>3</sup>, Nina P. Lapochkina<sup>3</sup>, Olga A. Gromova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences;  
42 Vavilova Str., Moscow 119333, Russia;

<sup>2</sup>Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University;  
1 Leninskie Gory, Moscow 119234, Russia;

<sup>3</sup>Ivanovo State Medical Academy, Health Ministry of Russian Federation;  
8 Sheremetyevskiy Ave., Ivanovo 153012, Russia

**Corresponding author:** Olga A. Gromova, e-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

**Abstract**

The data on assessing properties of 7-hydroxymatairesinol (7-HMR) vs. control molecules (17-estradiol, phytoestrogen β-sytostriol, epigallocatechin-3-gallate) are presented. Chemoreactome modeling allowed to outline the molecular mechanisms underlying 7-HMR pharmacological effects for anti-inflammatory (inhibition of 5-lipoxygenase, matrix metalloproteinase MMP2, mitogen-activated kinase p38-alpha, leukotriene-b4 receptor, prostacyclin receptor), antitumor (antioxidant effect due to inhibited hemoxygenase-2, inhibition of cyclin dependent kinases 3 and 4, epidermis growth factor, protein mTOR), vasodilator (inhibited adreno-receptors and renin), antibacterial and antiviral (inhibition of viral proteases 3C) properties related to 7-HMR molecule.

**Key words:** 7-hydroxymatairesinol, spruce lignans, 17-estradiol, β-sitosterol phytoestrogen, epigallocatechin-3-gallate, chemoreactome analysis

**For citation:** Torshin I. Yu., Rubashkina A., Lapochkina N. P., Gromova O. A. Chemoreactome analysis of 7-hydroxymatairesinol, 17-estradiol, phytoestrogen β-sitosterol and epigallocatechin-3-gallate. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcja = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(3):347–360. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.152>.

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

- ▶ 7-гидроксиматаирезинол (7-ГМР) – один из основных лигнанов экстрактов ели.
- ▶ Результаты экспериментальных и клинических исследований указали на перспективность 7-ГМР как противовоспалительного и противоопухолевого средства.
- ▶ Молекулярные механизмы осуществления фармакологических эффектов 7-ГМР не вполне изучены.

**Что нового дает статья?**

- ▶ Получены оценки фармакологических свойств 7-ГМР в сравнении с контрольными молекулами (17-эстрадиол, фитоэстроген β-ситостирол, эпигаллокатехин-3-галлат).
- ▶ Сформулированы молекулярные механизмы осуществления противовоспалительных эффектов 7-ГМР (ингибирование 5-липоксигеназы, матриксной металлопротеиназы MMP2, митоген-активируемой киназы p38-альфа, рецептора лейкотриена b4, рецептора простаглицлина).
- ▶ Идентифицированы механизмы противоопухолевых эффектов 7-ГМР: антиоксидантный эффект за счёт ингибирования гемоксигеназы-2, ингибирование циклин-зависимых киназ 3 и 4, фактора роста эпидермиса, белка mTOR.

**Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?**

- ▶ Перспективно включение 7-ГМР в комплексную терапию воспалительных и опухолевых заболеваний.
- ▶ Показаны дополнительные эффекты 7-ГМР: вазодилаторные (ингибирование адренорецепторов и ренина) и противовирусные (ингибирование вирусных протеаз 3C).
- ▶ Потенциально использование 7-ГМР как гепатопротектора (активация фактора роста гепатоцитов, аденилатциклазы-2 и печеночной триацилглицериновой липазы).

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

- ▶ 7-hydroxymatairesinol (7-HMR) is one of the main lignans derived from spruce extracts.
- ▶ The data of experimental and clinical studies pointed that 7-HMR holds promise as anti-inflammatory and antitumor agent.
- ▶ The molecular mechanisms of 7-HMR-related pharmacological effects of are not fully investigated.

**What are the new findings?**

- ▶ Assessed pharmacological properties related to 7-HMR vs. control molecules (17-estradiol, phytoestrogen β-sitosterol, epigallocatechin-3-gallate) have been obtained.
- ▶ Molecular mechanisms underlying 7-HMR anti-inflammatory effects were outlined (inhibition of 5-lipoxygenase, matrix metalloproteinase MMP2, mitogen-activated kinase p38-alpha, leukotriene b4 receptor, prostacyclin receptor).
- ▶ 7-HMR antitumor mechanisms were identified: antioxidant effect due to inhibition of hemoxygenase-2, inhibition of cyclin-dependent kinases 3 and 4, epidermal growth factor, mTOR protein.

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

- ▶ Inclusion of 7-HMR into combination therapy of inflammatory and tumor diseases holds promise.
- ▶ Additional 7-HMR effects were noted: vasodilator (inhibition of adrenergic receptors and renin) and antiviral (inhibition of viral proteases 3C) activity.
- ▶ 7-HMR may be potentially used as a hepatoprotective agent (activation of hepatocyte growth factor, adenylylase-2 and hepatic triacylglycerol lipase).

**Введение / Introduction**

7-гидроксиматаирезинол (7-ГМР), являющийся одним из основных компонентов экстрактов лигнанов из ели обыкновенной (*Picea abies*), характеризуется антиоксидантными, противоопухолевыми и противовоспалительными свойствами [1, 2]. Считается, что 7-ГМР может проявлять в частности и свойства фитоэстрогенов, хотя имеющиеся данные несколько проти-

воречивы [3]. В целом, результаты экспериментальных и клинических исследований указали на перспективность 7-ГМР как противовоспалительного и противоопухолевого средства. Тем не менее фармакологическое действие 7-ГМР не изучено на уровне молекулярных механизмов.

В рамках одного из предлагаемых объяснений механизма действия 7-ГМР считается, что 7-ГМР

может проявлять свойства, подобные фитоэстрогенам. Это объяснение отчасти связано с эффективностью практического использования 7-ГМР для лечения приливов [2]. Однако объяснение терапевтического действия при приливах эстроген-замещающим эффектом 7-ГМР не подтверждается результатами анализа взаимодействий этой молекулы с рецепторами эстрогенов [3].

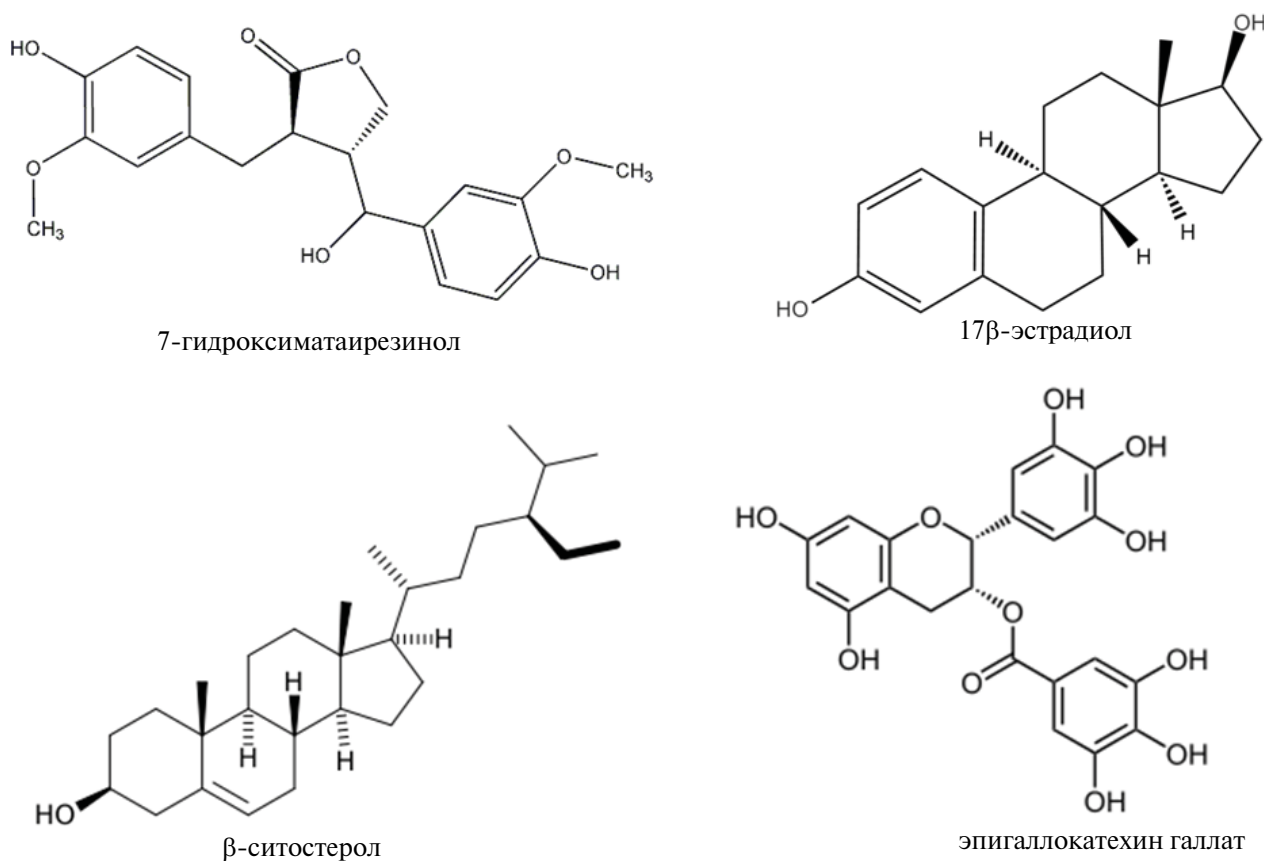
Хорошо известно, что для лечения приливов пациенткам с высоким риском опухолевых заболеваний и отягощенным онкологическим анамнезом, как правило, исключаются эстроген-содержащие препараты и используется альтернативная терапия (беталанин, фитоэстрогены, модуляторы серотонинергической активности и др.). Для снижения опухолевых рисков применяются, в частности, природные экстракты полифенолов, в том числе производные эпигаллокатехинов.

Хемореактомный анализ [4, 5] позволяет выявлять белки протеома человека, ответственные за реализацию фармакологических эффектов молекул [6–9]. При установлении таргетных белков протеома, с которыми взаимодействует та или иная молекула, становится возможным обнаружение влияний молекул на процессы терморегуляции, воспаление, пролиферацию клеток и др.

**Цель исследования:** проведение хемореактомного анализа свойств молекулы 7-ГМР в сравнении с другими упоминаемыми выше молекулами – основной формой эстрогена (17-эстрадиол), фитоэстрогеном ( $\beta$ -ситостерол) и полифенолом эпигаллокатехин-3-галлат.

## Материалы и методы / Materials and Methods

Проводился анализ 4 молекул: 7-ГМР, 17-эстрадиол,  $\beta$ -ситостерол, эпигаллокатехин-3-галлат (рис. 1). Хемореактомный анализ позволяет получить оценки фармакологических свойств молекул на основании их химических структур. Хемореактомный подход к анализу проблемы «структура молекулы–свойство молекулы» – новейшее направление приложения систем искусственного интеллекта в области постгеномной фармакологии. Анализ фармакологических «возможностей» молекул в рамках хемореактомной методологии проводится посредством сравнения химической структуры исследуемой молекулы со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства уже были изучены в экспериментальных и клинических исследованиях. «Обучение» алгоритмов искусственного интеллекта проводится на основе «больших данных»,



**Рисунок 1.** Химические формулы исследованных молекул.

**Figure 1.** Chemical formulas for molecules examined.

представленных в базах данных PubChem/PHARMGKB, HMDB, STRING и др., осуществляется с многоуровневым контролем качества обучения в рамках «скользящего контроля» в рамках комбинаторной теории разрешимости и теории классификации значений признаков [6–9].

Комбинаторная теория разрешимости, представляющая собой развитие алгебраического подхода к задачам распознавания, является современным инструментом для исследования признаков объектов. В случае задач искусственного интеллекта, связанных с анализом химической структуры и свойств молекул, объектами исследования являются *хемографы*. Хемограф ( $\chi$ -граф) – особая разновидность графа (т.е. математического объекта, являющегося как совокупности множества вершин и множества ребер – связей между вершинами). Хемографом называется конечный, связный, неориентированный, размеченный граф без петель, с кликовым числом не превышающим 3. В рамках комбинаторной теории разрешимости для  $\chi$ -графов вводится функция расстояния  $d_\chi$ , которая отражает «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами [10].

Технология хемореактомного анализа подразумевает использование методов машинного обучения, теории размеченных графов, топологической и метрической теорий анализа данных. Используя теоремы о полноте инвариантов размеченных графов в рамках комбинаторного анализа разрешимости [6–10], нами был получен способ оценки «химического расстояния»  $d_\chi$  между молекулами, который был оценен на репрезентативной выборке из 50000 молекул в базе данных PubChem/HMDB [11].

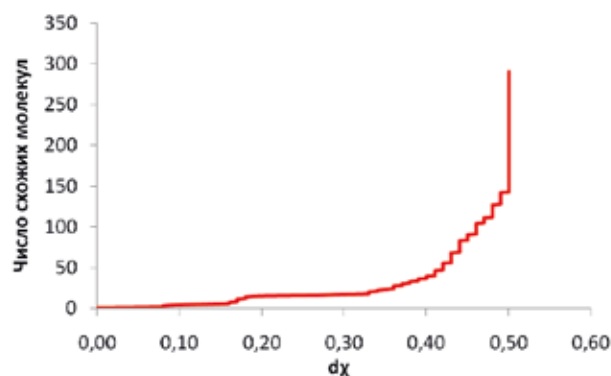
На первом этапе, используя способ вычисления  $d_\chi$ , устанавливается список молекул, наиболее близких к исследуемому веществу (например, 7-ГМР). На втором этапе для каждой молекулы из баз данных извлекаются все имеющиеся данные экспериментального измерения различных фармакологических свойств этой молекулы, для которых это свойство было измерено. Затем строится эмпирическая функция распределения (э.ф.р.) значений оцениваемого свойства. Оценки значений различных свойств вычисляются как математическое ожидание и дисперсия соответствующих э.ф.р. посредством применения современных методов прогнозирования числовых целевых переменных [10].

## Результаты и обсуждение / Results and Discussion

На первом этапе анализа свойств молекулы 7-ГМР было проведено сравнение структуры этой молекулы со всеми известными молекулами метаболома человека (т.е. множества всех метаболитов менее 1 кДа, присутствующих в организме), так как схожесть молекул лекарств с молекулами метаболома определяет их

спектр воздействия. Были оценены расстояния  $d_\chi$  от молекулы 7-ГМР до 40000 молекул в базе данных метаболома человека HMDB. Распределение значений  $d_\chi$  (рис. 2) показывает, что число схожих с 7-ГМР молекул не превышает 20 при  $d_\chi < 0,2$  и начинает резко возрастать при  $d_\chi > 0,4$ , так что при  $d_\chi \geq 0,5$  число «схожих молекул» превышает 250. Таким образом, не более 150 молекул в базе данных HMDB можно считать действительно схожими с 7-ГМР ( $d_\chi < 0,5$ ).

Полученные результаты анализа ключевых слов в описаниях этих молекул (табл. 1, 2) показывают, что



**Рисунок 2.** Гистограмма чисел молекул, схожих с 7-гидроксиматаирезинолом, на определенном «химическом расстоянии»  $d_\chi$  от молекулы 7-гидроксиматаирезинола.

**Figure 2.** Histogram of number of molecules similar to 7-hydroxymathaisinol at certain “chemical distance”  $d_\chi$  from the 7-hydroxymathaisinol molecule.

**Таблица 1.** Анализ частоты встречаемости ключевых слов в текстовых описаниях молекул, структурно схожих с 7-гидроксиматаирезинолом.

**Table 1.** Analysis of keyword frequency in text descriptions of molecules structurally similar to 7-hydroxymathaisinol.

Термин / Term	$\mu(d_\chi)$	$\sigma(d_\chi)$	$\nu(\text{терм})$
Фрукты / Fruits	0,25	0,25	0,24
Перец / Pepper	0,10	0,12	0,14
Лекарственные травы / Vulnerary plants	0,30	0,25	0,12
Чай / Tea	0,35	0,17	0,11
Олива / Olive	0,20	0,11	0,11
Цитрусовые / Citrus fruits	0,23	0,10	0,11
Розмарин / Rosemary	0,34	0,14	0,06
Шалфей / Sage	0,27	0,17	0,06
Валерьяна / Valerian	0,41	0,21	0,06
Тысячелистник / Yarrow	0,37	0,12	0,04
Польнь / Wormwood	0,29	0,14	0,04

**Примечание:**  $\mu(d_\chi)$  – среднее химическое расстояние;  $\sigma(d_\chi)$  – стандартное отклонение;  $\nu(\text{терм})$  – относительная частота встречаемости соответствующего термина в исследованных описаниях молекул; термины расположены по убыванию значения  $\nu(\text{терм})$ .

**Note:**  $\mu(d_\chi)$  – mean chemical distance;  $\sigma(d_\chi)$  – standard deviation;  $\nu(\text{term})$  – relative prevalence of term usage in examined molecule descriptions; terms organized in  $\nu(\text{term})$  descending order.

схожие с 7-ГМР молекулы являются в подавляющем большинстве случаев компонентами различных растительных экстрактов: фруктов (цитрусовые), лекарственных трав (шалфей, валерьяна, тысячелистник, полынь обыкновенная), чая, оливы и розмарина. Как известно, многие из этих растительных экстрактов используются в народной медицине и характеризуются противовоспалительными, нейропротекторными и противоопухолевыми эффектами.

Молекулы, структурно подобные 7-ГМР, характеризуются противоопухолевыми, антибактериальными, противовирусными, гепатопротекторными, противовоспалительным, вазодилатирующим, гиполипидемическим, антитромботическим, антиоксидантным, противодиабетическим и нейропротекторным эффектами (табл. 2). Приводимые далее результаты хемореактом-

ного моделирования эффектов 7-ГМР подтверждают эти потенциальные свойства молекулы 7-ГМР.

### Результаты хемореактомного моделирования эффектов 7-ГМР и молекул сравнения / Chemoreactome modeling data for effects related to 7-HMR and comparison molecules

Хемореактомное моделирование 7-ГМР и позволило выявить ряд отличий в фармакологических свойствах молекулы 7-ГМР по сравнению со свойствами контрольных молекул. Эти отличия относятся к взаимодействиям исследуемых молекул с рецепторами нейротрансмиттеров, влиянию на вазодилатацию, воспаление, противоопухолевым, антибактериальным, антивирусным свойствам молекул. Дополни-

**Таблица 2.** Соединения, полученные в результате хемоинформационного поиска, структурно схожие с 7-гидроксиматаирезиномом и характеризующиеся известной фармакологической активностью.

**Table 2.** Compounds retrieved from chemo-information search, structurally similar to 7-hydroxymathairesinol and characterized by verified pharmacological activity.

$d_x$	Молекула Molecule	Фармакологические свойства Pharmacological properties
0,08	Матаирезином	Лигнан, агонист адипонектинового рецептора, липолитическое действие
0,08	Арктигенин	Лигнан, агонист адипонектинового рецептора, противовирусные, противоопухолевые свойства
0,10	Кубебиниолид	Экстрагирован из перца <i>Piper cubeba</i> , противоопухолевое действие
0,16	Энтеролактон	Лигнан, формируется при действии микрофлоры кишечника на матаирезином
0,16	Викстромол	Лигнан из <i>Pinus palustris</i> (сосна), гепатопротекция, противоопухолевое действие
0,18	Дегидроферуловый дилактон	Экстрагирован из клеточных стенок пшеницы и ячменя, противовоспалительное и гепатопротекторное действие
0,33	Джинджердиол-5-ацетат	Экстрагирован из имбиря ( <i>Zingiber officinale</i> ), противовоспалительное действие
0,33	Трахелозид	Лигнан <i>Carthamus tinctorius</i> (дикий шафран), противоопухолевое действие
0,37	Сагериновая кислота	Экстракт <i>Salvia officinalis</i> (шалфей), противовоспалительное действие
0,39	Латанопрост	Аналог простагландина, противовоспалительное, вазодилатация, снижение внутриглазного давления
0,41	Вульгарин	Экстракт <i>Artemisia</i> sp. (полынь), гипогликемическое действие
0,41	Олеацеин	Экстракт <i>Olea europaea</i> (олива), нейропротекторное действие
0,41	1,3-дикофеоилхининовая кислота	Экстракт <i>citrus reticulata</i> (мандарин), гепатопротекторное действие
0,42	Канренон	Метаболит спиронолактона, противоотечное действие
0,42	Диосульбин Н, F, D	Экстракт <i>Dioscorea bulbifera</i> (горький ямс), противовоспалительное, антибактериальное действие
0,44	Диметилфукиат	Эфир кумаровой кислоты, <i>Petasites japonicus</i> , антитромботический эффект
0,44	Правастатин	Гиполипидемическое средство, ингибитор HMG-CoA-редуктазы
0,45	Токоферсолан	Витамин E, антиоксидант
0,46	Карнозол	Дитерпен розмарина, антиоксидант, нейропротекция, синтез ФРН, активатор PPAR $\gamma$ , противодиабетический эффект
0,47	Шалфехинонметид А	Экстракт <i>Salvia officinalis</i> (шалфей), противовоспалительное действие
0,48	1-альфа-ацевалтрат	Экстракт валерианы, анксиолитический эффект

**Примечание:** соединения упорядочены в соответствии со значением  $d_x$  – «химического расстояния» от молекулы 7-гидроксиматаирезинола (см. методы). Более низкие значения  $d_x$  соответствуют большей структурной близости молекулы вещества к 7-гидроксиматаирезинолу.

**Note:** compounds were organized in accordance with  $d_x$  chemical distance away from 7-hydroxymathairesinol molecule (see Methods). Lower  $d_x$  values correspond to higher structural molecular similarity to 7-hydroxymathairesinol.



тельно было проведено сравнительное фармакопротомное моделирование молекулы 7-ГМР и контрольных молекул.

### Взаимодействия 7-ГМР с рецепторами нейротрансмиттеров указывают на нейропротекторный потенциал молекулы / Interaction between 7-HMR and neurotransmitter receptors suggest molecule-related neuroprotective potential

Результаты хемореактомного моделирования взаимодействий молекул с рецепторами нейротрансмиттеров показало, что 7-ГМР в значительно меньшей мере взаимодействует с ацетилхолиновыми и N-метил-D-аспартат (NMDA) глутаматными рецепторами, чем молекулы сравнения (табл. 3). Это позволяет предположить, что 7-ГМР не будет вмешиваться в ацетилхолиновую и глутаматную нейротрансмиссию. Это означает, что 7-ГМР не будет оказывать негативного воздействия на процессы возбуждения-торможения в центральной нервной системе.

В то же время молекула 7-ГМР может в большей степени, чем молекулы сравнения, взаимодействовать с аденозиновыми рецепторами, оказывая слабый ингибирующий эффект. Например, значение константы ингибирования ( $K_i$ ) аденозинового рецеп-

тора A2 стриатальной мембраны мозга составило  $3213 \pm 1101$  нмоль/л и было гораздо выше для молекул сравнения ( $K_i = 4392...7485$  нмоль/л). Ингибирование аденозиновых рецепторов типа A1 и A2 в головном мозге будет иметь слабый тонический эффект, подобный эффекту кофеина (который является антагонистом аденозиновых рецепторов). Заметим, что хемоинформационный анализ указал на частичную схожесть структуры 7-ГМР с производными кофеиновой кислоты (табл. 2).

Результаты хемореактомного моделирования 7-ГМР также позволили сформулировать механизмы предполагаемого нейропротекторного действия этой молекулы. Заметим, что среди схожих с 7-ГМР молекул отмечаются молекулы с подтвержденным нейропротекторным действием, в частности карнозол (табл. 2).

Так, хемореактомный анализ указал на возможность более выраженного ингибирования молекулой 7-ГМР протеинкиназы C-дельта человека (табл. 3). Протеинкиназа C-дельта вовлечена в сложные механизмы регуляции роста, апоптоза и дифференциации клеток различных типов, в том числе нейронов. Известно, что ингибиторы протеинкиназы C-дельта проявляют нейропротекторные и нейротрофические свойства [12].

**Таблица 3.** Результаты хемореактомного моделирования взаимодействий 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) и контрольных молекул с рецепторами нейротрансмиттеров.

**Table 3.** Results of chemoreactome modelling for interactions between 7-hydroxymathairesinol (7-HMR) and control molecules with neurotransmitter receptors.

Конст. Const.	Ед. U	Активность Activity	7-ГМР 7-HMR	ЭСД ESD	СТС STS	ЭПКГ EPCG	Ош. Err.
$K_i$	нмоль/л	Связывание с аденозиновым рецептором A2 стриатальной мембраны мозга при использовании [3H]CGS-21680 в качестве радиолиганда	3213	7485	4392	4559	1101
–	%	Связывание с аденозиновым рецептором A1 стриатальной мембраны мозга крыс при вытеснении лиганда [3H]-R-PIA в концентрации 100 мкмоль/л	16	7	8	12	11
–	%	Ингибирование связывания лиганда [3H]-CGS 21680 аденозиновыми рецепторами A2 мозга крыс при концентрации 20 мкмоль/л	38	18	17	37	33
IC50	нмоль/л	Ингибирование мускариновых рецепторов ацетилхолина M2 в сердечной мембране крысы	4193	661	848	1795	1205
$K_i$	нмоль/л	Сродство к сайту связывания глицина NMDA рецептора мембран головного мозга	1011	74	92	1011	895
–	нмоль/л	Аллостерическая модуляция мускаринового рецептора ацетилхолина M1 при стимуляции клеток ацетилхолином	1111	82	257	256	1101
IC50	нмоль/л	Ингибирование протеинкиназы C-дельта человека	159	282	281	232	120
–	%	Нейропротекторная активность в дозе 1 мкмоль/л в клетках линии SH-SY5Y при воздействии $H_2O_2$	25	0	0	25	21
–	%	Устранение скополамин-индуцированного нарушения памяти у мышей при введении подкожно 0,16 мг/кг	27	0	0	0	20
–	%	Нейротрофическая активность через 48 ч воздействия в дорзальной ганглии цыпленка при сравнении с контролем	29	0,84	1,85	21	52

**Примечание:** Конст. – международное обозначение соответствующей константы биологической активности (если имеется); Ед. – единицы измерения константы; ЭСД – эстрадиол; СТС – ситостерол; ЭПКГ – эпигаллокатехин галлат; Ош. – ошибка в оценке полученного значения константы.

**Note:** Const. – international designation of relevant constant for biological activity (if any); U – units of constant; ESD – estradiol; STS – sitosterol; EPCG – epigallocatechin gallate; Err. – error in assessing calculated constant value.

Хемореактомное моделирование также подтвердило возможные нейропротекторные свойства молекулы 7-ГМР. В частности, спрогнозирована нейропротекторная активность в дозе 1 мкмоль/л в клетках линии SH-SY5Y при воздействии  $H_2O_2$  (+25 % выживания клеток, контрольные молекулы – 0...25 %) и нейротрофическая активность 7-ГМР в дорзальном ганглии цыпленка (+29 %, контрольные молекулы – 0,84...21 %) (табл. 3).

#### Вазодилаторные эффекты 7-ГМР / 7-HMR-related vasodilator effects

Результаты хемореактомного моделирования эффектов 7-ГМР указали на возможные вазодилаторные эффекты молекулы (табл. 4). По сравнению с результатами моделирования контрольных молекул, 7-ГМР может проявлять значительно более выраженную вазодилаторную активность при ингибировании сокращения аорты крыс при воздействии норадреналином (на 42 %, контрольные молекулы – 11...31 %), в моделях спонтанной гипертензии (на 25 %), соль-зависимой гипертензии (на 41 %) и др. При этом, по всей видимости, вазодилаторный эффект 7-ГМР не связан с модуляцией активности рецептора ангиотензина II, так как вычисленное значение  $IC_{50}$  (т.е. концентрация, необходимая для 50%-го ингибирования рецептора ангиотензина II) было существенно выше для 7-ГМР ( $IC_{50} = 6214 \pm 3112$  нмоль/л), чем для молекул сравнения ( $IC_{50} = 13...2314$  нмоль/л). Возможным молекулярным механизмом прогнозируемых вазодилаторных эффектов 7-ГМР является ингибирование адренорецепторов и ренина (см. ниже результаты фармакопротеомного моделирования).

#### Противовоспалительные эффекты 7-ГМР / 7-HMR-related anti-inflammatory effects

Результаты хемореактомного моделирования указали на противовоспалительные эффекты 7-ГМР, обусловленные ингибированием окисления арахидоновой кислоты 5-липоксигеназой, матриксной металлопротеиназой MMP2 и митоген-активируемой киназой p38-альфа (табл. 5). Значение константы ингибирования 5-липоксигеназы было в несколько раз ниже для 7-ГМР ( $IC_{50} = 213 \pm 169$  нмоль/л), чем для молекул сравнения ( $IC_{50} = 608...887$  нмоль/л). Ингибирование синтеза провоспалительных простагландинов в каскаде арахидоновой кислоты действительно будет сопровождаться ингибированием развития отёка в каррагинановой модели отёка у крыс (7-ГМР – на 56 %, контрольные молекулы – на 6,4...37 %, табл. 5).

Интересным эффектом 7-ГМР является более выраженное по сравнению с контрольными молекулами ингибирование митоген-активируемой киназы p38-альфа MAPK14 ( $IC_{50} = 261 \pm 292$  нмоль/л, контрольные молекулы – 376...425 нмоль/л). Известно, что p38-киназы MAPK11, MAPK12, MAPK13, MAPK14 участвуют в передаче сигнала от провоспалительных цитокинов, поэтому ингибиторы p38 MAP-киназ (и, в частности, MAP-киназы p38-альфа, MAPK14) исследуются как потенциальные противовоспалительные средства [13].

Противовоспалительные эффекты 7-ГМР важны, в частности, в профилактике и терапии опухолевых заболеваний. Хемореактомное моделирование подтвердило наличие у молекул 7-ГМР противоопухолевых эффектов и позволило установить наиболее вероятные молекулярные механизмы осуществления этих эффектов (табл. 6). Моделирование показало

**Таблица 4.** Результаты хемореактомного моделирования эффектов 7-гидроксииматаирезинола (7-ГМР) и контрольных молекул на вазодилатацию.

**Table 4.** Results of chemoreactome modelling for 7-hydroxymathairesinol (7-HMR) and control molecule effects on vasodilation.

Конст. Const.	Ед. U	Активность Activity	7-ГМР 7-HMR	ЭСД ESD	СТС STS	ЭПКГ EPCG	Ош. Err.
Ki	нмоль/л	Связывание с рецептором ангиотензина-II крыс	116	59	64	115	80
IC50	нмоль/л	Концентрация, необходимая для 50%-го ингибирования рецептора ангиотензина-II	6214	14	13	2314	3112
–	%	Вазодилаторная активность в концентрации 100 мкмоль/л как ингибирование сокращения аорты крыс при воздействии норадреналином	42	11	21	31	42
–	–	Снижение АД при пероральном приёме 135 мкмоль/кг у спонтанно гипертензивных крыс	25	11,7	15,7	14,4	16
–	–	%	41	22	22	27	6,3
EC50	нмоль/л	Вазодилатация аорты крыс линии Вистар	328	896	896	2964	252
–	%	Вазодилатация аорты морской свинки как ингибирование сокращения, индуцированного кальцием	26	7	17	15	23

**Примечание:** Конст. – международное обозначение соответствующей константы биологической активности (если имеется); Ед. – единицы измерения константы; ЭСД – эстрадиол; СТС – ситостерол; ЭПКГ – эпигаллокатехин галлат; Ош. – ошибка в оценке полученного значения константы.

**Note:** Const. – international designation of relevant constant for biological activity (if any); U – units of constant; ESD – estradiol; STS – sitosterol; EPCG – epigallocatechin gallate; Err. – error in assessing calculated constant value.

Хемореактомный анализ 7-гидроксиматаирезинола, 17-эстрадиола, фитоэстроген β-ситостирола и эпигаллокатехин-3-галлата

**Таблица 5.** Результаты хемореактомного моделирования противовоспалительных эффектов 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) и контрольных молекул.

**Table 5.** Results of chemoreactome modelling of anti-inflammatory effects for 7-hydroxymatairesinol (7-HMR) and control molecules.

Конст. Const.	Ед. U	Активность Activity	7-ГМР 7-HMR	ЭСД ESD	СТС STS	ЭПКГ EPCG	Ош. Err.
IC50	нмоль/л	Ингибирование окисления арахидоновой кислоты 5-липоксигеназой человека	213	608	608	887	169
IC50	нмоль/л	Ингибирование 5-липоксигеназы in vitro	1855	2937	2937	2937	690
–	%	Ингибирование отёка при приёме в дозе 30 мг/кг per os в каррагинановой модели отёка у крыс	56	6,4	37	32	28
–	%	Противовоспалительная активность как % ингибирования отёка при введении в дозе 50 мг/кг через 1 ч до воспроизведения каррагинановой модели у крыс	17,3	8,5	14,2	8,5	24
IC50	нмоль/л	Ингибирование MMP2	349	672	682	1627	712
–	%	Противовоспалительная активность у крыс как ингибирование индуцированного каррагинаном отека лапы при введении в дозе 50–70 мг/кг за 1 ч до воспроизведения модели	39	13	24	19	25
IC50	нмоль/л	Ингибирование митоген-активируемой киназы p38 альфа (МАРК14)	261	376	376	425	292

**Примечание:** Конст. – международное обозначение соответствующей константы биологической активности (если имеется); Ед. – единицы измерения константы; ЭСД – эстрадиол; СТС – ситостерол; ЭПКГ – эпигаллокатехин галлат; Ош. – ошибка в оценке полученного значения константы.

**Note:** Const. – international designation of relevant constant for biological activity (if any); U – units of constant; ESD – estradiol; STS – sitosterol; EPCG – epigallocatechin gallate; Err. – error in assessing calculated constant value.

**Таблица 6.** Результаты хемореактомного моделирования противоопухолевых эффектов 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) и контрольных молекул.

**Table 6.** Results of chemoreactome modelling of antitumor effects for 7-hydroxymatairesinol (7-HMR) and control molecules.

Конст. Const.	Ед. U	Активность Activity	7-ГМР 7-HMR	ЭСД ESD	СТС STS	ЭПКГ EPCG	Ош. Err.
–	%	Противоопухолевая активность в дозе 5 мг/кг у мышей линии CF1, несущих карциному Эрлиха с асцитом, как % снижения числа опухолевых клеток	27	5,1	7,3	6,3	15
–	%	Процент апоптотической активности соединения в хроническом миелогенном лейкозе (клетки линии K562) при приёме в дозе 10 мкмоль/л in vitro	44	13	24	36	33
EC50	нмоль/л	Индукция апоптоза в человеческих клетках НСТ116 оценивалась как активация каспазы-3 через 48 ч in vitro	519	972	972	1090	735
–	%	Антиангиогенная активность в эмбрионах рыб <i>Danio rerio</i> как ингибирование роста межсегментного сосуда при 3 мкг/мл с окрашиванием щелочной фосфатазой по сравнению с контролем	65	1,9	4,2	5,6	67
–	%	Антиоксидантная активность in vitro как % защиты от дегидрации тимидина в геномной ДНК, индуцированной гамма-излучением	56	5,5	31	41	12
–	%	Антиоксидантная активность in vitro как % ингибирования ААРН-индуцированного перекисного окисления липидов при 100 мкмоль/л	42	0,03	0,75	0,17	46
Ki	нмоль/л	Ингибирование CDK4 человека (циклин-зависимая киназа 4) in vitro	1427	3140	3140	3140	640
IC50	нмоль/л	Ингибирование рецептора фактора роста эпидермиса (EGFR) in vitro	244	477	345	255	1147
IC50	нмоль/л	Ингибирование mTOR человека в клетках линии HEK293 in vitro	632	2416	2416	2455	1231

**Примечание:** Конст. – международное обозначение соответствующей константы биологической активности (если имеется); Ед. – единицы измерения константы; ЭСД – эстрадиол; СТС – ситостерол; ЭПКГ – эпигаллокатехин галлат; Ош. – ошибка в оценке полученного значения константы; MIC – минимальная ингибирующая концентрация.

**Note:** Const. – international designation of relevant constant for biological activity (if any); U – units of constant; ESD – estradiol; STS – sitosterol; EPCG – epigallocatechin gallate; Err. – error in assessing calculated constant value.

более выраженный проапоптотический эффект в линиях опухолевых клеток HCT116 (EC50 = 59 нмоль/л, контрольные молекулы – EC50 = 972...1735 нмоль/л), в хроническом миелогенном лейкозе (клетки линии K562, увеличение апоптоза на 44 %, контрольные молекулы – только на 13...36 %), антиангиогенную активность в эмбрионах рыб *Danio rerio* (7-ГМР – 65 %, контрольные молекул – не более 5,6 %) и торможение роста опухолей у мышей линии CF1, несущих карциному Эрлиха, сопровождающуюся асцитом (на  $27 \pm 15$  %, контрольные молекулы – только на 5,1...7,3 %).

Противоопухолевое действие 7-ГМР связано не только с антиоксидантным эффектом молекулы (например, 7-ГМР подавлял перекисное окисление липидов на 42 %, а контрольные молекулы – не более чем на 1 %). Хемореактомный анализ показал, что 7-ГМР может ингибировать циклин-зависимую киназу 4 ( $K_i = 1427$  нмоль/л, контрольные молекулы – более 3000 нмоль/л), рецептор фактора роста эпидермиса (EGFR, IC50 = 244 нмоль/л, контрольные молекулы – 255...477 нмоль/л) и белка mTOR (IC50 = 632 нмоль/л, контрольные молекулы – более 2000 нмоль/л).

Ингибирование каждого из этих белков сопровождается выраженным противоопухолевым действием. В частности, ингибиторы CDK4 (палбоциклиб и др.) уже используются в терапии опухолевых заболеваний, так как при многих опухолевых заболеваниях человека отмечена повышенная активность CDK4 и других циклин-зависимых киназ [14].

Повышенная активность рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) отмечена при различных видах опухолевых заболеваний – рак эпителия (до 80 % пациентов), опухолевые заболевания кишечника, лёгких [15]. Ингибиторы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб и др.) используются в терапии рака лёгких, цетуксимаб – в терапии рака прямой кишки [16].

Белок mTOR представляет особенный интерес, так как ингибирование избыточной активности этого белка связано не только с противоопухолевым действием, но и с геропротекцией (удлинением жизни модельных организмов). Данный белок был исходно найден как таргетный белок антибиотика рапамицина (англ. target of rapamycin), также проявляющего выраженные противоопухолевые свойства. Избыточная активация сигнального пути mTOR вносит вклад в патофизиологию различных опухолевых заболеваний (аденому простаты, рак лёгких, мочевого пузыря, почек, меланомы и др.) [17].

Ингибиторы mTOR представляют собой быстро развивающую группу противоопухолевых средств. Кроме того, ингибиторы mTOR проявляют антигиперинсулинемические, противовоспалительные и геропротекторные свойства (т.е. способствуют удлинению продолжительности жизни модельных организмов) [18]. Заметим, что хемореактомное моделирование указало на более выраженную гипогликемическую

активность 7-ГМР. Так, хемореактомная оценка значения параметра ED50 (т.е. концентрация в плазме крови, при которой отмечалось снижение уровня глюкозы в крови на 50 % после приёма внутрь) была существенно ниже в случае молекулы 7-ГМР (ED50 = 43 нмоль/л), чем в случае контрольных молекул (ED50 = 141...207 нмоль/л).

Таким образом, хемореактомный анализ указывает на выраженные противоопухолевые свойства 7-ГМР, обусловленные ингибированием трех таргетных белков: CDK4, EGFR и mTOR. Приводимые ниже результаты фармакопротеомного анализа указывают на очень низкую вероятность активации молекулой 7-ГМР эстрогеновых рецепторов. Поэтому совместное применение 7-ГМР и препаратов, непосредственно активирующих эстрогеновые рецепторы (эстроген-содержащие оральные контрацептивы, эстроген-содержащие препараты для заместительной гормональной терапии в климактерии, при резекции яичников и др.) будет снижать риск гиперпролиферации, ассоциированной с приёмом эстрогенов.

В экспериментах показано, что 7-ГМР ингибирует рост гепатомы, опухолей молочной железы, матки, предстательной железы и аденоматозной полипозной кишечной неоплазии [20]. В частности, нами было показано, что 7-ГМР дозозависимо тормозит рост солидной карциномы Эрлиха даже на фоне приёма эстрадиола. Противоопухолевый эффект 7-ГМР был наиболее выражен при использовании 120 мг/сут 7-ГМР: на 21-е сутки средний объём снижался на 620 мм<sup>3</sup>, что было достоверно ниже, чем в группе контроля ( $D = 0,59$ ;  $p = 0,00036$ ). Приём 120 мг/сут 7-ГМР достоверно тормозил интенсивность роста опухолевых узлов на фоне приёма эстрогенов: средний объём опухолевого узла на 21-е сутки снижался на 322 мм<sup>3</sup> ( $p = 0,007$ ) [21].

#### Антибактериальные и противовирусные эффекты молекулы 7-ГМР / 7-HMR-related antibacterial and antiviral effects

Результаты хемореактомного моделирования указали на достаточно широкий спектр возможных антибактериальных и противовирусных эффектов молекулы 7-ГМР (табл. 7). В частности, получены оценки антибактериальной активности 7-ГМР против стафилококков (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), стрептококков (*Streptococcus pneumoniae*), синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*), грибов (*Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*), малярийного плазмодия (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium berghei*). Также оценены возможные противовирусные эффекты 7-ГМР (против протеазы 3С риновируса HRV-14 и против протеазы 3С вируса гепатита А).

Интересно отметить, что среди схожих с 7-ГМР молекул были найдены компоненты экстрактов полыни обыкновенной (табл. 1), такие как, например,

**Таблица 7.** Результаты хемореактомного моделирования антибактериальных и противовирусных эффектов 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) и контрольных молекул.

Table 7. Results of chemoreactome modelling of antibacterial and antiviral effects for 7-hydroxymathiresinol (7-HMR) and control molecules.

Конст. Const.	Ед. U	Активность Activity	7-ГМР 7-HMR	ЭСД ESD	СТС STS	ЭПКГ EPCG	Ош. Err.
–	сут.	Противомалярийная активность против <i>Plasmodium berghei</i> , оценённая как увеличение среднего времени жизни мышей при дозе 80 мг/кг	1,177	0,04	0,05	0	0,9
–	%	Ингибирование протеазы 3С HRV-14 (риновирус человека)	11,65	0	5,82	8,58	5,7
–	%	Ингибирование протеиназы вируса гепатита А 3С при 1 мкмоль/л, тест на микропланшете	57	24	27	54	53
MIC	мкг/мл	Антибактериальная активность против <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,67	1,79	14	0,75	6,1
IC50	нмоль/л	Антималярийная активность против хлорохин-чувствительной <i>Plasmodium falciparum</i>	113	292	292	292	76
MIC	мкг/мл	Противогрибковая активность против <i>Candida albicans</i> UFPEDA-1007, 48 ч	20,4	50,6	34,9	24	5,2
–	–	Селективность, отношение CD50 к клеткам MRC5 человека к IC50 для <i>Plasmodium falciparum</i> FcB1	872	19	47	872	649
MIC	мкг/мл	Противогрибковая активность против <i>Candida krusei</i> , 24 ч	1,51	6,78	52,36	37	14
MIC	мкг/мл	Противогрибковая активность против <i>Aspergillus fumigatus</i> , 7 сут.	0,65	0,66	17,6	34,3	1,1
MIC	мкг/мл	Противогрибковая активность против <i>Candida parapsilosis</i> , 24 ч	1,56	2,82	2,83	12,1	2,0
MIC	мкг/мл	Антибактериальная активность против <i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,68	29,4	17,9	3,1	27
MIC	мкг/мл	Антибактериальная активность против <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11,7	26,4	20,4	13,1	22
MIC	мкг/мл	Антимикробная активность против <i>Candida krusei</i> 31, 48 ч	0,68	1,48	1,48	0,87	32
MIC	мкг/мл	Антибактериальная активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,43	1,56	1,56	1,2	8

**Примечание:** Конст. – международное обозначение соответствующей константы биологической активности (если имеется); Ед. – единицы измерения константы; ЭСД – эстрадиол; СТС – ситостерол; ЭПКГ – эпигаллокатехин галлат; Ош. – ошибка в оценке полученного значения константы.

**Note:** Const. – international designation of relevant constant for biological activity (if any); U – units of constant; ESD – estradiol; STS – sitosterol; EPCG – epigallocatechin gallate; Err. – error in assessing calculated constant value.

вульгарин (табл. 2). Известно, что экстракты полыни (в частности, полыни однолетней, *Artemisia annua*) характеризуются выраженными противомалярийными свойствами [19]. Более того, одно из наиболее перспективных противомалярийных средств, артемицин, было выделено именно из полыни однолетней. Хемореактомное исследование молекулы 7-ГМР указало на противомалярийную активность против *Plasmodium berghei* у мышей как увеличение среднего времени жизни при дозе 80 мг/кг (7-ГМР – на  $1,18 \pm 0,9$  сут, контрольные молекулы – не более чем на 0,05 сут) и против хлорохин-чувствительных штаммов *Plasmodium falciparum* (константа ингибирования IC50 =  $113 \pm 76$  нмоль/л, контрольные молекулы – более 290 нмоль/л).

Результаты хемореактомного моделирования фармакокинетических и фармакодинамических эффектов показали, что молекула 7-ГМР характеризуется большей стабильностью в организме, чем молекулы сравнения. На это указывает, в частности, более продолжительное время полувыведения T1/2 ( $1,74 \pm 0,42$  ч)

и более высокая метаболическая стабильность в микросомах печени человека, оцененная как процент соединения, остающегося неметаболизированным через 30 мин после введения (52 %, молекулы сравнения – 14...51 %, табл. 8).

### Фармакопротеомное моделирование 7-ГМР / 7-GMR-related pharmacoproteomic modeling

Информационная технология хемореактомного моделирования исследуемых молекул позволяет вычислять вероятности связывания, активации и ингибирования практически всех белков протеома человека (так называемое фармакопротеомное моделирование). Фармакопротеомное моделирование является *in silico* аналогом фармакопротеомных исследований, в ходе которых проводится определение уровней всех белков, экспрессируемых в исследуемых клетках/тканях, а затем производится стимулирование клеток/тканей изучаемым веществом и отмечаются изменения уровней белков в сравнении с исходным состоянием.

**Таблица 8.** Результаты хемореактивного моделирования фармакокинетических и фармакодинамических эффектов 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) и контрольных молекул.**Table 8.** Results of chemoreactome modelling of pharmacokinetic and pharmacodynamic effects for 7-hydroxymatairesinol (7-HMR) and control molecules.

Конст. Const.	Ед. U	Активность Activity	7-ГМР 7-HMR	ЭСД ESD	СТС STS	ЭПКГ EPCG	Ош. Err.
T1/2	Ч	T1/2 у собак после пероральной дозы (1 мг/кг)	1,74	0,85	0,85	1,46	0,42
–	%	Метаболическая стабильность в микросомах печени человека как % соединения, оставшегося через 30 мин	52	15	14	51	32
IC50	нмоль/л	Ингибирование калиевого канала ERG человека	558	103	164	191	8354
IC50	нмоль/л	Ингибирование СУР3А4 с использованием изтоксифлуоресцина в качестве субстрата	2924	1518	1751	1894	2209

**Примечание:** Конст. – международное обозначение соответствующей константы биологической активности (если имеется); Ед. – единицы измерения константы; ЭСД – эстрадиол; СТС – ситостерол; ЭПКГ – эпигаллокатехин галлат; Ош. – ошибка в оценке полученного значения константы.

**Note:** Const. – international designation of relevant constant for biological activity (if any); U – units of constant; ESD – estradiol; STS – sitosterol; EPCG – epigallocatechin gallate; Err. – error in assessing calculated constant value.

Фармакопротеомное моделирование показало, что молекула 7-ГМР может связываться с рецептором лейкотриена b4 (LTB4R, противовоспалительное действие), рецептором простациклина (PTGIR, противовоспалительное и вазодилаторное действие),

ренина (REN, вазодилаторное действие), бета-1-адренергическим рецептором (ADRB1, вазодилаторное действие) и прооксидантным ферментом гемоксигеназа-2 (HMOX2) (табл. 9). Возможность ингибирования была подтверждена для бета-1-адренергического

**Таблица 9.** Вероятности активации и ингибирования 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) и контрольными молекулами различных белков протеома (фармакопротеомный анализ).**Table 9.** The probabilities of activation and inhibition of different proteome proteins by 7-hydroxymatairesinol (7-HMR) and control molecules (pharmacoproteomic analysis).

Ош. Err.	7-ГМР 7-HMR	ЭСД ESD	СТС STS	ЭПКГ EPCG	Ген Gene	Белок Protein
<b>Связывание белков Protein binding</b>						
0,19	0,28	0,58	0,50	0,52	HTR1B	5-гидрокситриптаминный рецептор-1b
0,03	0,40	0,15	0,25	0,30	LTB4R	Рецептор лейкотриена b4
0,04	0,46	0,00	0,18	0,28	GSK3A	Гликогенсинтетаза киназа-3 альфа
0,33	0,49	0,32	0,29	0,00	PTGIR	Рецептор простациклина
0,03	0,62	0,00	0,33	0,45	REN	Ренин
0,50	0,86	0,00	0,65	0,67	ADRB1	Бета-1 адренергический рецептор
0,13	0,87	0,00	0,83	0,00	CETP	Белок-транспортер холестерина эфиров
0,07	0,90	0,50	0,61	0,00	HMOX2	Гемоксигеназа-2
<b>Ингибирование белков Protein inhibition</b>						
0,38	0,43	0,00	0,00	0,00	EPHA1	Эфриновый рецептор-1
0,37	0,63	0,27	0,27	0,43	PNCK	Ca-кальмодулин протеинкиназа 1b
0,59	0,71	0,41	0,41	0,43	ADRB1	Бета-1 адренергический рецептор
0,44	0,74	0,00	0,57	0,00	MAP3K2	Митоген-активированная протеинкиназа 2
0,08	0,75	0,00	0,00	0,00	LTB4R	Рецептор лейкотриена b4
0,65	0,83	0,00	0,00	0,00	CDK3	Циклинзависимая киназа 3
<b>Активация белков Protein activation</b>						
0,47	0,77	0,00	0,00	0,00	HGF	Фактор роста гепатоцитов
0,15	0,80	0,00	0,00	0,00	ADCY2	Аденилатциклаза-2
0,25	0,88	0,00	0,00	0,00	LIPC	Печеночная триацилглицериновая липаза
0,50	0,05	0,51	0,04	0,06	ESR1	Эстрогеновый рецептор 1
0,41	0,02	0,76	0,01	0,04	ESR2	Эстрогеновый рецептор 2

**Примечание:** Ош. – ошибка в оценке полученного значения константы; ЭСД – эстрадиол; СТС – ситостерол; ЭПКГ – эпигаллокатехин галлат; белки упорядочены в соответствии со значениями вероятности эффекта для 7-гидроксиматаирезинола.

**Note:** Err. – error in assessing calculated constant value; ESD – estradiol; STS – sitosterol; EPCG – epigallocatechin gallate; proteins organized in accordance with probability effect for 7-hydroxymatairesinol.

рецептора (с вероятностью 0,71) и рецептора лейкотриена b4 (с вероятностью 0,75). Высокие значения вероятности ингибирования были получены для циклин-зависимой киназы 3 (CDK3, противоопухолевое действие) и митоген-активированной протеинкиназы 2 (MAP3K2, противоопухолевое действие).

Активация молекулой 7-ГМР фактора роста гепатоцитов, аденилатциклазы-2 и печеночной триацилглицериновой липазы соответствует гепатопротекторному эффекту, особенно в случае стеатогепатита. Важно отметить, что фармакопротеомное моделирование показало, что из 4 исследованных молекул только 17-эстрадиол может активировать эстрогеновые рецепторы 1-го и 2-го типов (табл. 9). Все остальные анализируемые молекулы, включая 7-ГМР, показали весьма низкие значения вероятности активации эстрогеновых рецепторов.

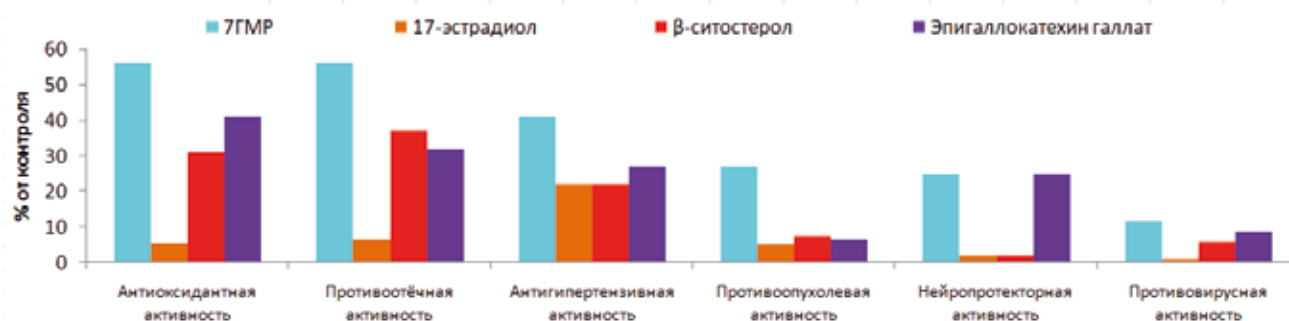
### Заключение / Conclusion

В диете современного человека содержится крайне мало лигнанов. Практически ушли из рациона отвары сосновых и еловых «почек», отвары лиственницы и других хвойных растений, богатые лигнанами. В тоже время лигнаны характеризуются широким спектром фармакологических свойств и высокой безопасностью. Сравнительный хемореактомный анализ 7-ГМР, 17-эстрадиола,  $\beta$ -ситостирола и эпигал-

локатехин-3-галлата указал на противовоспалительные, противоопухолевые, гепатопротекторные, вазодилатирующие, гиполипидемические, антитромботические, антиоксидантные, антибактериальные, противовирусные, противодиабетические и нейропротекторные эффекты 7-ГМР.

Результаты хемореактомного моделирования позволили предложить молекулярные механизмы осуществления наиболее важных эффектов 7-ГМР: противовоспалительных (ингибирование ферментов метаболизма простагландинов – 5-липоксигеназы, рецепторов лейкотриена и простаглицлина, матричной металлопротеиназы-2, киназы MAPK p38-альфа) и противоопухолевых эффектов, осуществляемых через ингибирование гемоксигеназы-2, циклин-зависимых киназ CDK3 и CDK4, активности фактора роста эпидермиса и белка mTOR (рис. 3). Заметим, что противоопухолевые эффекты 7-ГМР были подтверждены в модели солидной карциномы Эрлиха на фоне приёма эстрадиола [21].

Кроме того, показана возможность существования у молекулы 7-ГМР гепатопротекторного действия, связанного с активацией фактора роста гепатоцитов, аденилатциклазы-2 и печеночной триацилглицериновой липазы и вазодилататорных эффектов, обусловленных ингибированием ренина и адренергических рецепторов.



**Рисунок 3.** Примеры оценок фармакологических активностей 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) в сравнении с контрольными молекулами, полученные в результате хемореактомного анализа.

**Примечание:** указаны значения эффекта в процентах от контрольного эксперимента. Примеры фармакологических активностей: антиоксидантная активность (% защиты от дегидрации тимидина в геномной ДНК, индуцированной гамма-излучением *in vitro*), противоотёчная активность (% ингибирования отёка при приёме в дозе 30 мг/кг *per os* в каррагинановой модели отёка у крыс), антигипертензивная активность (% снижения давления в модели соль-зависимой гипертонии через 2 ч после приёма в дозе 50 мг/кг), противоопухолевая активность (% снижения числа опухолевых клеток у мышей линии CF1, карцинома Эрлиха), нейропротекторная активность (% выживших клеток линии SH-SY5Y при воздействии  $H_2O_2$ ), противовирусная активность (% ингибирования протеазы 3C риновируса HRV-14 человека).

**Figure 3.** Representative estimates of 7-hydroximatairesinol (7-HMR)-related pharmacological activity compared with control molecules resulting from chemoreactome analysis.

**Note:** magnitude of effects is denoted as percentage relative to control experiment. Examples of pharmacological activity: antioxidant activity (% gamma-radiation-induced *in vitro* thymidine dehydration in genomic DNA); anti-edema activity (% inhibited edema after receiving agent orally at dose of 30 mg/kg in rat carrageenan-induced edema model); anti-hypertension activity (% blood pressure decline in salt-dependent hypertension model 2 hours after receiving agent at dose of 50 mg/kg); anti-tumor activity (% reduced tumor cell burden in CF1 mouse strain, Ehrlich carcinoma); neuroprotective activity (%  $H_2O_2$ -exposed SH-SY5Y cell survival); antiviral activity (% human HRV-14 rhinovirus 3C protease inhibition).

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 18.05.2020. В доработанном виде: 20.07.2020.	Received: 18.05.2020. Revision received: 20.07.2020.
Принята к печати: 22.07.2020. Опубликована онлайн: 22.07.2020.	Accepted: 22.07.2020. Published online: 22.07.2020.
<b>Вклад авторов</b>	<b>Author's contribution</b>
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.	Authors contributed equally to this article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
<b>Конфликт интересов</b>	<b>Conflict of interests</b>
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
<b>Финансирование</b>	<b>Funding</b>
Работа проведена при поддержке гранта РФФИ 18-07-00944.	This work was funded by the RFBR grant 18-07-00944.
<b>Происхождение статьи и рецензирование</b>	<b>Provenance and peer review</b>
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

## Литература:

- Yang D., Xiao C. X., Su Z. H. et al. (-)-7(S)-hydroxymatairesinol protects against tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated inflammation response in endothelial cells by blocking the MAPK/NF- $\kappa$ B and activating Nrf2/HO-1. *Phytomedicine*. 2017;32:15–23. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.04.005>. PMID: 28732803.
- 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>.
- Cosentino M., Marino F., Ferrari M. et al. Estrogenic activity of 7-hydroxymatairesinol potassium acetate (HMR/lignan) from Norway spruce (*Picea abies*) knots and of its active metabolite enterolactone in MCF-7 cells. *Pharmacol Res*. 2007;56(2):140–7. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2007.05.001>. PMID: 17572100.
- Torshin I. Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. NY, USA: Nova Biomedical Books, 2007. 302 p. ISBN: 1-60021-752-4.
- Torshin I. Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. NY, USA: Nova Biomedical Books, 2009. 366 p. ISBN: 978-1-60692-217.
- Журавлёв Ю. И., Рудаков К. В., Торшин И. Ю. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. *Труды МФТИ*. 2011;3(4):45–54.
- Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2014;24(1):11–23. <https://doi.org/10.1134/S1054661814010209>.
- Torshin I. Yu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2010;20(3):386–95. <https://doi.org/10.1134/S1054661810030156>.
- Торшин И. Ю., Громова О. А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: Изд-во. МЦНМО, 2012. 768 с.
- Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2019;29(4):654–67. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>.
- Wishart D. S., Tzur D., Knox C. et al. HMDB: the human metabolome database. *Nucleic Acids Res*. 2007;35(Database issue):D521–6. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl923>.
- Zhang D., Anantharam V., Kanthasamy A., Kanthasamy A. G. Neuroprotective effect of protein kinase C delta inhibitor rottlerin in cell culture and animal models of Parkinson's disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;322(3):913–22. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.124669>. PMID: 17565007.
- Goldstein D. M., Gabriel T. Pathway to the clinic: inhibition of P38 MAP kinase. A review of ten chemotypes selected for development. *Curr Top Med Chem*. 2005;5(10):1017–29. <https://doi.org/10.2174/1568026054985939>. PMID: 16178744.
- Samson K. LEE011 CDK inhibitor showing early promise in drug-resistant cancers. *Oncology Times*. 2014;36(3):39–40. <https://doi.org/10.1097/01.COT.0000444043.33304.c1>.
- Walker F., Abramowitz L., Benabderrahmane D. et al. Growth factor receptor expression in squamous lesions: modifications associated with oncogenic human papillomavirus and human immunodeficiency virus. *Hum Pathol*. 2009;40(11):1517–27. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.05.010>. PMID: 19716155.
- Liang W., Wu X., Fang W. et al. Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *PLoS One*. 2014;9(2):e85245. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085245>. PMID: 24533047.
- Xu K., Liu P., Wei W. mTOR signaling in tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1846(2):638–54. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2014.10.007>. PMID: 25450580.
- Lamming D. W., Ye L., Sabatini D. M., Baur J. A. Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics. *J Clin Invest*. 2013;123(3):980–9. <https://doi.org/10.1172/JCI64099>. PMID: 23454761.
- Desrosiers M. R., Weathers P. J. Effect of leaf digestion and artemisinin solubility for use in oral consumption of dried *Artemisia annua* leaves to treat malaria. *J Ethnopharmacol*. 2016;190:313–8. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.06.041>. PMID: 27340104.
- Saarinen N. M., Wärrä A., Mäkelä S. I. et al. Hydroxymatairesinol, a novel enterolactone precursor with antitumor properties from coniferous tree (*Picea abies*). *Nutr Cancer*. 2000;36(2):207–16. [https://doi.org/10.1207/S15327914NC3602\\_10](https://doi.org/10.1207/S15327914NC3602_10). PMID: 10890032.
- Громова О. А., Рубашкина А. Н., Филимонова М. В. и др. Аджьювантная терапия лигнаном 7-гидроксиматаирезинолом как метод повышения онкологической безопасности приема эстрогенов. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(13):14–9.



## References:

- Yang D., Xiao C. X., Su Z. H. et al. (-)-7(S)-hydroxymatairesinol protects against tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated inflammation response in endothelial cells by blocking the MAPK/NF- $\kappa$ B and activating Nrf2/HO-1. *Phytomedicine*. 2017;32:15–23. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.04.005>. PMID: 28732803.
- 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>.
- Cosentino M., Marino F., Ferrari M. et al. Estrogenic activity of 7-hydroxymatairesinol potassium acetate (HMR/lignan) from Norway spruce (*Picea abies*) knots and of its active metabolite enterolactone in MCF-7 cells. *Pharmacol Res*. 2007;56(2):140–7. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2007.05.001>. PMID: 17572100.
- Torshin I. Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. *NY, USA: Nova Biomedical Books*, 2007. 302 p. ISBN: 1-60021-752-4.
- Torshin I. Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. *NY, USA: Nova Biomedical Books*, 2009. 366 p. ISBN: 978-1-60692-217.
- Zhuravlev Yu. I., Rudakov K. V., Torshin I. Yu. Algebraic criteria for local solvability and regularity as a tool for studying the morphology of amino acid sequences. [Algebraicheskie kriterii lokal'noj razreshimosti i regularnosti kak instrument issledovaniya morfologii aminokislottnyh posledovatel'nostej]. *Trudy MFTI*. 2011;3(4):45–54. (In Russ.).
- 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>.
- Torshin I. Yu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2010;20(3):386–95. <https://doi.org/10.1134/S1054661810030156>.
- Torshin I. Yu., Gromova O. A. Expert data analysis in molecular pharmacology. [Ekspertnyj analiz dannyh v molekulyarnoj farmakologii]. *Moskva: Izd-vo. MCNMO*, 2012. 768 s. (In Russ.).
- Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2019;29(4):654–67. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>.
- Wishart D. S., Tzur D., Knox C. et al. HMDB: the human metabolome database. *Nucleic Acids Res*. 2007;35(Database issue):D521–6. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl923>.
- Zhang D., Anantharam V., Kanthasamy A., Kanthasamy A. G. Neuroprotective effect of protein kinase C delta inhibitor rottlerin in cell culture and animal models of Parkinson's disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;322(3):913–22. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.124669>. PMID: 17565007.
- Goldstein D. M., Gabriel T. Pathway to the clinic: inhibition of P38 MAP kinase. A review of ten chemotypes selected for development. *Curr Top Med Chem*. 2005;5(10):1017–29. <https://doi.org/10.2174/1568026054985939>. PMID: 16178744.
- Samson K. LEE011 CDK inhibitor showing early promise in drug-resistant cancers. *Oncology Times*. 2014;36(3):39–40. <https://doi.org/10.1097/01.COT.0000444043.33304.c1>.
- Walker F., Abramowitz L., Benabderrahmane D. et al. Growth factor receptor expression in squamous lesions: modifications associated with oncogenic human papillomavirus and human immunodeficiency virus. *Hum Pathol*. 2009;40(11):1517–27. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.05.010>. PMID: 19716155.
- Liang W., Wu X., Fang W. et al. Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *PLoS One*. 2014;9(2):e85245. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085245>. PMID: 24533047.
- Xu K., Liu P., Wei W. mTOR signaling in tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1846(2):638–54. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2014.10.007>. PMID: 25450580.
- Lamming D. W., Ye L., Sabatini D. M., Baur J. A. Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics. *J Clin Invest*. 2013;123(3):980–9. <https://doi.org/10.1172/JCI64099>. PMID: 23454761.
- Desrosiers M. R., Weathers P. J. Effect of leaf digestion and artemisinin solubility for use in oral consumption of dried *Artemisia annua* leaves to treat malaria. *J Ethnopharmacol*. 2016;190:313–8. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.06.041>. PMID: 27340104.
- Saarinen N. M., Wärrä A., Mäkelä S. I. et al. Hydroxymatairesinol, a novel enterolactone precursor with antitumor properties from coniferous tree (*Picea abies*). *Nutr Cancer*. 2000;36(2):207–16. [https://doi.org/10.1207/S15327914NC3602\\_10](https://doi.org/10.1207/S15327914NC3602_10). PMID: 10890032.
- Gromova O. A., Rubashkina A. N., Filimonova M. V. et al. Adjuvant therapy with lignan 7-hydroxymatairesinol as a method of increasing the oncological safety of estrogen administration. [Ad'yuvantnaya terapiya lignanom 7-gidroksimatairezina kak metod povysheniya onkologicheskoy bezopasnosti priema estrogenov]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018;(13):14–9. (In Russ.).

## Сведения об авторах:

**Торшин Иван Юрьевич** – к.ф.-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук», Москва, Россия; старший научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. Scopus Author ID: 7003300274. Researcher ID: C-7683-2018. 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.

**Лапочкина Нина Павловна** – д.м.н., доцент кафедры онкологии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации», Иваново, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6722-2810>.

**Громова Ольга Алексеевна** – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук», Москва, Россия; ведущий научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия. E-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. Scopus Author ID: 7003589812. Researcher ID: J-4946-2017. Author ID: 94901. WOS ID: J-4946-2017.

## About the authors:

**Ivan Yu. Torshin** – PhD (Chemistry), PhD in Applied Mathematics, Senior Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Senior Researcher, Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. Scopus Author ID: 7003300274. Researcher ID: C-7683-2018. 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.

**Nina P. Lapochkina** – MD, Dr Sci Med, Associate Professor, Department of Oncology, Obstetrics and Gynecology, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6722-2810>.

**Olga A. Gromova** – MD, Dr Sci Med, Professor, Leading Researcher, Scientific Director, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Leading Researcher, Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. Scopus Author ID: 7003589812. Researcher ID: J-4946-2017. Author ID: 94901. WOS ID: J-4946-2017.



# Систематический анализ патофизиологии сосудистых пароксизмов в перименопаузе: нутрицевтические методы коррекции

О.А. Громова<sup>1,2</sup>, И.Ю. Торшин<sup>1,2</sup>, О.А. Лиманова<sup>3</sup>, Н.И. Тапильская<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Институт фармакоинформатики ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук»;  
Россия, 119333 Москва, ул. Вавилова, д. 42;

<sup>2</sup>Центр хранения и анализа больших данных  
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;  
Россия, 119234 Москва, Ленинские горы, д. 1;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 153012 Иваново, Шереметьевский пр., д. 8;

<sup>4</sup>ФГБНУ «Научно исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»;  
Россия, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

**Для контактов:** Ольга Алексеевна Громова, e-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

## Резюме

**Цель:** выполнить систематический анализ патофизиологических ролей микронутриентов и витаминоподобных веществ в контроле приливов.

**Материалы и методы.** Выполнен систематический анализ публикаций в PubMed/MEDLINE, а также в списках первоисточников идентифицированных научных статей с использованием современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации. Составлена карта молекулярно-патофизиологических процессов, выполнен анализ метрических сгущений.

**Результаты.** Выделено 3 кластера терминов, описывающих вклад различных биологических процессов в патофизиологию приливов: воспаление в сочетании с инсулинорезистентностью (кластер 1), наличие у пациентки хронических коморбидных патологий (кластер 2), нарушения обмена серотонина (кластер 3). Применение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) приемлемо не для всех пациенток. Перспективным направлением в терапии легких и умеренных приливов является использование нутрицевтиков: витаминов, микроэлементов и веществ, получаемых из растительных экстрактов (изофлавоны, фитоэстрогены и др.). Описан комплекс взаимодействий между патофизиологией приливов и дефицитами определенных микронутриентов, воспалением, инсулинорезистентностью, хроническими коморбидными патологиями и нарушениями обмена серотонина. Восполнение недостаточности витаминов С, Е, А, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолатов способствует снижению хронического воспаления, инсулинорезистентности и нормализации функционирования вегетативной нервной системы. Природные и синтетические агонисты ГАМК-рецепторов, производные триптофана, необходимые для биосинтеза серотонина, устраняют нарушения баланса нейротрансмиттеров и нормализуют активность терморегуляторной зоны гипоталамуса.

**Заключение.** Растительные изофлавоны (в том числе фитоэстрогены) способствуют преодолению эстроген-зависимой абстиненции и устранению вегетативной дисфункции.

**Ключевые слова:** сосудистые пароксизмы, перименопауза, нутрицевтики, эстровэл

**Для цитирования:** Громова О. А., Торшин И. Ю., Лиманова О. А., Тапильская Н. И. Систематический анализ патофизиологии сосудистых пароксизмов в перименопаузе: нутрицевтические методы коррекции. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(3):361–373. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.167>.

## A systematic analysis of vascular paroxysm pathophysiology in perimenopause: methods for nutritional correction

Olga A. Gromova<sup>1,2</sup>, Ivan Yu. Torshin<sup>1,2</sup>, Olga A. Limanova<sup>3</sup>, Natalia I. Tapilskaya<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences; 42 Vavilova Str., Moscow 119333, Russia;*

<sup>2</sup>*Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie gory, Moscow 119234, Russia;*

<sup>3</sup>*Ivanovo State Medical Academy, Health Ministry of Russian Federation; 8 Sheremetyevskiy Ave., Ivanovo 153012, Russia;*

<sup>4</sup>*Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D. O. Ott; 3 Mendeleevskaya liniya, Saint Petersburg 199034, Russia;*

<sup>5</sup>*Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 2 Litovskaya Str., Saint Petersburg 194100, Russia*

**Corresponding author:** Olga A. Gromova, e-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

### Abstract

**Aim:** to perform a systematic analysis of the pathophysiological role for micronutrients and vitamin-like substances in controlling hot flushes.

**Materials and Methods.** A systematic analysis of publications retrieved from PubMed/MEDLINE database as well as in the list of primary sources of the identified scientific papers was carried out by using current methods for large data analysis within the framework of topological and metric approaches applied for data recognition/classification. A map of molecular-pathophysiological processes was compiled followed by performing analysis of metric condensations.

**Results.** Three clusters of terms describing an impact of various biological processes into the pathophysiology of hot flushes were identified: inflammation combined with insulin resistance (cluster 1), the presence of chronic comorbid pathologies in patients (cluster 2), and disorders of serotonin metabolism (cluster 3). The use of menopausal hormone therapy (MHT) is not accepted for all patients. A promising direction in treatment of mild and moderate hot flushes is based on using nutraceuticals: vitamins, trace elements and substances obtained from plant extracts (isoflavones, phytoestrogens, etc.). Here, this set of interactions between pathophysiology of hot flushes and deficiency of certain micronutrients, inflammation, insulin resistance, chronic comorbid pathologies and disorders of serotonin metabolism is described. Replenished deficiency of vitamins C, E, A, B<sub>2</sub>, PP, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, and folates aids to reduce chronic inflammation, insulin resistance and normalize functioning of the autonomic nervous system. Natural and synthetic agonists of GABA receptors and tryptophan derivatives are necessary for serotonin biosynthesis and elimination of other neurotransmitter imbalances in order to normalize activity of the hypothalamic thermoregulatory region.

**Conclusion.** Plant isoflavones (including phytoestrogens) together with vitamins and other micronutrients help to overcome estrogen-dependent withdrawal symptoms and eliminate dysfunction of autonomic nervous system.

**Keywords:** vascular paroxysms, perimenopause, nutraceuticals, estrovel

**For citation:** Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A., Tapilskaya N.I. A systematic analysis of vascular paroxysm pathophysiology in perimenopause: methods for nutritional correction. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(3):361–373. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.167>.

### Введение / Introduction

Приливы (внезапные приступы жара, потоотделения, покраснения кожи, озноба верхней части туловища, длящиеся от нескольких секунд до получаса) встречаются у 70 % женщин в перименопаузе [1]. Эти вазомоторные симптомы (ВМС) вызывают физический и психический дискомфорт, ухудшают настроение, препятствуют концентрации внимания и снижают работоспособность. Частые и интенсивные приливы в ночное время вызывают бессонницу.

Наиболее известны 3 подхода к патофизиологическому объяснению приливов: абстинентный, нейро-

трансмиссерный и вегетативный. Эти подходы отображают многообразие социальных, психологических и эндокринных факторов, вносящих свой вклад в этиологию приливов [2]. Нарушения диеты (редкое, обильное питание с дефицитом микронутриентов), вредные привычки (курение, алкоголь), гиподинамия существенно повышают риск формирования приливов в перименопаузе [3].

Возможно, что недостаток эстрогенов в менопаузе (особенно на фоне гиперэстрогении до наступления менопаузы) влияет на центр терморегуляции в головном мозге [4]. Поэтому применение синтетических

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

- ▶ Применение синтетических эстрогенов снижает интенсивность приливов.
- ▶ Эстрогеновая терапия характеризуется комплексом кратковременных и долговременных побочных эффектов.
- ▶ Необходимы альтернативные подходы к терапии приливов.

**Что нового дает статья?**

- ▶ Описан комплекс взаимодействий между патофизиологией приливов, дефицитами определенных микронутриентов, воспалением, инсулинорезистентностью, хроническими коморбидными патологиями и нарушениями обмена серотонина.
- ▶ Выделены нутрицевтические подходы к терапии приливов и проведена их систематизация в контексте 3 наиболее известных гипотез патофизиологии приливов: абстинентной, нейротрансмиттерной, вегетативной.
- ▶ Восполнение недостаточности витаминов С, Е, А, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолатов способствует снижению хронического воспаления, инсулинорезистентности и нормализации функционирования вегетативной нервной системы.

**Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?**

- ▶ Гормональная терапия приливов на основе эстрогенсодержащих препаратов приемлема не для всех пациенток.
- ▶ Перспективным направлением безопасной терапии лёгких и умеренных приливов является использование нутрицевтиков (витаминов, микроэлементов и витаминоподобных веществ).
- ▶ Растительные изофлавоны (в том числе фитоэстрогены) в комплексе с витаминами способствуют преодолению эстроген-зависимой абстиненции, устранению вегетативной дисфункции и нормализации терморегуляторной функции гипоталамуса.

эстрогенов, повышая уровни эстрогенов в крови, снижает интенсивность приливов. Метаанализ 24 исследований (более 3300 пациентов) указал на значительное уменьшение числа приливов и их интенсивности при использовании эстроген-содержащих средств: отношение шансов (ОШ) = 0,13; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 0,07–0,23 [5]. Терапия синтетическими эстрогенами приводит к уменьшению остроты и частоты приливов у 80–90 % пациенток [6].

Однако многие пациентки не решаются на столь радикальное вмешательство, как гормональная терапия синтетическими эстрогенами. Женщинам, страдающим раком молочной железы [7], яичников [8], матки [9], венозной тромбозомболией [10] или имеющим семейную историю этих патологий [7] следует воздержаться от применения эстрогеновых препаратов.

Кроме того, эстроген-терапия характеризуется комплексом побочных эффектов, кратковременных и долговременных. К кратковременным последствиям относятся головная боль, избыточная задержка жидкости, болезненность молочных желез, маточные кровотечения [7], к долговременным – тромбозомболия, риск развития опухолей [11], которые отчасти

могут быть снижены комбинированием эстрогенов с прогестинами или посредством трансдермального применения эстрогенов [12].

Риски, связанные с эстрогеновой терапией приливов, побуждают искать альтернативные способы лечения приливов. Используются модификация диеты, регулярная физическая нагрузка и неэстрогеновая фармакотерапия [13]: избирательные ингибиторы серотонина или норадреналина [14], габапентин – аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), используемый для лечения различных неврологических расстройств, блокаторы дофаминовых рецепторов [15] и др.

Одним из наиболее перспективных направлений в альтернативной терапии приливов является использование микронутриентов и витаминоподобных веществ: токоферола [16]; омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [17], β-аланина [2, 3], экстрактов *Cimicifuga racemosa* [18], плодов витекса [19], изофлавонов, фитоэстрогенов [20] и других растительных экстрактов. Изофлавоны – класс гетероциклических соединений, изомерных флавоном (производным бензо-γ-пирона). Некоторые изофлавоны являются фитоэстрогенами, т.е. являются веществами растительного происхождения и проявляют эстрогеноподобную активность. Заметим, что употре-

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

- ▶ The use of synthetic estrogens reduces intensity of hot flushes.
- ▶ Estrogen therapy is characterized by a set of short-term and long-term side effects.
- ▶ Alternative approaches to therapy of hot flushes are required.

**What are the new findings?**

- ▶ A set of interactions between the pathophysiology of hot flushes, deficiencies of certain micronutrients, inflammation, insulin resistance, chronic comorbid pathologies and disorders of serotonin metabolism has been described.
- ▶ Nutraceutical approaches to the therapy of hot flushes were identified and systematized in the context of the three well-known hypotheses underlying pathophysiology of hot flushes: withdrawal symptoms, neurotransmitter, autonomic nervous system.
- ▶ Replenished deficiency of vitamins C, E, A, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, folates aids to reduce chronic inflammation, insulin resistance and normalize functioning of the autonomic nervous system.

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

- ▶ Hormone therapy of hot flushes based on estrogen-containing drugs is not accepted for all patients.
- ▶ A promising area of safe therapy for mild and moderate hot flushes relies on use of nutraceuticals (vitamins, trace elements and vitamin-like substances).
- ▶ Plant isoflavones (including phytoestrogens) combined with vitamins help to overcome estrogen-dependent abstinence, eliminate dysfunction of autonomic nervous system and normalize hypothalamic thermoregulatory function.

бление термина «фитогормоны» по отношению к фитоэстрогенам неприемлемо, так как эстрогены – лишь одна из групп гормонов.

**Цель:** выполнить систематический анализ патофизиологических ролей микронутриентов и витаминоподобных веществ в контроле приливов.

## Материалы и методы / Materials and Methods

С целью описания патофизиологических процессов, наиболее характерных для менопаузы, протекающей на фоне приливов, мы осуществили систематический компьютерный анализ массива публикаций научной литературы в PubMed/MEDLINE, а также в списках первоисточников идентифицированных научных статей. Работа была проведена с использованием современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического [21, 22] и метрического [23] подходов к задачам распознавания/классификации [24, 25].

Всего было идентифицировано 80000 работ по менопаузе, включая 5700 публикаций по приливам в период менопаузы. В ходе систематического анализа литературы были выделены 57 наиболее информативных биомедицинских терминов, характерных для публикаций по приливам (запрос «hot flashes OR hot flushes» в базе данных PubMed/MEDLINE) по сравнению с контрольными публикациями (статьи, найденные по запросу «menopause NOT hot flashes NOT hot flushes» в этой же базе данных).

Затем была проведена рубрикация текстов исследований по молекулярно-биологическим процессам в соответствии с международной номенклатурой GO (англ. Gene Ontology). Экспертный анализ позволил выделить 33 наиболее информативные рубрики, которые встречались в 2–25 раз чаще в выборке публикаций по приливам ( $p < 0,05$  для каждой из рубрик), чем в контроле. В результате проведенных расчетов была получена карта молекулярно-патофизиологических процессов, ассоциированных с патофизиологией приливов, выполнен анализ метрических сгущений.

## Результаты и обсуждение / Results and Discussion

### Анализ метрических сгущений / Analysis of metric condensations

Полученная карта молекулярно-патофизиологических процессов наглядно иллюстрирует сложные взаимодействия, существующие между наличием приливов в перименопаузе и другими патофизиологическими процессами (**рис. 1**). Анализ метрических сгущений [25] позволил выделить на карте 3 кластера терминов, описывающих вклад различных биологических процессов в патофизиологию приливов: воспаление в сочетании с инсулинорезистентностью (кластер 1), наличие у пациентки хронических комор-

бидных патологий (кластер 2), нарушения обмена серотонина (кластер 3). Кроме того, был выявлен целый ряд «внекластерных» патологий, которые также являются важными факторами, ассоциированными с формированием приливов. Практически каждый из выявленных патофизиологических процессов ассоциирован с нарушениями обмена специфических микронутриентов или витаминоподобных веществ.

В кластере 1 «Воспаление/инсулинорезистентность» собраны такие патофизиологические механизмы, как нарушения обмена простагландинов, тромбоксанов, повышенная активность толл-рецептора 2, нарушения секреции тестостерона, транспорт аргинина и импорта глюкозы в ответ на инсулин. Эти патофизиологические процессы ассоциированы с нарушениями обмена таких микронутриентов, как:

- витамин А (активация рецептора ретиноидов);
- фолаты (аденозилгомоцистеиназа, тетрагидрофоллилполиглутамат);
- витамин В<sub>2</sub> (биосинтез рибофлавина, биосинтез флавинов);
- витамин В<sub>6</sub> (метаболизм пиридоксаля, метаболизм витамина В<sub>6</sub>);
- витамин В<sub>12</sub> (транспорт кобаламина);
- витамин РР (НАД-трансгидрогеназа);
- витамин К1 (катаболизм филлохинона);
- магний (транспорт ионов магния).

Противовоспалительным действием характеризуются и фитостеролы (всасывание фитостеролов).

Описанные выше патофизиологические процессы у женщин в перименопаузе тесно ассоциированы с хроническими коморбидными патологиями (кластер 2), для которых характерно хроническое системное воспаление (гипертоническая болезнь, заболевания печени, почек, поджелудочной железы, кожи, бронхиальная астма, новообразования молочных желез).

Нарушения обмена серотонина (кластер 3) представляют собой отдельную группу патофизиологических причин, стимулирующих развитие приливов. Для пациенток с нарушениями биосинтеза, транспорта и всасывания серотонина характерны тревожность, снижение когнитивных способностей и памяти, нарушения сна, головокружение, ночной пот, артралгии. Нарушения метаболизма серотонина связаны с нарушениями биосинтеза селеноцистеина, недостаточностью витамина А (который регулирует экспрессию генов, кодирующих рецепторы нейротрансмиттеров) и катаболизма инозитолфосфатов (которые принимают участие в передаче сигналов от мембранных рецепторов серотонина внутрь клеток).

«Внекластерные» факторы, ассоциированные с формированием приливов в перименопаузе, отражают сложность и разнообразие патофизиологии приливов у конкретных пациенток. Например, в левом нижнем углу диаграммы на **рисунке 1** отражены такие факторы, как (1) снижение активности ГАМК-А рецеп-



**Рисунок 1.** Метрическая «карта» молекулярно-патофизиологических процессов, ассоциированных с патофизиологией приливов. Чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление двух соответствующих терминов в выборке публикаций по приливам. Приведены диагнозы по МКБ-10, отдельные симптомы и биологические процессы, обозначенные по международной номенклатуре GO (англ. Gene Ontology).

**Figure 1.** Metric map of molecular-pathophysiological processes associated with hot flush-pathophysiology. The closer two arbitrary points are located the more frequently two relevant terms are co-used in sample of hot flush publications. ICD-10-based disease diagnosis, separate symptoms and international Gene Ontology-based biological processes are shown.

торов и связанные с этим панические расстройства (диагноз F41.0 по МКБ-10), (2) нарушение секреции лютеинизирующего гормона, (3) разнообразные микронутриентные дефициты (дефицит цинка, никотина, витаминов  $B_1$  и  $D_3$ ).

В правом верхнем углу отражены (1) нарушения функции печени, проявляющиеся как холестаз, рвота и ассоциированные с нарушениями активности ферментов биотинидазы (дефицит биотина) и кверцетин-2,3-диоксигеназы (дефицит кверцетина); (2) показатели, указывающие на наличие гиперэстрогении в анамнезе (предменструальный синдром, N62 Гипертрофия молочной железы, миалгия; D68.5 Первичная тромбофилия; 180.0 Флебит и тромбофлебит поверхностных сосудов нижних конечностей).

На наш взгляд, взаимосвязи между перечисленными выше «кластерными» и «внекластерными» патофизиологическими процессами, приливами и дефицитами соответствующих микронутриентов следует учитывать при анализе патофизиологии приливов конкретных пациенток.

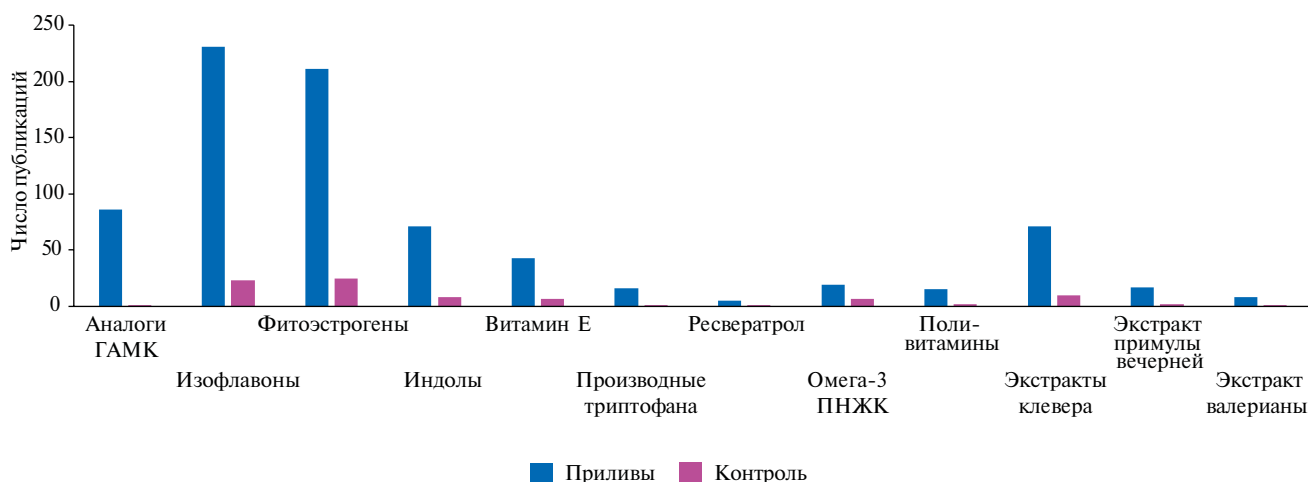
#### Перспективные нутрицевтики / Promising nutraceuticals

Более детальный анализ публикаций, извлекаемых из PubMed/MEDLINE на основании наиболее информативных биомедицинских терминов, отраженных на рисунке 1, позволил выделить микронутриентные,

витаминно-подобные и фитотерапевтические средства, которые перспективно использовать для нутрицевтической терапии приливов (рис. 2).

К этим средствам относятся модуляторы баланса нейротрансмиттеров (природные и синтетические агонисты ГАМК-рецепторов, производные триптофана, необходимые для биосинтеза серотонина), растительные изофлавоны (в том числе фитоэстрогены и ресвератрол), производные растительных индолов (снижают опухолевые риски, связанные с наступлением менопаузы), поливитаминные препараты (в том числе содержащие витамин Е и омега-3 ПНЖК). При приливах средней тяжести эффективны стандартизированные фитоэкстракты (экстракты красного клевера, примулы вечерней, валерианы), содержащие значительные количества изофлавонов.

Таким образом, проведенный анализ экспериментальных и клинических исследований позволил (1) описать широкий круг патофизиологических процессов, ассоциированных с развитием приливов, и (2) выделить ряд микронутриентных и фитотерапевтических подходов к терапии приливов. Нутрицевтические подходы к терапии приливов рассмотрены в контексте трех наиболее известных рабочих гипотез в патофизиологии приливов: абстинентной, нейротрансмиттерной, вегетативной.



**Рисунок 2.** Микронутриентные, витаминно-подобные и другие нутрицевтические средства, применяемые специфически для терапии приливов.

Выборка публикаций, найденных по запросу «hot flashes OR hot flushes» (Приливы) и «menopause NOT hot flashes NOT hot flushes» (т.е. менопауза без приливов) в качестве контроля (Контроль).

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота.

**Figure 2.** Micro-nutrient vitamin-like and other nutraceuticals in therapy of hot flashes.

A sample of scientific publications retrieved as “hot flashes OR hot flushes” and “menopause NOT hot flashes NOT hot flushes” (i.e. menopause without hot flashes OR hot flushes) used as a control.

GABA – gamma-aminobutyric acid.

### Приливы как разновидность абстинентного синдрома: роли фитоэстрогенов и изофлавонов / Hot flashes as a type of withdrawal syndrome: roles of phytoestrogens and isoflavones

Приливы могут считаться своего рода «абстиненцией» эстроген-чувствительных нейрональных систем, которые, начиная с пубертатного возраста до менопаузы, находились под воздействием высоких уровней эстрогенов [26]. Отмечается определенная схожесть в симптоматике патологии менопаузы и симптомов абстиненции в случае болезней зависимости (курение, алкоголизм и т.п.): выраженное беспокойство, необоснованная раздражительность, депрессия, приливы, ночной пот, бессонница, тремор и др. [27]. Наличие приливов в перименопаузе достоверно ( $p < 0,0001$ ) ассоциировано с депрессивными расстройствами [28].

Наглядной иллюстрацией важности абстинентного подхода является провокация приливов при резкой отмене терапии синтетическими эстрогенами пациенток с первичной аменореей: приливы, как правило, появляются только после отмены эстрогеновой терапии [29]. Абстинентная гипотеза формирования приливов указывает на несколько выводов, важных для адекватной профилактики и терапии приливов.

Во-первых, регулярное, длительное использование пероральных контрацептивов в репродуктивном периоде повышает уровни эстрогеновых производных в крови значительно выше биологически приемлемых норм. В последующем, при наступлении менопаузы у этой категории женщин может развиваться тяжелая

абстиненция (жар, профузный пот, тремор, чувство полного бессилия после приступа).

Во-вторых, инициация курса эстрогеновой терапии и окончание курса должны проводиться плавно, с использованием общих принципов лечения химической зависимости (постепенное сокращение дозы, увеличение интервалов между приёмом препаратов и др.).

В-третьих, в соответствии с абстинентной гипотезой, проявления абстиненции могут быть снижены посредством надлежащего повышения уровней экзогенных эстрогенов или их аналогов. Колебания концентраций эстрогена в перименопаузе вызывают дисфункцию терморегуляционного центра гипоталамуса, что и стимулирует развитие приливов. Фитоэстрогены, в том числе изофлавоны, куместаны и стильбены, способны снижать интенсивность проявления приливов вследствие их эстрогеноподобного действия [30].

Изофлавоны (генистеин, изофлавоны сои, даидзеин, эквол, экстракты красного клевера и др.) достоверно уменьшают частоту и интенсивность приливов по сравнению с плацебо, снижают потерю минеральной плотности кости поясничного отдела позвоночника, оказывают благоприятное влияние на систолическое артериальное давление и нормализуют уровень глюкозы крови в перименопаузе. Изофлавоны характеризуются отличным профилем безопасности [31].

Растительные изофлавоны (60 мг/сут) и габапентин (900 мг/сут) показали сопоставимую эффективность в терапии приливов (3 мес). В обеих группах пациен-

ток наблюдалось достоверное снижение симптоматики приливов (габапентин – 82 % пациенток, изофлавоны – 74 %) [32].

Изофлавоны красного клевера *Trifolium Pratense* (34 мг/сут) уменьшают менопаузальные вазомоторные симптомы [33]. Изофлавоны ирилон в составе экстракта красного клевера усиливает внутриклеточную передачу сигналов от рецептора прогестерона [34]. Метаанализ показал, что изофлавоны красного клевера *Trifolium Pratense* (40–82 мг/сут) приводят к уменьшению приливов [35]. Другой метаанализ пяти рандомизированных исследований стандартизированного экстракта красного клевера (80 мг/сут, 3 мес) подтвердил клинически значимое снижение частоты приливов по сравнению с плацебо (–3,6 приливов/сут, 95 % ДИ = 2,7–4,6;  $p = 0,00001$ ). Изофлавоны были полностью безопасны в течение всего периода проведения исследования [36].

Заметим, что изофлавоны являются модуляторами метаболизма простагландинов (**кластер 1 на рис. 1**), избыточная выработка которых отмечена при приливах. Другая группа модуляторов метаболизма простагландина, омега-3 ПНЖК, также используется в лечении приливов. Прием омега-3 ПНЖК (850 мг/сут, 16 нед) женщинами в менопаузе ( $n = 78$ , возраст – 45–65 лет) приводил к значительному снижению частоты умеренных и тяжелых приливов ( $p < 0,001$ ), что сопоставимо с эффектами изофлавонов в дозе 108 мг/сут [37].

Растительным экстрактом фитоэстрогенов, важным для терапии приливов, являются изофлавоны сои. Прием 50 мг/сут изофлавонов сои в течение 12 нед приводил к снижению частоты и интенсивности приливов ( $p = 0,001$ ) у 204 пациенток с приливами [38]. Систематический обзор 43 исследований, включившихнутрицевитическое использование изофлавонов сои в менопаузе, показал, что прием изофлавонов в дозе 20–100 мг/сут снижал сердечно-сосудистые риски, а прием в дозе 20–80 мг/сут способствовал защите от остеопороза и мышечной усталости. Дозы изофлавонов сои 50–160 мг/сут снижали риск опухолей эндометрия, молочных желез и печени, снижали частоту приливов, висцеральных жировых отложений и маркеров воспаления [39]. Клинические исследования подтвердили отсутствие риска гиперплазии эндометрия и заболеваний молочных желез при длительном, непрерывном (до 3 лет) применении изофлавонов сои в дозе до 90 мг/сут [40].

Для повышения противоопухолевой безопасности использования фитоэстрогенов используются комбинации с индол-3-карбинолом, который модифицирует тканевый метаболизм эстрогенов в сторону образования слабого 2-гидроксиэстрогена, что снижает риск эстрогензависимой пролиферации опухолевых клеток.

Микроэлемент бор способствует усилению действия фитоэстрогенов и повышает эффективность лечения

приливов. Совместно с фитоэстрогенами бор потенцирует накопление кальция в костной ткани, что важно для профилактики перименопаузального остеопороза. Дотации бора увеличивают популяцию остеобластов, повышают уровни белков остеогенеза (остеокальцина, коллагена I, белков морфогенеза костей, остеопонтина и др.), что способствует повышению прочности костной ткани [41].

#### **Нейротрансмиттерные механизмы развития приливов: роли гидрокситриптофана и других агонистов рецепторов нейротрансмиттеров / Neurotransmitter-based mechanisms of developing hot flushes: a role for hydroxytryptophan and other neurotransmitter receptor agonists**

В рамках данной гипотезы патофизиологии приливов принимается постулат о том, что изменения концентраций тех или иных производных эстрогенов в менопаузе приводят к дисфункции терморегуляторного центра головного мозга. В медиальной преоптической области гипоталамуса содержится терморегуляторное ядро, активирующее механизмы поддержания температуры тела в нормальном диапазоне, называемое терморегуляторной зоной [29]. У женщин с приливами предполагается сужение границ терморегуляторной зоны по сравнению с женщинами без приливов [42], что дестабилизирует функционирование терморегуляторного центра и приводит к возникновению приливов вследствие избыточной активации теплоотдачи посредством расширения периферических сосудов и потоотделения [43].

Сужение терморегуляторной зоны ассоциировано с нарушениями баланса нейропептидов (пептида, связанного с геном кальцитонина, гипоталамического целепептина, нейрокина В, динорфина и других эндорфинов) [44], а также с избытком норадреналина [43] и с низкими уровнями ГАМК и серотонина в крови [45]. Например, нуклеотидный вариант rs11080121 в гене транспортера серотонина SLC6A4 ассоциирован с приливами в перименопаузе, так как приводит к потере сайта связывания микроРНК hsa-miR-590-3p, участвующей в процессах терморегуляции (ОШ = 0,75; 95 % ДИ = 0,60–0,94) [46]. Поэтому поддержание серотонинергической и ГАМК-ергической нейротрансмиссии является патогенетическим подходом к терапии приливов.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) снижают частоту и тяжесть приливов на 19–60 % [47]. СИОЗС и агонист ГАМК-рецепторов габапентин способствуют достоверному снижению частоты приливов [48, 49].

Нутрицевитический подход к усилению серотонинергической нейротрансмиссии подразумевает использование молекул-предшественников серотонина (триптофана, 5-гидрокситриптофана и др.). У женщин в перименопаузе существенно изменяются не только уровни стероидных гормонов, но и концентрации



триптофана и серотонина в тромбоцитах. В клиническом исследовании 63 пациенток 45–55 лет общая длительность ночного сна и частота приливов достоверно коррелировали с концентрацией триптофана в тромбоцитах [50].

5-гидрокситриптофан является промежуточным продуктом в биосинтезе серотонина. Способствуя повышению биосинтеза серотонина, 5-гидрокситриптофан совместно с витамином  $B_6$  увеличивает синтез эндорфинов, отвечающих за снижение восприятия боли. В частности, 5-гидрокситриптофан способствует снижению фибромиалгии у пациенток с климактерическим синдромом [51].

#### **Приливы как проявление вегетативной дисфункции – роли витаминов / Hot flushes as manifested vegetative dysfunction – a role for vitamins**

Климактерический период связан не только с проявлениями эндокринных расстройств, но и с нарушениями функционирования вегетативной нервной системы. Известно, что психологические факторы в том числе беспокойство, стресс, страх и т.д. влияют на возникновение приливов [3] и приводят к так называемым «сердечно-сосудистым неврозам» (термин Г. Ф. Ланга, 1938).

Приливы характеризуются очевидной дисфункцией вегетативной нервной системы. Поэтому исключение факторов, провоцирующих вегетативную дисфункцию, наряду со специфически направленной тренировкой нервной системы может быть использовано в терапии.

Например, гиподинамия – важный стрессовый фактор, приводящий к дезадаптации и к формированию хронической надпочечниковой недостаточности. Хорошо известно, что гиподинамия – не только фактор риска так называемых болезней цивилизации (ожирения, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний и т.д.), но и значительно повышает риск развития и вазомоторных пароксизмов в климактерии. Регулярные физические упражнения уменьшают интенсивность проявления симптоматики приливов [52].

Важной ролью в устранении вегетативной дисфункции является повышение обеспеченности организма витаминами (обеспеченность женщин витаминами, как правило, падает с возрастом). Антиоксидантные витамины С и Е, витамины группы В помогают поддерживать уровни восстановленного глутатиона и повышать отношение GSH/GSSG, что соответствует снижению оксидативного стресса и торможению развития приливов [53]. Витамины А, К,  $B_2$ , РР,  $B_6$ ,  $B_{12}$ , фолаты и магний также способствуют снижению хронического воспаления и инсулинорезистентности (**кластер 1 на рис. 1**).

#### **Витамин Е / Vitamin E**

В терапии приливов витамин Е используется достаточно давно – одна из первых публикаций на эту тему в базе данных PubMed/MEDLINE датируется 1951-м

годом [54]. Приём витамина Е ассоциирован с уменьшением частоты приливов (в среднем, на один прилив в сутки,  $p < 0,05$ ) у пациенток с раком молочной железы [16].

Сравнение эффектов куркумина (500 мг/сут) и витамина Е (200 МЕ/сут) в терапии приливов у 93 женщин в постменопаузе показало, что по сравнению с плацебо число приливов достоверно снижалось и в группе принимавших куркумин ( $-10,7$ ; 95 % ДИ =  $-3,6...-17,9$ ;  $p = 0,001$ ) и в группе принимавших витамин Е ( $-8,7$ ;  $-0,6...-15,0$ ;  $p = 0,029$ ). Эффекты куркумина были отмечены через 4 нед ( $p = 0,027$ ), а эффекты витамина Е – через 8 нед ( $p = 0,025$ ) [56].

Сочетанный приём витамина Е (снижение воспаления, антиоксидантный эффект), триптофана (предшественник серотонина) и ресвератрола (изофлавоноид, фитостероид) способствует снижению раздражительности и нарушений сна в перименопаузе [1].

#### **Фолиевая кислота / Folic acid**

Фолаты (витамин  $B_9$ ) необходимы для функционирования кровяной и иммунной систем, а также для нормализации процессов воспаления (в частности, посредством обезвреживания гомоцистеина). Дотации фолиевой кислоты способствуют ослаблению приливов. В рандомизированном клиническом испытании было показано, что фолиевая кислота (1000 мкг/сут, 4 нед) способствует снижению тяжести, продолжительности и частоты приливов у женщин в перименопаузе ( $n = 70$ ). Средняя тяжесть приливов уже на второй неделе терапии была достоверно ниже, чем в контрольной группе [57].

Снижение интенсивности и частоты приливов у женщин в перименопаузе при приёме фолиевой кислоты в течение 4 нед ассоциировано с достоверным снижением уровня 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля (МНPG) в плазме крови. Молекула МНPG является одним из основных метаболитов норадреналина, концентрации которого достоверно снижаются при приёме фолиевой кислоты ( $-24 \pm 18$  %; плацебо:  $-5,6 \pm 16$  %;  $p < 0,001$ ). Установлена отрицательная корреляция между снижением симптоматики приливов и содержанием МНPG в плазме крови ( $r = -0,45$ ;  $p = 0,03$ ) [58]. Таким образом, фолиевую кислоту можно рассматривать как регулятор метаболизма адреналина: фолиевая кислота снижает концентрации норадреналина, тем самым способствуя нормализации активности терморегуляторной зоны гипоталамуса [43].

#### **Пиридоксин / Pyridoxine**

Витамин  $B_6$  (пиридоксин) необходим для поддержания метаболизма нейротрансмиттеров (ГАМК, эндорфинов, серотонина и других катехоламинов) и тем самым повышает устойчивость к стрессам. Кросс-секционный анализ группы женщин в постменопаузе ( $n = 262$ , возраст 40–65 лет) показал, что тяжесть приливов крови обратно пропорциональна потребле-

нию витамина  $B_6$  и омега-3 ПНЖК в составе жирных сортов рыбы. После поправок на возраст, индекс массы тела и другие факторы более высокое потребление витамина  $B_6$  было достоверно ассоциировано со снижением тяжести приливов (ОШ = 0,92; 95 % ДИ = 0,86–0,97) [59].

#### Витамин К / Vitamin K

Витамин К помимо регуляции воспаления (**кластер 1 на рис. 1**) участвует в процессах кроветворения, обладает кровеостанавливающим эффектом, что оказывает профилактический эффект при нарушениях менструального цикла. Витамин К играет важную роль в формировании и восстановлении костей, обеспечивая синтез остеокальцина, тем самым способствует предупреждению остеопороза у женщин в перименопаузе.

#### Витаминно-минеральные комплексы / Vitamin-mineral complexes

Примером витаминно-минерального комплекса (ВМК) для комбинированной нутрицевтической терапии приливов является ВМК «Эстровэл». В состав ВМК «Эстровэл» входят экстракты изофлавонов сои, семян гриффонии, изофлавоны корней диоскореи и экстракт плодов витекса священного. Действующими началами препарата являются 5-гидрокситриптофан (60 мг), изофлавоны (изофлавоны сои  $\geq 25$  мг, диосгенин  $\geq 8$  мг), витамины (витамин  $B_6$  – 2 мг, витамин Е – 15 мг, витамин К1 – 60 мкг, фолиевая кислота – 200 мкг), ультрамикрорезультат бор (1 мг тетрабората натрия) и индол-3-карбинол (25 мг). Дозирование компонентов ВМК «Эстровэл» безопасно и позволяет использовать данный ВМК по 1–2 капсулы во время еды в течение 2 мес, курсами 3–4 раза в год.

Компоненты ВМК «Эстровэл» характеризуются различными синергидными взаимодействиями. Прежде всего, 5-гидрокситриптофан, изофлавоны сои, диосгенин, витамин  $B_6$ , витамин Е и фолиевая кислота способствуют снижению симптоматики приливов в соответствии с описанными выше механизмами. 5-гидрокситриптофан и витамин  $B_6$  способствуют нормализации серотонинергической нейротрансмиссии, что проявляется как улучшение эмоционального фона, в том числе снижением риска депрессивных состояний [41]. Витамин  $B_6$  и фолиевая кислота, поддерживая обезвреживание гомоцистеина, совместно с антиоксидантным витамином Е способствуют снижению воспаления и тромбоземболии. Бор и индол-3-карбинол поддерживают действие изофлавонов сои, тем самым нормализуя обмен эстрогенов и снижая риски эстрогензависимых гиперпролиферативных процессов. Кроме того, входящие в состав ВМК «Эстровэл» бор, витамин К1, изофлавоны сои и фитостероид диосгенин способствуют поддержанию структуры костной ткани.

Отметим, что для пациенток с приливами в перименопаузе желательно определять профиль метаболи-

тов эстрогенов (16а-ОНЕ1, 2-ОНЕ2, 2-ОНЕ1, 2-ОМЕ1, 4-ОМЕ2, 4-ОНЕ1, соотношение 2-ОНЕ1/16а-ОНЕ1, 2-ОНЕ1/2-ОМЕ1 и 4-ОНЕ1/4-ОМЕ1) в суточной моче. Такой профиль является важным диагностическим инструментом для оценки риска эстрогензависимой гиперпролиферации. Например, метаболиты 2-ОНЕ1 и 16а-ОНЕ1 являются важными биомаркерами риска развития эстрогензависимых опухолей. Соотношение концентраций 2-ОНЕ1/16а-ОНЕ1 более 2,0 соответствует снижению риску развития фиброзно-кистозной мастопатии, рака молочной железы, эндометриоза, дисплазии и рака шейки матки, рака толстого кишечника [60]. При неблагоприятном профиле метаболитов эстрогенов для лечения приливов следует выбирать неэстрогеновые средства, например, ВМК «Эстровэл».

Применение ВМК «Эстровэл» в клинической практике показало снижение частоты и интенсивности приливов. В частности, прием ВМК «Эстровэл» способствует снижению симпатикотонии: кардиоинтервалографический индекс «LF/HF» (норма  $< 3,0$ ), отражающий выраженность влияний симпатического отдела вегетативной нервной системы, снижался с  $3,6 \pm 1,2$  до  $2,9 \pm 0,8$  ( $p < 0,05$ ) при приеме Эстровэла. Психовегетативная стабилизация сопровождалась снижением уровня депрессии и тревоги по шкале HADS (англ. The Hospital Anxiety and Depression Scale, госпитальная шкала тревоги и депрессии). Таким образом, «Эстровэл» улучшает качество жизни пациенток в перименопаузе и может использоваться для коррекции легких или умеренно выраженных климактерических симптомов [40] без риска осложнений.

#### Заключение / Conclusion

Гормональная терапия приливов, основанная на использовании эстрогенсодержащих препаратов, приемлема не для всех пациенток. Перспективным направлением в безопасной терапии лёгких и умеренных приливов является использование нутрицевтиков: витаминов, микроэлементов и витаминopodobных веществ, в том числе получаемых из растительных экстрактов (изофлавоны, фитоэстрогены и др.). Результаты систематического анализа 5700 публикаций по приливам позволили описать комплекс взаимодействий между патофизиологией приливов и дефицитами определенных микронутриентов, воспалением, инсулинорезистентностью, хроническими коморбидными патологиями, нарушениями обмена серотонина. В ходе анализа был выделен ряд нутрицевтических подходов к терапии приливов, которые рассмотрены в контексте трех наиболее известных рабочих гипотез: абстинентной, нейротрансмиссионной, вегетативной.

Растительные изофлавоны и фитоэстрогены способствуют преодолению эстрогензависимой абстиненции и устранению вегетативной дисфункции.

Природные и синтетические агонисты ГАМК-рецепторов, производные триптофана, необходимые для биосинтеза серотонина, устраняют нарушения баланса нейротрансмиттеров и нормализуют активность терморегуляторной зоны гипоталамуса. Эффекты фитоэстрогенов и активаторов нейротрансмиссии усиливаются при восполнении недостаточности витаминов E, C, A, фолатов, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, B<sub>2</sub>, PP, что способствует

нормализации функции вегетативной нервной системы. Учитывая, что период перименопаузы может длиться несколько лет, нутрицевтическая поддержка пациенток с приливами должна проводиться достаточно длительно. Помимо терапии приливов, нутрицевтическая поддержка способствует снижению хронического воспаления, сопровождающего коморбидные патологии этого периода жизни.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 16.06.2020. В доработанном виде: 07.07.2020.	Received: 16.06.2020. Revision received: 07.07.2020.
Принята к печати: 10.07.2020. Опубликовано: 13.07.2020.	Accepted: 10.07.2020. Published: 13.07.2020.
<b>Вклад авторов</b>	<b>Author's contribution</b>
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.	The author declares no conflict of interests.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
<b>Конфликт интересов</b>	<b>Conflict of interests</b>
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	Authors declare no conflict of interests.
<b>Финансирование</b>	<b>Funding</b>
Работа выполнена по темам грантов РФФИ 20-07-00537 и 19-07-00356. Исследование по части витамина B12 выполнено по теме гранта Российского научного фонда (проект № 20-12-00175), ИГХТУ.	Work carried out on the themes of RFBR grants 20-07-00537 and 19-07-00356. This work was financially supported by the grant of the Russian Science Foundation (N20-12-00175), ISUCT.
<b>Происхождение статьи и рецензирование</b>	<b>Provenance and peer review</b>
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

## Литература:

- Parazzini F. Resveratrol, tryptophan, glycine and vitamin E: a nutraceutical approach to sleep disturbance and irritability in peri- and post-menopause. *Minerva Ginecol.* 2015;67(1):1–5. PMID: 25660429.
- Громова О. А., Торшин И. Ю., Лиманова О. А., Никонов А. А. Патофизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) в период менопаузы у женщин и механизмы воздействия β-аланина. Новая клинико-фармакологическая концепция. *Гинекология.* 2010;12(2):29–36.
- Торшин И. Ю., Громова О. А., Лиманова О. А. «Быстрый эффект» клималанина (β-аланина) при приливах: сравнительное исследование взаимодействий β-аланина, таурина и глицина с глициновыми рецепторами. *Гинекология.* 2012;14(2):65–9.
- Shanafelt T. D., Barton D. L., Adjei A. A., Loprinzi C. L. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(11):1207–18. <https://doi.org/10.4065/77.11.1207>. PMID: 12440557.
- MacLennan A. H., Broadbent J. L., Lester S., Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2004(4):CD002978. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002978.pub2>. PMID: 15495039.
- Rabin D. S., Cipparrone N., Linn E. S., Moen M. Why menopausal women do not want to take hormone replacement therapy. *Menopause.* 1999;6(1):61–7. PMID: 10100182.
- Rossouw J. E., Anderson G. L., Prentice R. L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321–33. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>. PMID: 12117397.
- Lacey J. V., Mink P. J., Lubin J. H. et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA.* 2002;288(3):334–41. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.334>. PMID: 12117398.
- Coughlin S. S., Giustozzi A., Smith S. J., Lee N. C. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(4):367–75. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(99\)00179-1](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(99)00179-1). PMID: 10785567.
- Tanis B. C., van den Bosch M. A., Kemmeren J. M. et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;345(25):1787–93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003216>. PMID: 11752354.
- 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;(6):86–96.
- Pinkerton J. V., James A. H. Management of menopausal symptoms for women who are at high risk of thrombosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2018;61(2):260–8. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000358>. PMID: 29419532.
- Nachtigall L. E., Baber R. J., Barentsen R. et al. Complementary and hormonal therapy for vasomotor symptom relief: a conservative clinical approach. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28(4):279–89. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)32136-3](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)32136-3). PMID: 16776904.
- Shen W., Stearns V. Treatment strategies for hot flashes. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(7):1133–44. <https://doi.org/10.1517/14656560902868217>. PMID: 19405789.
- Melis G. B., Gambacciani M., Cagnacci A. et al. Effects of the dopamine antagonist verapride on hot flashes and luteinizing hormone secretion in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1988;72(5):688–92. PMID: 3140150.
- Barton D. L., Loprinzi C. L., Quella S. K. et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):495–500. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.2.495>. PMID: 9469333.
- Bourre J. M. Dietary omega-3 fatty acids for women. *Biomed Pharmacother.* 2007;61(2–3):105–12. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2006.09.015>. PMID: 17254747.
- Громова О. А., Торшин И. Ю., Тетраушвили Н. К. и др. Молекулярные механизмы осуществления фармакологических эффектов препаратов на основе экстрактов *Cimicifuga racemosa*. *Гинекология.* 2018;20(1):39–46.
- Торшин И. Ю., Громова О. А., Лиманова О. А. Систематический анализ состава и механизмов молекулярного воздействия стандартизованных экстрактов *Vitex Agnus-castus*. *Трудный пациент.* 2015;13(1–2):19–28.
- Kurzer M. S. Soy consumption for reduction of menopausal symptoms. *Inflammopharmacology.* 2008;16(5):227–9. <https://doi.org/10.1007/s10787-008-8021-z>. PMID: 18815739.
- 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.* 2017;27(1):16–28. <https://doi.org/10.1134/S1054661817010151>.

22. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2017;27(2):184–99. <https://doi.org/10.1134/S1054661817020110>.
23. Torshin I. Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2013;23(2):319–27. <https://doi.org/10.1134/S1054661813020156>.
24. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2015;25(4):577–87. <https://doi.org/10.1134/S1054661815040252>.
25. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2016;26(3):483–496. <https://doi.org/10.1134/S1054661816030202>.
26. Медицина климактерия. Под ред. В. П. Сметник. М.: Литера, 2006. 847 с.
27. Arendt M., Rosenberg R., Foldager L. et al. Withdrawal symptoms do not predict relapse among subjects treated for cannabis dependence. *Am J Addict*. 2007;16(6):461–7. <https://doi.org/10.1080/10550490701640985>. PMID: 18058411.
28. Karaoulanis S. E., Daponte A., Rizouli K. A. et al. The role of cytokines and hot flashes in perimenopausal depression. *Ann Gen Psychiatry*. 2012;11:9. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-11-9>. PMID: 22490187.
29. Casper R. F., Yen S. S. Neuroendocrinology of menopausal flushes: a hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 1985;22(3):293–312. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1985.tb03243.x>. PMID: 3884189.
30. Hairi H. A., Shuid A. N., Ibrahim N. et al. The effects and action mechanisms of phytoestrogens on vasomotor symptoms during menopausal transition: thermoregulatory mechanism. *Curr Drug Targets*. 2019;20(2):192–200. <https://doi.org/10.2174/1389450118666170816123740>. PMID: 28814228.
31. Chen L. R., Ko N. Y., Chen K. H. Isoflavone supplements for menopausal women: A systematic review. *Nutrients*. 2019;11(11):2649. <https://doi.org/10.3390/nu11112649>. PMID: 31689947.
32. Singhal S. R., Shullai W. K. Comparative study of gabapentin and isoflavone in menopausal vasomotor symptoms. *J Midlife Health*. 2016;7(3):132–9. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.191017>. PMID: 27721641.
33. Lambert M. N. T., Thorup A. C., Hansen E. S. S., Jeppesen P. B. Combined Red Clover isoflavones and probiotics potentially reduce menopausal vasomotor symptoms. *PLoS One*. 2017;12(6):e0176590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176590>. PMID: 28591133.
34. Lee J. H., Dean M., Austin J. R. et al. Iridone from Red Clover (*Trifolium pratense*) Potentiates Progesterone Signaling. *J Nat Prod*. 2018;81(9):1962–7. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00131>. PMID: 30199256.
35. Coon J. T., Pittler M. H., Ernst E. Trifolium pratense isoflavones in the treatment of menopausal hot flashes: a systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2007;14(2–3):153–9. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.12.009>.
36. Myers S. P., Vigar V. Effects of a standardised extract of *Trifolium pratense* (Promensil) at a dosage of 80 mg in the treatment of menopausal hot flashes: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2017;24:141–7. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.12.003>.
37. Palacios S., Lilue M., Mejia A., Menendez C. Omega-3 versus isoflavones in the control of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(12):951–7. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1332588>.
38. Vahid Dastjerdi M., Eslami B., Alsadat Sharifi M. et al. Effect of soy isoflavone on hot flashes, endometrial thickness, and breast clinical as well as sonographic features. *Iran J Public Health*. 2018;47(3):382–9. PMID: 29845026.
39. Perna S., Peroni G., Miccono A. et al. Multidimensional effects of soy isoflavone by food or supplements in menopause women: a systematic review and bibliometric analysis. *Nat Prod Commun*. 2016;11(11):1733–40. PMID: 30475519.
40. Кузнецова И. В. Возможности негормональной коррекции нарушенный менструального цикла. *Медицинский совет*. 2019;(13):16–27. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-16-27>.
41. Громова О. А., Ребров В. Г. Витамины, макро- и микроэлементы: обучающие программы ПСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 954 с. ISBN: 978-5-9704-0814-8.
42. Freedman R. R., Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(1):66–70. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70437-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70437-0).
43. Andrikoula M., Prelevic G. Menopausal hot flushes revisited. *Climacteric*. 2009;12(1):3–15. <https://doi.org/10.1080/13697130802556296>.
44. Bansal R., Aggarwal N. Menopausal hot flashes: a concise review. *J Midlife Health*. 2019;10(1):6–13. [https://doi.org/10.4103/jmh.JMH\\_7\\_19](https://doi.org/10.4103/jmh.JMH_7_19).
45. Berendsen H. H. The role of serotonin in hot flushes. *Maturitas*. 2000;36(3):155–64. [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(00\)00151-1](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(00)00151-1).
46. Montasser M. E., Ziv-Gal A., Brown J. P. et al. A potentially functional variant in the serotonin transporter gene is associated with premenopausal and perimenopausal hot flashes. *Menopause*. 2015;22(1):108–13. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000291>.
47. Carroll D. G. Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause. *Am Fam Physician*. 2006;73(3):457–64. PMID: 16477892.
48. McGarry K., Geary M., Gopinath V. Beyond estrogen: treatment options for hot flashes. *Clin Ther*. 2018;40(10):1778–86. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.08.010>.
49. Toulis K. A., Tzellos T., Kouvelas D., Goulis D. G. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2009;31(2):221–35. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.02.006>.
50. Flores-Ramos M., Moreno J., Heinze G. et al. Gonadal hormone levels and platelet tryptophan and serotonin concentrations in perimenopausal women with or without depressive symptoms. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(3):232–5. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.875994>.
51. Blümel J. E., Palacios S., Legorreta D. et al. Is fibromyalgia part of the climacteric syndrome? *Maturitas*. 2012;73(2):87–93. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.06.001>.
52. Chattha R., Nagarathna R., Padmalatha V., Nagendra H. R. Effect of yoga on cognitive functions in climacteric syndrome: a randomised control study. *BJOG*. 2008;115(8):991–1000. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01749.x>.
53. Miquel J., Ramírez-Boscá A., Ramírez-Bosca J. V., Alperi J. D. Menopause: a review on the role of oxygen stress and favorable effects of dietary antioxidants. *Arch Gerontol Geriatr*. 2006;42(3):289–306. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2005.08.005>.
54. Sanchez ibanez J. M. Treatment of hot flashes of the menopause with vitamin E. *Rev Esp Obstet Ginecol*. 1951;8(58):247–51. PMID: 14900635.
55. Ataei-Almanghadim K., Farshbaf-Khalili A., Ostadrahimi A. R. et al. The effect of oral capsule of curcumin and vitamin E on the hot flashes and anxiety in postmenopausal women: A triple blind randomised controlled trial. *Complement Ther Med*. 2020;48:102267. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102267>.
56. Bani S., Hasanpour S., Farzad Rik L. et al. The effect of folic acid on menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. *J Caring Sci*. 2013;2(2):131–40. <https://doi.org/10.5681/jcs.2013.016>.
57. Gaweesh S. S., Abdel-Gawad M. M., Nagaty A. M., Ewies A. A. Folic acid supplementation may cure hot flushes in postmenopausal women: a prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(9):658–62. <https://doi.org/10.3109/09513591003686288>.
58. Odai T., Terauchi M., Hirose A. et al. Severity of hot flushes is inversely associated with dietary intake of vitamin B(6) and oily fish. *Climacteric*. 2019;22(6):617–21. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1609440>.
59. Рубашкина А. Н., Лапочкина Н. П., Торшин И. Ю., Громова О. А. 7-гидроксиматаирезинол в модуляции метаболизма эстрогенов и терапии мастопатии. *Гинекология*. 2020;22(4). <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200183>.

## References:

- Parazzini F. Resveratrol, tryptophan, glycine and vitamin E: a nutraceutical approach to sleep disturbance and irritability in peri- and post-menopause. *Minerva Ginecol.* 2015;67(1):1–5. PMID: 25660429.
- Gromova O. A., Torshin I. Yu., Limanova O. A., Nikonov A. A. Pathophysiology of vegetative-vascular paroxysms (hot flashes) during menopause in women and mechanisms of action of  $\beta$ -alanine. New clinical and pharmacological concept. [Patofiziologiya vegetativno-sosudistyh paroksizmov (prilivy) v period menopauzy u zhenshchin i mekhanizmy vozdeystviya  $\beta$ -alanina. Novaya kliniko-farmakologicheskaya koncepciya]. *Ginekologiya.* 2010;12(2):29–36. (In Russ.).
- Torshin I. Yu., Gromova O. A., Limanova O. A. The “quick effect” of klimalanin ( $\beta$ -alanine) on hot flushes: a comparative study of the interactions of  $\beta$ -alanine, taurine and glycine with glycine receptors. [«Bystryj effekt» klimalanina ( $\beta$ -alanina) pri prilivah: sravnitel'noe issledovanie vzaimodeystvij  $\beta$ -alanina, taurina i glicina s glicinovymi receptorami]. *Ginekologiya.* 2012;14(2):65–9. (In Russ.).
- Shanafelt T. D., Barton D. L., Adjei A. A., Loprinzi C. L. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(11):1207–18. <https://doi.org/10.4065/77.11.1207>. PMID: 12440557.
- MacLennan A. H., Broadbent J. L., Lester S., Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2004(4):CD002978. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002978.pub2>. PMID: 15495039.
- Rabin D. S., Cipparrone N., Linn E. S., Moen M. Why menopausal women do not want to take hormone replacement therapy. *Menopause.* 1999;6(1):61–7. PMID: 10100182.
- Rossouw J. E., Anderson G. L., Prentice R. L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321–33. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>. PMID: 12117397.
- Lacey J. V., Mink P. J., Lubin J. H. et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA.* 2002;288(3):334–41. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.334>. PMID: 12117398.
- Coughlin S. S., Giustozzi A., Smith S. J., Lee N. C. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(4):367–75. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(99\)00179-1](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(99)00179-1). PMID: 10785567.
- Tanis B. C., van den Bosch M. A., Kemmeren J. M. et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;345(25):1787–93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003216>. PMID: 11752354.
- Gromova O. A., Torshin I. Yu., Limanova O. A. et al. The comparative study of evidence based data concerning efficacy and safety of oral and transdermal estrogen replacement therapy in women of different age. [Sravnitel'noe issledovanie dokazatel'noj bazy effektivnosti i bezopasnosti primeneniya peroral'noj i transdermal'noj form zamestitel'noj gormonal'noj terapii estrogenami u zhenshchin v razlichnye vozrastnye periody]. *Problemy reprodukcii.* 2013;6(6):86–96. (In Russ.).
- Pinkerton J. V., James A. H. Management of menopausal symptoms for women who are at high risk of thrombosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2018;61(2):260–8. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000358>. PMID: 29419532.
- Nachtigall L. E., Baber R. J., Barentsen R. et al. Complementary and hormonal therapy for vasomotor symptom relief: a conservative clinical approach. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28(4):279–89. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)32136-3](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)32136-3). PMID: 16776904.
- Shen W., Stearns V. Treatment strategies for hot flushes. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(7):1133–44. <https://doi.org/10.1517/14656560902868217>. PMID: 19405789.
- Melis G. B., Gambacciani M., Cagnacci A. et al. Effects of the dopamine antagonist veralipride on hot flushes and luteinizing hormone secretion in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1988;72(5):688–92. PMID: 3140150.
- Barton D. L., Loprinzi C. L., Quella S. K. et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):495–500. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.2.495>. PMID: 9469333.
- Bourre J. M. Dietary omega-3 fatty acids for women. *Biomed Pharmacother.* 2007;61(2–3):105–12. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2006.09.015>. PMID: 17254747.
- Gromova O. A., Torshin I. Yu., Tetruashvili N. K. et al. Molecular mechanisms for pharmacological effects of drugs based on *Cimicifuga racemosa* extracts. [Molekulyarnye mekhanizmy osushchestvleniya farmakologicheskikh effektov preparatov na osnove ekstraktov *Cimicifuga racemosa*]. *Ginekologiya.* 2018;20(1):39–46. (In Russ.).
- Torshin I. Yu., Gromova O. A., Limanova O. A. Systematic analysis of composition and molecular mechanisms of the *Vitex Agnus-castus* standardized extracts. [Sistematicheskij analiz sostava i mekhanizmov molekulyarnogo vozdeystviya standartizovannykh ekstraktov *Vitex Agnus-castus*]. *Trudnyj pacient.* 2015;13(1–2):19–28. (In Russ.).
- 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.* 2017;27(1):16–28. <https://doi.org/10.1134/S1054661817010151>.
- Torshin I. Yu., Rudakov K. V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2017;27(2):184–99. <https://doi.org/10.1134/S1054661817020110>.
- Torshin I. Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2013;23(2):319–27. <https://doi.org/10.1134/S1054661813020156>.
- Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2015;25(4):577–87. <https://doi.org/10.1134/S1054661815040252>.
- Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2016;26(3):483–496. <https://doi.org/10.1134/S1054661816030202>.
- Menopause medicine. Ed. V. P. Smetnik. [Medicina klimakteriya. Pod red. V. P. Smetnik]. *Moskva: Litera*, 2006. 847 s.
- Arendt M., Rosenberg R., Foldager L. et al. Withdrawal symptoms do not predict relapse among subjects treated for cannabis dependence. *Am J Addict.* 2007;16(6):461–7. <https://doi.org/10.1080/10550490701640985>. PMID: 18058411.
- Karaoulanis S. E., Daponte A., Rizouli K. A. et al. The role of cytokines and hot flashes in perimenopausal depression. *Ann Gen Psychiatry.* 2012;11:9. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-11-9>. PMID: 22490187.
- Casper R. F., Yen S. S. Neuroendocrinology of menopausal flushes: a hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxford).* 1985;22(3):293–312. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1985.tb03243.x>. PMID: 3884189.
- Hairi H. A., Shuid A. N., Ibrahim N. et al. The effects and action mechanisms of phytoestrogens on vasomotor symptoms during menopausal transition: thermoregulatory mechanism. *Curr Drug Targets.* 2019;20(2):192–200. <https://doi.org/10.2174/1389450118666170816123740>. PMID: 28814228.
- Chen L. R., Ko N. Y., Chen K. H. Isoflavone supplements for menopausal women: A systematic review. *Nutrients.* 2019;11(11):2649. <https://doi.org/10.3390/nu11112649>. PMID: 31689947.
- Singhal S. R., Shullai W. K. Comparative study of gabapentin and isoflavone in menopausal vasomotor symptoms. *J Midlife Health.* 2016;7(3):132–9. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.191017>. PMID: 27721641.
- Lambert M. N. T., Thorup A. C., Hansen E. S. S., Jeppesen P. B. Combined Red Clover isoflavones and probiotics potentially reduce menopausal vasomotor symptoms. *PLoS One.* 2017;12(6):e0176590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176590>. PMID: 28591133.
- Lee J. H., Dean M., Austin J. R. et al. Iridione from Red Clover (*Trifolium pratense*) Potentiates Progesterone Signaling. *J Nat Prod.* 2018;81(9):1962–7. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00131>. PMID: 30199256.
- Coon J. T., Pittler M. H., Ernst E. *Trifolium pratense* isoflavones in the treatment of menopausal hot flashes: a systematic

- review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2007;14(2–3):153–9. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.12.009>.
36. Myers S. P., Vigar V. Effects of a standardised extract of *Trifolium pratense* (Promensil) at a dosage of 80 mg in the treatment of menopausal hot flashes: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2017;24:141–7. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.12.003>.
  37. Palacios S., Lilue M., Mejia A., Menendez C. Omega-3 versus isoflavones in the control of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(12):951–7. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1332588>.
  38. Vahid Dastjerdi M., Eslami B., Alsadat Sharifi M. et al. Effect of soy isoflavone on hot flashes, endometrial thickness, and breast clinical as well as sonographic features. *Iran J Public Health*. 2018;47(3):382–9. PMID: 29845026.
  39. Perna S., Peroni G., Miccono A. et al. Multidimensional effects of soy isoflavone by food or supplements in menopause women: a systematic review and bibliometric analysis. *Nat Prod Commun*. 2016;11(11):1733–40. PMID: 30475519.
  40. Kuznetsova I. V. Non hormonal management options for menstrual cycle irregularities. [Vozmozhnosti negormonal'noj korrekcii narushenij menstrual'nogo cikla]. *Medicinskij sovet*. 2019;(13):16–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-16-27>.
  41. Gromova O. A., Rebrov V. G. Vitamins, macro- and microelements: educational programs of RSC of UNESCO Institute of Microelements. [Vitamins, makro- i mikroelementy. Obuchayushchie programmy RSC instituta mikroelementov YuNESKO]. *Moskva: GEOTAR-Media*, 2008. 954 c. (In Russ.). ISBN: 978-5-9704-0814-8.
  42. Freedman R. R., Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(1):66–70. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70437-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70437-0).
  43. Andrikoula M., Prelevic G. Menopausal hot flashes revisited. *Climacteric*. 2009;12(1):3–15. <https://doi.org/10.1080/13697130802556296>.
  44. Bansal R., Aggarwal N. Menopausal hot flashes: a concise review. *J Midlife Health*. 2019;10(1):6–13. [https://doi.org/10.4103/jmh.JMH\\_7\\_19](https://doi.org/10.4103/jmh.JMH_7_19).
  45. Berendsen H. H. The role of serotonin in hot flashes. *Maturitas*. 2000;36(3):155–64. [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(00\)00151-1](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(00)00151-1).
  46. Montasser M. E., Ziv-Gal A., Brown J. P. et al. A potentially functional variant in the serotonin transporter gene is associated with premenopausal and perimenopausal hot flashes. *Menopause*. 2015;22(1):108–13. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000291>.
  47. Carroll D. G. Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause. *Am Fam Physician*. 2006;73(3):457–64. PMID: 16477892.
  48. McGarry K., Geary M., Gopinath V. Beyond estrogen: treatment options for hot flashes. *Clin Ther*. 2018;40(10):1778–86. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.08.010>.
  49. Toulis K. A., Tzellos T., Kouvelas D., Goulis D. G. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2009;31(2):221–35. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.02.006>.
  50. Flores-Ramos M., Moreno J., Heinze G. et al. Gonadal hormone levels and platelet tryptophan and serotonin concentrations in perimenopausal women with or without depressive symptoms. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(3):232–5. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.875994>.
  51. Blümel J. E., Palacios S., Legorreta D. et al. Is fibromyalgia part of the climacteric syndrome? *Maturitas*. 2012;73(2):87–93. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.06.001>.
  52. Chattha R., Nagarathna R., Padmalatha V., Nagendra H. R. Effect of yoga on cognitive functions in climacteric syndrome: a randomised control study. *BJOG*. 2008;115(8):991–1000. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01749.x>.
  53. Miquel J., Ramirez-Bosca A., Ramirez-Bosca J. V., Alperi J. D. Menopause: a review on the role of oxygen stress and favorable effects of dietary antioxidants. *Arch Gerontol Geriatr*. 2006;42(3):289–306. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2005.08.005>.
  54. Sanchez ibanez J. M. Treatment of hot flashes of the menopause with vitamin E. *Rev Esp Obstet Ginecol*. 1951;8(58):247–51. PMID: 14900635.
  56. Ataei-Almanghadim K., Farshbaf-Khalili A., Ostadrahimi A. R. et al. The effect of oral capsule of curcumin and vitamin E on the hot flashes and anxiety in postmenopausal women: A triple blind randomised controlled trial. *Complement Ther Med*. 2020;48:102267. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102267>.
  57. Bani S., Hasanpour S., Farzad Rik L. et al. The effect of folic acid on menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. *J Caring Sci*. 2013;2(2):131–40. <https://doi.org/10.5681/jcs.2013.016>.
  58. Gaweesh S. S., Abdel-Gawad M. M., Nagaty A. M., Ewies A. A. Folic acid supplementation may cure hot flashes in postmenopausal women: a prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(9):658–62. <https://doi.org/10.3109/09513591003686288>.
  59. Odai T., Terauchi M., Hirose A. et al. Severity of hot flashes is inversely associated with dietary intake of vitamin B(6) and oily fish. *Climacteric*. 2019;22(6):617–21. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1609440>.
  60. Rubashkina A. N., Lapochkina N. P., Torshin I. Yu., Gromova O. A. 7-hydroxymatairesinol in modulation of estrogen metabolism and therapy of mastopathy. [7-gidroksimatairezol v modulyacii metabolizma estrogenov i terapii mastopatii]. *Ginekologiya*. 2020;22(4). (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200183>.

#### Сведения об авторах:

**Громова Ольга Алексеевна** – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук», Москва, Россия; ведущий научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия. E-mail: unesco.gromova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. Scopus Author ID: 7003589812. Researcher ID: J-4946-2017. Author ID: 94901. WOS ID: J-4946-2017.

**Торшин Иван Юрьевич** – к.ф.-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук», Москва, Россия; старший научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. Scopus Author ID: 7003300274. Researcher ID: C-7683-2018. Author ID: 54104. WOS ID: C-7683-2018.

**Лиманова Ольга Адольфовна** – к.м.н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2342-3036>.

**Тапильская Наталья Игоревна** – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>. Scopus Author ID: 23013489000. WoS ID: A-7504-2016.

#### About the authors:

**Olga A. Gromova** – MD, Dr Sci Med, Professor, Leading Researcher, Scientific Director, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Leading Researcher, Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: unesco.gromova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. Scopus Author ID: 7003589812. Researcher ID: J-4946-2017. Author ID: 94901. WOS ID: J-4946-2017.

**Ivan Yu. Torshin** – PhD (Chemistry), PhD in Applied Mathematics, Senior Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Senior Researcher, Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. Scopus Author ID: 7003300274. Researcher ID: C-7683-2018. Author ID: 54104. WOS ID: C-7683-2018.

**Olga A. Limanova** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2342-3036>.

**Natalia I. Tapilskaya** – MD, Dr Sci Med, Professor, Leading Researcher, Department of Assisted Reproductive Technologies, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D. O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>. Scopus Author ID: 23013489000. WoS ID: A-7504-2016.