

Молекулярные механизмы осуществления фармакологических эффектов препаратов на основе экстрактов *Cimicifuga racemosa*

О.А.Громова^{1,2}, И.Ю.Торшин¹, Н.К.Тетруашвили³, Л.Э.Федотова², Н.П.Лапочкина²

¹ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН. 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. 153462, Россия, Иваново, пр. Шереметевский, д. 8;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Считается, что основным механизмом действия экстрактов цимицифуги (*Cimicifuga racemosa*) является эстрогеноподобная активность. В то же время результаты современных исследований молекулярного состава наряду с современными фундаментальными данными указывают на такие крайне важные механизмы действия, как активация серотонинергических и ГАМКергических путей нейротрансмиссии, противовоспалительных и противодиабетических эффектов. Наличие у стандартизированных экстрактов *C. racemosa* противоопухолевого и остеопротекторного эффектов делает перспективным использование препаратов на основе экстрактов *C. racemosa* для сопровождения заместительной гормональной терапии эстрогенами.

Ключевые слова: перименопауза, цимицифуга, сепия, сангвинария, Климактоплан Н.

✉ unesco.gromova@gmail.com

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. и др. Молекулярные механизмы осуществления фармакологических эффектов препаратов на основе экстрактов *Cimicifuga racemosa*. Гинекология. 2018; 20 (1): 39–46. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.39-46

Molecular mechanisms for pharmacological effects of drugs based on *Cimicifuga racemosa* extracts

O.A.Gromova^{1,2}, I.Yu.Torshin¹, N.K.Tetruashvili³, L.E.Fedotova², N.P.Lapochkina²

¹Federal Research Centre "Information and Management" of the Russian Academy of Sciences. 119333, Russian Federation, Moscow, ul. Vavilova, d. 44, corp. 2;

²Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153462, Russian Federation, Ivanovo, pr. Sheremetevskii, d. 8;

³V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

An estrogen-like activity is considered to be the main mechanism of action for *Cimicifuga* extract. At the same time, results of modern studies of molecular composition together with modern fundamental data indicate such critical mechanisms of action as activation of serotonergic and GABA-ergic ways of neurotransmission, as well as anti-inflammatory and antidiabetic effects. The use of drugs based on *C. racemosa* extracts is perspective for accompanying replacement hormonal therapy with estrogens due to antineoplastic and osteoprotective effects of standardized *C. racemosa* extracts.

Key words: climacterium, cimicifuga, sepi, sanguinaria, Klimaktoplan N.

✉ unesco.gromova@gmail.com

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. et al. Molecular mechanisms for pharmacological effects of drugs based on *Cimicifuga racemosa* extracts. Gynecology. 2018; 20 (1): 39–46. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.39-46

Введение

Анализ всех публикаций по экстрактам цимицифуги (более 800 статей) показал, что молекулярные компоненты стандартизированных экстрактов *Cimicifuga racemosa* обуславливают их противовоспалительный, противодиабетический, вазодилаторный, гепатопротекторный, спазмолитический, антиатеросклеротический, противоопухолевый фармакологические эффекты. Эти фармакологические свойства экстрактов *C. racemosa* дополняются, в частности, антиоксидантным, радиопротекторным и адаптогенным, геропротекторным эффектами меланина в составе экстракта сепии, что с успехом используется в создании комбинированных синергидных препаратов (например, Климактоплан Н) [1]. Имеющиеся данные анализа химического состава и фундаментальных исследований позволяют утверждать, что эффективность стандартизированных экстрактов цимицифуги при лечении приливов в период менопаузы обусловлена сложной модуляцией нейротрансмиссии и метаболизма посредством молекул в составе стандартизированных экстрактов *C. racemosa*.

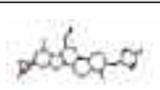
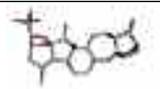
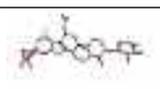
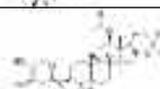
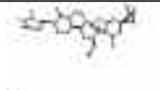
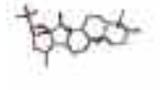
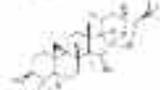
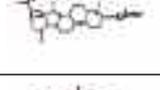
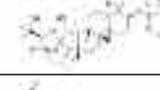
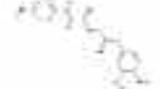
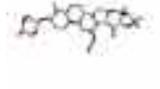
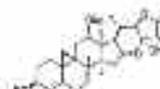
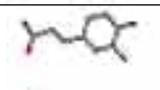
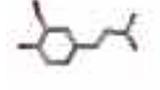
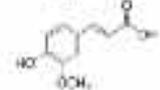
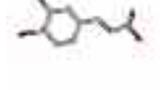
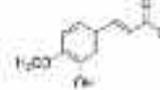
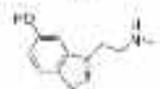
Результаты анализов химического состава экстрактов цимицифуги и фармакологические эффекты отдельных компонентов экстрактов

Основные химические компоненты экстрактов цимицифуги включают тритерпеноидные гликозиды (сапонины),

гидроксикоричные кислоты наряду с небольшими количествами хромонов, флавоноидов, 4 α -метилстероидов и других соединений [2, 3]. Результаты исследований показывают, что основные биологически активные компоненты экстрактов цимицифуги представлены во фракции тритерпенов [4, 5]. Большинство найденных в составе экстрактов цимицифуги биологически активных соединений являются тритерпеновыми гликозидами. Основные молекулярные компоненты экстрактов *C. racemosa* суммированы в таблице.

Растения рода *Cimicifuga* являются богатым источником тритерпеноидных гликозидов (сапонинов) типа цимигенола, шенгманола, цимирацерогенина, цимифугенина и актеина, фетидинола и др. (см. таблицу). Данные молекулы отличаются не только общей структурой молекулы, но и моносахаридными заместителями (ксилоза, арабиноза, глюкоза, галактоза), которые могут присоединяться практически к каждой ОН-группе в структурах соответствующих молекул.

Наиболее известны тритерпеновые гликозиды актеин и 23-эпи-26-деоксиактеин (см. таблицу), которые растворяются в воде при слегка щелочном pH (7,5) и активно всасываются в кишечнике. Максимальное всасывание актеина и 23-эпи-26-деоксиактеина из водных растворов наблюдалось в двенадцатиперстной кишке, тощей, подвздошной и толстой кишке [6].

Основные молекулярные компоненты экстрактов <i>S. racemosa</i> , являющиеся действующими началами препарата Климактоплан Н			
Соединение	Номер PubChem	Пространственная структура	Химическая формула
Деоксиактеин	10974362		
Ацеринол	71448948		
Актеин	24764419		
Цимицифугозид	441913		
Цимигенол	16020000		
Цимигенозид	16088242		
Цимирацемат А	5315874		
Цимирацемозид А	21606551		
Кофеиновая кислота	689043		
Феруловая кислота	445858		
Изоферуловая кислота	736186		
Но-метилсеротонин	150885		

Второй группой соединений, наиболее широко представленных в составе экстрактов цимицифуги, являются гидроксикоричные кислоты, включая кофеиновую, феруловую и изоферуловую. Кроме того, в составе экстрактов представлены детектируемые количества фенольных кислот: производные фукоиновой кислоты, включая цимицифуговые кислоты А-Ж, цимиметикаты А-Д, которые подобно терпеновым гликозидам являются характерными химическими составляющими экстрактов цимицифуги.

Все остальные соединения (такие, как лигнаны акталактон, изолярицирезинол-3-О-β-D-глюкопиранозид; изофлавоноид формонетин, 4α-метилстероид цимистерол А) представлены в составе известных экстрактов цимицифуги в следовых количествах. Основой химического состава препарата Климактоплан Н являются экстракт цимицифуги (а именно тритерпеноидные гликозиды и гидроксикоричные кислоты), а также экстракты сепии, сангвинарии и игнати. Молекулярно-фармакологические свойства молекулярных компонентов экстрактов цимицифуги рассмотрены далее.

Потенциальные молекулярные механизмы действия компонентов экстрактов *S. racemosa*

Эффективность действия экстрактов *S. racemosa* связана с особенностями их химического состава. Исследование 7 видов растений цимицифуги привело к идентификации более 450 соединений. Фармакологические исследования продемонстрировали антиоксидантный, адаптогенный, антиостеопоротический, противовирусный, противоопухолевый и другие эффекты экстрактов *S. racemosa*. Было показано, что для достижения максимальной эффективности и безопасности необходимо использовать стандартизированные экстракты цимицифуги [7].

Предлагается несколько механизмов действия экстрактов *S. racemosa*, среди которых следует выделить следующие [8]:

- 1) избирательная модуляция рецепторов эстрогена;
- 2) активация серотонинергических путей нейротрансмиссии;
- 3) активация ГАМКергических путей;
- 4) активация противовоспалительных путей;
- 5) нормализация обмена сахаров и противодиабетические эффекты.

Рецепторы эстрогенов и молекулярные компоненты экстрактов *S. racemosa*

При отсутствии современной информации о составе экстрактов цимицифуги считалось, что эффективность экстрактов *S. racemosa* обусловлена содержанием некоторых фитоэстрогенов. Известно, что применение эстрогеноподобных веществ, выделенных из различных растений, действительно эффективно в коррекции перименопаузальных расстройств [9, 10] и для лечения гипострогенных состояний [11, 12]. Однако современные исследования показали, что фитоэстрогены (например, изофлавоноид формонетин) содержатся в экстрактах цимицифуги если не в следовых, то все-таки в весьма малых количествах [7]. Поэтому в настоящее время активно изучаются возможные эстрогенмодулирующие свойства тритерпеноидных гликозидов, которые составляют основную массу химических компонентов экстрактов цимицифуги.

Биофизическое моделирование взаимодействия 11 молекулярных компонентов экстрактов цимицифуги (цимицифуговые кислоты типа А, В, G, F; цименифенол, цимирамат, цимирацетат А, В, С, D и фуколиновая кислота) с эстрогеновыми рецепторами человека ERα и ERβ показали, что самое сильное сродство к обоим типам рецепторов эстрогенов проявляли цимицифуговая кислота F, цимирамат В и цимирацетат D [13].

Тем не менее прямых и экспериментально верифицированных данных о воздействии экстрактов цимицифуги на рецепторы эстрогенов не имеется. Например, экспериментальное исследование спиртовых экстрактов цимицифуги показало, что они не активировали или не ингибировали рецепторы эстрогенов типа ERα в достаточно широком диапазоне концентраций – 0,005–0,5 мг/мл [14].

Более того, имеющиеся данные указывают даже на возможность существования антиэстрогенной активности экстрактов *S. racemosa*. Несмотря на широкое использование и неоспоримую эффективность стандартизированных экстрактов *S. racemosa* для лечения менопаузального синдрома, практически нет информации, указывающей на прямую активацию рецепторов эстрогена компонентами экстрактов *S. racemosa*.

Например, эстрогенные и антиэстрогенные эффекты этанольных и изопропанольных экстрактов *S. racemosa* тестировались по отношению к пролиферации клеток опухолей молочной железы MCF-7. Эстрогенные свойства экстрактов *S. racemosa* не смогли быть подтверждены при анализе воздействия на пролиферацию эстрогензависимой линии клеток MCF-7 или при анализе экспрессии эстрогензависимых генов. Напротив, экстракты *S. racemosa* проявляли антиэстрогенные эффекты: индуцированная эстрадиолом пролиферация клеток MCF-7 ингибировалась при достаточно низких концентрациях экстрактов *S. racemosa* (1 мг/мл), а экспрессия эстрогензависимых генов подавлялась экстрактами *S. racemosa* в дозах 100–1000 мкг/мл [15].

Рис. 1. Эстрогениндуцированная транскрипция. Испытаны эстрогенность этанольных (белые круги) и изопропанольных (черные круги) экстрактов корневища *S. racemosa*. Белые ромбы и пунктирная линия представляют кривую активации транскрипции, вызываемой действием эстрадиола.

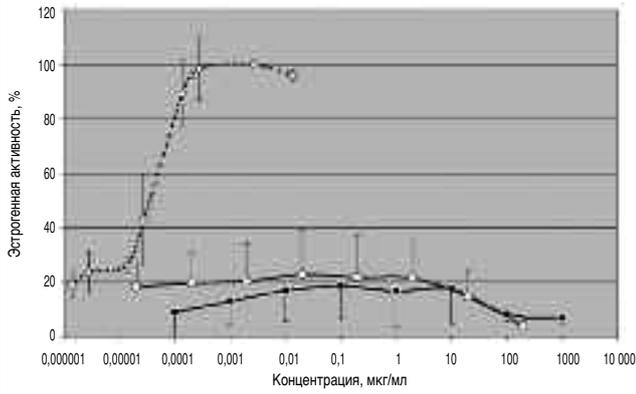


Рис. 2. Химические структуры эстрогенового «ядра» и основных компонентов экстрактов *S. racemosa*.

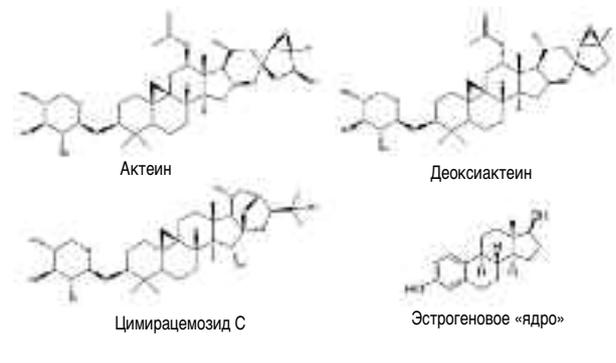
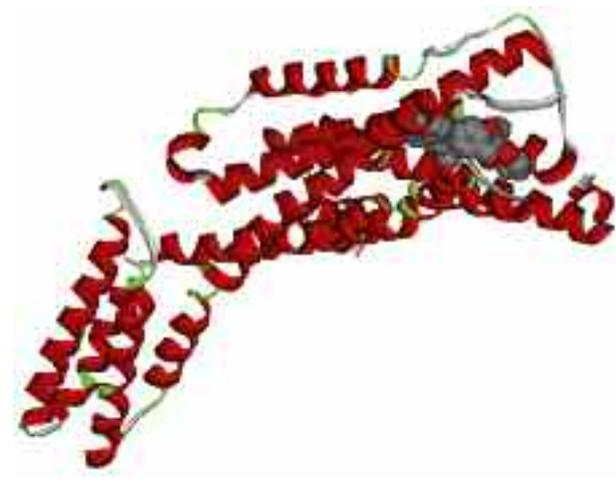


Рис. 3. Пространственная структура серотонинового рецептора типа 5-HT1A (модель на основе PDB 4iaq), взаимодействующего с Nω-метилсеротонином экстрактов цимицифуги (сферическая модель).



В частности, ни этанольный экстракт, ни изопропанольный экстракт цимицифуги не индуцировали активность транскрипции, связанной с активацией рецепторов эстрогенов, тогда как обработка клеток эстрадиолом действительно индуцировала активность транскрипции (рис. 1). Напротив, если клетки одновременно обрабатывались и эстрадиолом, и экстрактами *S. racemosa*, активность транскрипции, индуцированной эстрадиолом, дозозависимо ингибировалась.

Установленная к настоящему времени неадекватность гипотезы о эстрогеноподобном действии экстрактов цимицифуги и неоднозначность результатов экспериментов, в которых исследовалась активация рецепторов эстрогена компонентами экстрактов *S. racemosa*, вполне понятны. Действительно, имеются существенные различия в структуре тритерпеновых гликозидов экстрактов *S. racemosa* и эстрогенов. Так, эстрогены содержат так называемое эстрогеновое «ядро», состоящее из четырех сопряженных колец, причем одно из них бензольное кольцо, обозначаемое тремя двойными связями (рис. 2), оно придает жесткость всей структуре эстрогенового «ядра». Молекулярные компоненты экстрактов *S. racemosa* (см. таблицу, рис. 2) содержат подобный фрагмент, но без бензольного кольца. Кроме того, актеин и другие компоненты экстрактов *S. racemosa* существенно больше по размеру, чем стероидное ядро, что и в самом деле будет существенно затруднять взаимодействие молекул в составе экстрактов *S. racemosa* с рецепторами эстрогена.

Таким образом, опираясь на современные данные, снижение приливов у женщин, принимающих стандартизированные экстракты *S. racemosa*, связано не столько с эстрогеноподобным действием, сколько с серотонинергической и ГАМКергической активностью экстрактов.

Серотониновые рецепторы и молекулярные компоненты экстрактов *S. racemosa*

Nω-метилсеротонин из экстрактов *S. racemosa* является агонистом рецепторов серотонина 5-HT1A и 5-HT7. Основной путь метаболизма этого соединения в организме состоит в биотрансформации в ацетальдегид-5-гидроксиндол посредством моноаминоксидазы А [16]. Показано, что экстракты *S. racemosa* действуют как частичные агонисты серотонинового рецептора. Например, 40% пропранололовый экстракт *S. racemosa* тестировали на 10 подтипах серотонинового рецептора. В составе экстрактов были установлены соединения, характеризующиеся сильным связыванием с рецепторами подтипов 5-HT1A (противотревожное действие, регуляция аппетита, артериальное давление, терморегуляция, улучшение памяти и сна), 5-HT1D (противотревожное действие, регуляция артериального давления, терморегуляция) и 5-HT7 (противотревожное действие, терморегуляция, улучшение памяти и сна). Модель взаимодействия Nω-метилсеротонина с серотониновыми рецепторами показана на рис. 3.

Компоненты экстракта *S. racemosa* функционируют как конкурентные лиганды серотониновых рецепторов, которые также повышают уровни циклического аденозинмонофосфата (т.е. являются частичными агонистами серотониновых рецепторов) [17]. Поскольку все перечисленные типы серотониновых рецепторов вовлечены в процессы терморегуляции, активация этих рецепторов молекулами экстрактов *S. racemosa* будет существенно увеличивать адапционный резерв терморегуляторной зоны коры, способствуя снижению частоты и интенсивности приливов.

Рецепторы γ-аминомасляной кислоты и молекулярные компоненты экстрактов *S. racemosa*

Среди молекулярных компонентов экстрактов *S. racemosa* были идентифицированы 4 циклоартановых гликозида, которые стимулируют активацию рецепторов γ-аминомасляной кислоты А (ГАМК_A-рецепторов), состоящих из субъединиц α(1), β(2) и γ(2S). Так, 23-О-ацетилшенгманол-3-О-β-d-ксилопиранозид в составе экстрактов *S. racemosa* в концентрации 100 мкМ существенно усиливал ток через ГАМК_A-рецепторы (на 1692±201%) в присутствии ГАМК. Другие молекулы (актеин, цимигенол 3-О-β-d-ксилопиранозид, 25-О-ацетилцимигенол-3-О-α-1-арабинопиранозид) усиливали ток через ГАМК_A-рецепторы в значительно меньшей степени. В то же время при воздействии молекулярных компонентов экстрактов *S. racemosa* в отсутствие ГАМК наблюдалось лишь небольшое увеличение тока ионов Cl⁻ через ГАМК-рецепторы (<1%). Следовательно, тритерпеновые гликозиды в экстрактах цимицифуги способствуют аллостерической активации ГАМК-рецепторов (рис. 4) [18]. Циклоартан 23-О-ацетилшенгманол-3-О-β-d-

Рис. 4. Модель ГАМК_A-рецептора во взаимодействии с 23-О-ацетилшенманол-3-О-β-D-ксилопиранозидом, который участвует в аллостерической активации ГАМК-рецепторов (модель на основе PDB 4cof).

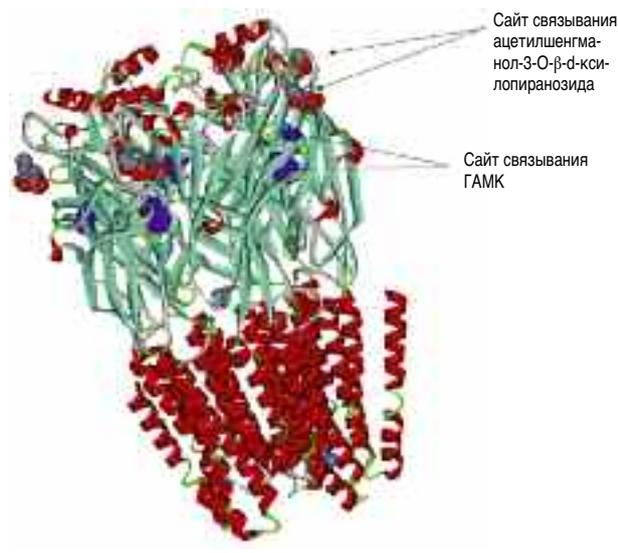


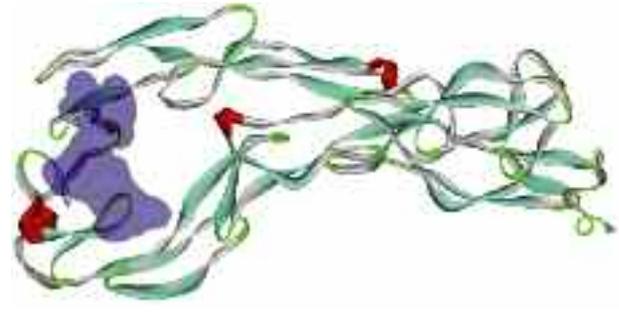
Рис. 5. Области головного мозга, демонстрирующие изменения потенциала связывания μ-опиоидного рецептора после лечения стандартизированным экстрактом *S. racemosa* (по данным ПЭТ-сканирования). Стандартизованные оценки статистической значимости (Z-баллы) представлены посредством псевдоцветовой шкалы с красными областями, соответствующими наиболее достоверным отличиям.



ксилопиранозид из экстракта *S. racemosa* не только модулирует ГАМК_A-рецепторы, но и индуцирует седативную реакцию у мышей [19].

Известно, что при патологическом течении постменопаузального периода и возникновении приливов ГАМКергической нейротрансмиссии существенно нарушается. Активация ГАМК-рецепторов способствует благотворному воздействию экстрактов *S. racemosa* при лечении перименопаузальных симптомов. Как стандартизированные экстракты *S. racemosa*, так и ГАМКергическое средство флуоксетин могут успешно использоваться для лечения вазомоторных постменопаузальных симптомов (приливы) у женщин в период менопаузы (n=120). Через 3 мес терапии в группе принимавших экстракт *S. racemosa* индекс Купермана, баллы частоты приливов и ночного потоотделения уменьшались в большей степени при использовании стандартизированного экстракта *S. racemosa*, чем в группе флуоксетина. В то же время в группе флуоксетина балл по шкале депрессии Бека был значительно ниже по сравнению с группой принимавших экстракт *S. racemosa*. В конце 6-го месяца терапии в группе принимавших экстракт *S. racemosa* суммарный балл приливов снизился на 85%, в группе флуоксетина – на 62% [20]. Таким образом, прием экстрактов *S. racemosa* способствует активации двух важнейших нейротрансмиттерных систем (ГАМКергической и серотонинергической), разбалансировка которых ассо-

Рис. 6. Модель пространственной структуры рецептора ФНО-α (PDB 1ext). Синим цветом показан участок молекулы рецептора, который может связывать цимирацетат А из экстрактов *S. racemosa*.



цирована с разнообразной клинической симптоматикой патологического течения периода перименопаузы.

Другие типы рецепторов и молекулярные компоненты экстрактов *S. racemosa*

Показано, что цимицифугозид (см. таблицу) дозозависимо ингибирует секрецию норадреналина, блокируя никотиновый тип ацетилхолиновых рецепторов в клетках надпочечников [21]. Известно, что норадреналин является «гормоном стресса» и его избыточная секреция усугубляет тяжесть приливов и приводит к резким перепадам артериального давления.

Также имеются косвенные данные о том, что у женщин в постменопаузе экстракты *S. racemosa* могут проявлять центральную опиоидную активность. Курсовой прием стандартизированного экстракта *S. racemosa* Ремифемин осуществлялся в дозе 40 мг/сут в течение 12 нед. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) показала области мозга с увеличением потенциала связывания μ-опиоидных рецепторов и областей мозга, демонстрирующих снижение связывания μ-опиоидных рецепторов (рис. 5) [22]. Улучшение регуляции μ-опиоидергической нейротрансмиссии при приливах снижает болевые ощущения и нормализует эмоциональный фон.

Противовоспалительное действие молекулярных компонентов экстрактов *S. racemosa*

В перименопаузальный период формируются условия для развития хронического системного воспаления, лежащего в основе многочисленных возрастассоциированных коморбидных патологий. Поэтому долговременная программа профилактики хронического воспаления в период перименопаузы – одно из важных условий для сохранения здоровья женщины.

Противовоспалительное действие экстрактов *S. racemosa* опосредуется цимирацетатом А (см. таблицу), который подавляет индуцированную липополисахаридом (1 нг/мл) продукцию провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли α (ФНО-α) в макрофагах крови (на 47±19% при концентрации в 140 мкМ), а также секрецию провоспалительных интерлейкинов – ИЛ-6 и ИЛ-23. Противовоспалительная активность молекулы цимирацетата А опосредована модуляцией внутриклеточной передачи сигнала через митогенактивируемые протеинкиназы (МАР) и ингибированием активности провоспалительного фактора транскрипции NF-κB [23]. Предположительно, цимирацетат А ингибирует рецептор ФНО-α, что объясняет воздействие цимирацетата А на активность ФНО-α, МАР, NF-κB (рис. 6). Тритерпен дезоксиактеин-23-эпи-26-деоксиактеин в составе экстрактов *S. racemosa* также подавляет индуцированную цитокинами активацию макрофагов [8].

Противовоспалительные эффекты экстрактов *S. racemosa* обусловлены в том числе и действием гидроксикоричных кислот (кофеиновая, фукиноловая, феруловая, изоферуловая, цимицифуговые кислоты А, В, Е и F). Гидроксикоричные кислоты ингибируют активность эластазы нейтрофилов. Значение константы ингибирования эластазы нейтрофи-

Рис. 7. Модель пространственной структуры PPAR-рецептора (PDB 2zpn), взаимодействующего с молекулой деоксиактеина (сферическая модель).

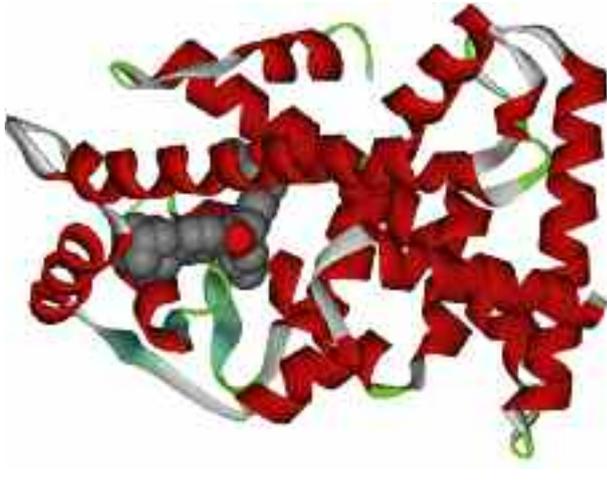


Рис. 8. Активация деоксиактеином PPAR-рецепторов, необходимых для переработки простых сахаров и липидов в пероксисомах.

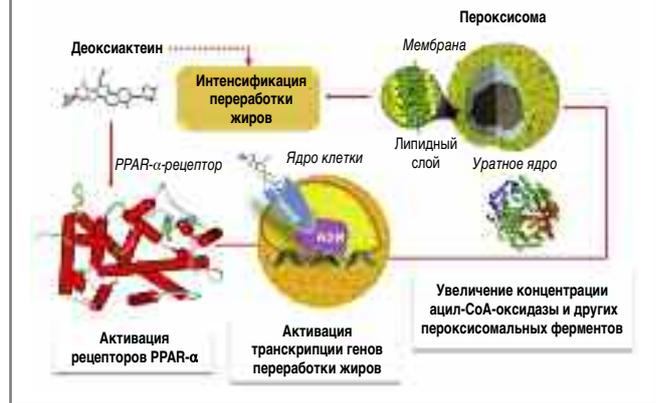
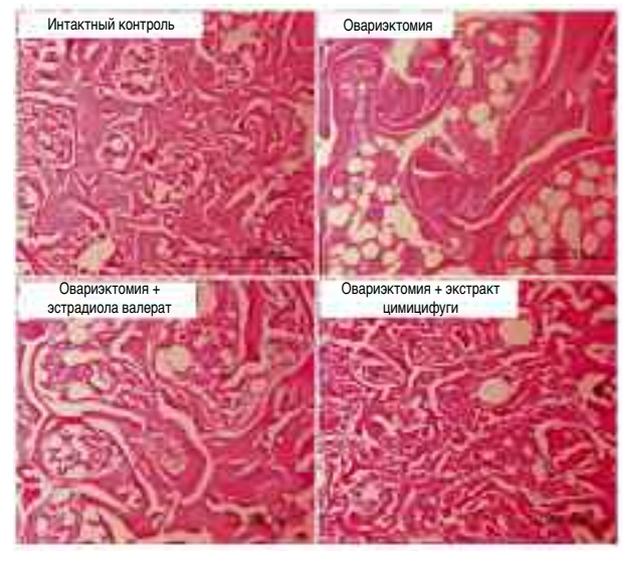


Рис. 9. Результаты гистологического анализа эффектов стандартизованного экстракта цимицифуги на структуру трабекулярной кости. Участки трабекулярной кости окрашены гематоксилином и эозином. После овариэктомии наблюдались редкие и истончающиеся трабекулы с потерей связности и наличием многочисленных жировых клеток. Эстрадиол валерат и в значительно большей степени экстракт цимицифуги защищали трабекулярную кость от остеопении, вызванной овариэктомией. Масштабная планка – 200 мкм (μm).



лов (IC50) составило 93 мкмоль/л для кофеиновой кислоты и 0,23 мкмоль/л – для фукиноловой [24]. Пероральный прием феруловой (0,5 мг/сут) или изоферуловой (0,125 мг/сут) кислоты в эксперименте значительно уменьшал уровни провоспалительного ИЛ-8 и снижал количество выделяемых нейтрофилов. Противовоспалительные эффекты тритерпеновых гликозидов и гидроксикоричных кислот в составе экстрактов цимицифуги могут в существенной мере объяснить эффективность применения экстрактов *S. racemosa* при заболеваниях с выраженным компонентом хронического воспаления, в том числе при ревматизме [25].

Противодиабетические эффекты молекулярных компонентов экстрактов *S. racemosa*

Нормализация обмена сахаров, который составляет одну из важнейших разновидностей энергетического метаболизма, весьма важна для терапии патологии перименопаузы [26]. Тритерпеновые гликозиды экстрактов цимицифуги вносят существенный вклад в нормализацию обмена сахаров и снижают гликирование эндогенных белков. Продукты гликирования белков способствуют развитию хронического воспаления, что усугубляет повреждение клеток поджелудочной железы.

В метилглиоксальной модели поражения β-клеток поджелудочной железы деоксиактеин из экстракта *S. racemosa* активирует биогенез митохондрий и защищает β-клетки поджелудочной железы от оксидативного стресса и патологического воздействия гликированных белков. Напомним, что метилглиоксаль – один из основных предшественников продуктов гликирования, ассоциированных с развитием осложнений диабета. В эксперименте предварительная (до воздействия метилглиоксали) обработка β-клеток деоксиактеином значительно уменьшала уровни внутриклеточных активных форм кислорода (АФК), ИЛ-1β, перекисного окисления фосфолипида кардиолипина и накопления гликированных белков в β-клетках [27].

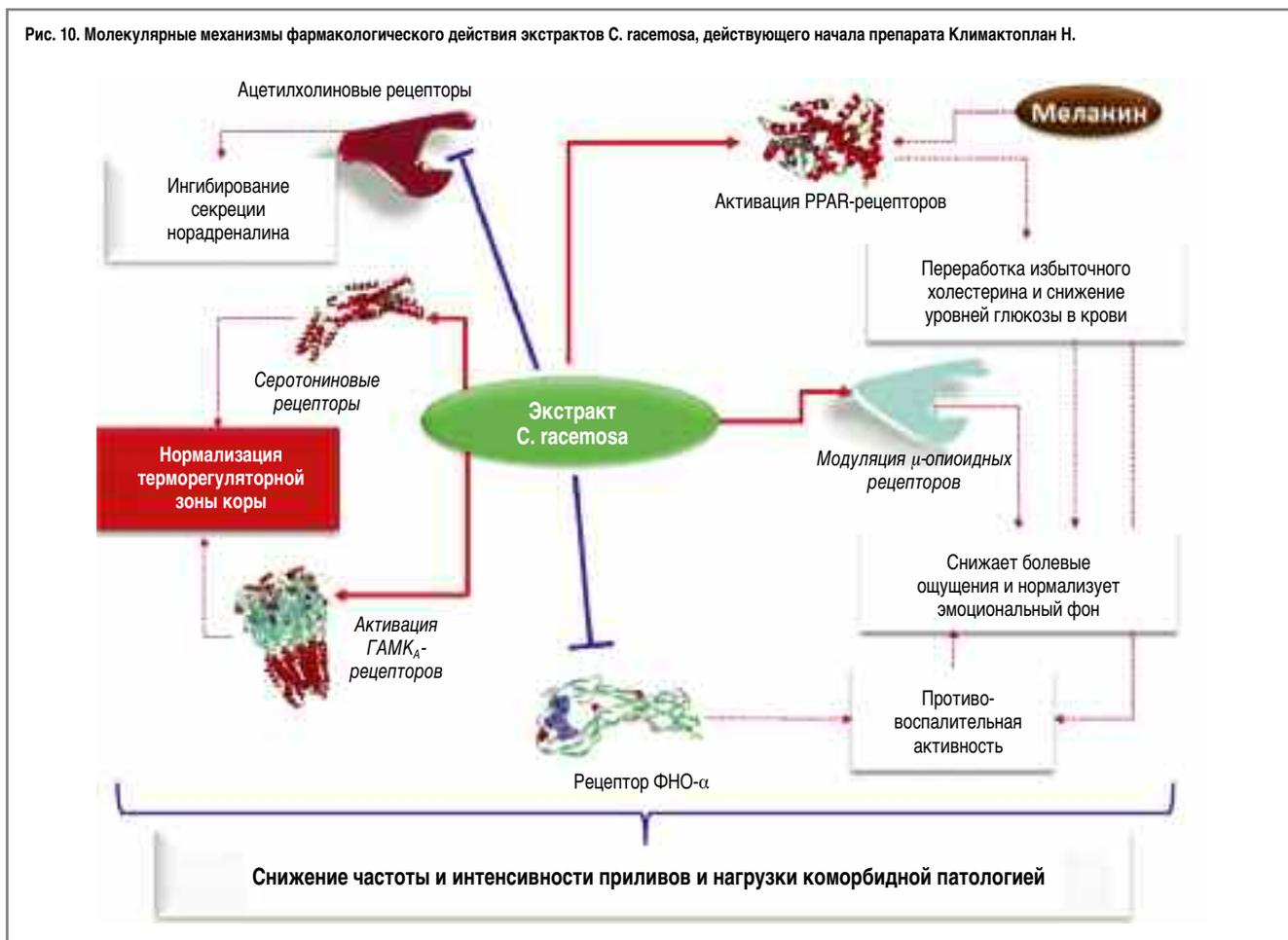
Деоксиактеин также способствовал увеличению уровней эндогенных антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, уровней коактиватора рецептора пролифераторов пероксисом (PGC-1α) – белка, необходимого для переработки глюкозы [27]. Предположительно этот эффект деоксиактеина опосредуется через активацию PPAR-рецепторов (рис. 7).

Белки-рецепторы типа PPAR (активированный рецептор пролифераторов пероксисом) необходимы для переработки избыточного холестерина и снижения уровня глюкозы в крови (напомним, что повышенные уровни общего холестерина и глюкозы характерны для патологического течения перименопаузы). PPAR-рецепторы способствуют увеличению в клетке числа пероксисом – обязательных клеточных оргanelл, содержащих окислительно-восстановительные фер-

менты (например, уратоксидазу, каталазу, ферменты расщепления жирных кислот). Пероксисомы необходимы для осуществления таких процессов, как метаболизм глюкозы, окисление жирных кислот, детоксикация, синтез желчных кислот, построение миелиновой оболочки нервных волокон и др. Наряду с митохондриями пероксисомы являются главными потребителями кислорода в клетке. Активация белков PPAR приводит к усилению транскрипции генов, кодирующих белки переработки сахаров и липидов (например, гидроксиметилглютарил лиазы, пероксисомального многофункционального фермента HSD17B4, пероксисомальной ацил-CoA-оксидазы – ACOX1, лигаз длинноцепочечных жирных кислот и др.), что активизирует процессы β-окисления жирных кислот [28]. Деоксиактеин потенциально является агонистом рецептора PPAR-α и, таким образом, может проявлять гипогликемическое и антидиабетическое действие (рис. 8).

Таким образом, деоксиактеин в составе экстрактов цимицифуги способствует профилактике поврежденных β-клеток поджелудочной железы и стимулирует улучшение метаболизма сахаров [27].

Помимо деоксиактеина изоферуловая кислота в составе экстрактов цимицифуги также предотвращает гликирование белков и связанное с этим повреждение клеточной ДНК [29].

Рис. 10. Молекулярные механизмы фармакологического действия экстрактов *S. gacemosa*, действующего начала препарата Климактоплан Н.

Подчеркнем, что в перименопаузальный период возникает глюкозотолерантность клеток, складываются условия для развития сахарного диабета 2-го типа и избыточного набора массы тела. Поэтому противодиабетическое действие деоксиактеина и изоферуловой кислоты – важный аспект комплексного фармакологического воздействия молекулярных компонентов экстрактов *S. gacemosa*.

Антидиабетические эффекты экстрактов цимицифуги дополняются эффектами меланина, входящего в состав экстракта сепии (чернил каракатицы). Меланин является антиоксидантом и способствует нейтрализации пероксиданионов и других АФК. Помимо ролей в поддержании окраски кожных покровов меланин способствует повышению резервов адаптации организма [1].

Кроме того, меланин значительно увеличивал экспрессию рецептора PPAR- γ в фибробластах в культуре. Образованные меланином клетки также образовывали более мелкие липидные капли и характеризовались повышенной экспрессией триглицеридов липазы – основного белка липолиза. Более того, меланин способствовал биогенезу митохондрий, повышал экспрессию коактиватора рецептора PPAR- γ , увеличивал секрецию адипонектина и адипонектиновых рецепторов. Таким образом, меланин способствует развитию липолиза, митохондриального биогенеза и секреции адипонектина и может существенно дополнять фармакологические эффекты экстрактов цимицифуги [30].

Экстракты *S. gacemosa* и противодействие остеопорозу

Изменение гормонального фона женского организма в период перименопаузы активизирует процессы резорбции кости, что усиливает развитие остеопении и остеопороза. Ранее считалось, что развитию этих изменений препятствуют преимущественно эстрогены, витамин D и кальций. Однако молекулярные компоненты экстрактов *S. gacemosa* также проявляют остеопротекторное действие в перименопаузальный период.

Эксперименты на культуре клеток-остеобластов линии MC3T3-E1 показали, что актеин вызывал значительное повышение активности щелочной фосфатазы, синтеза коллагена и остеокальцина, что способствует поддержке функции остеобластов. Кроме того, актеин уменьшал синтез ФНО- α и увеличивал концентрацию глутатиона в остеобластах [31]. Таким образом, актеин оказывает стимулирующее действие на формирование пула остеобластов в кости и характеризуется остеопротекторной активностью.

Актеин защищает остеобласты от токсического воздействия 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-диоксида, который приводит к коллапсу потенциала митохондриальной мембраны, образованию АФК и пероксидации кардиолипина. Предварительная обработка остеобластов актеином значительно смягчала эти токсические эффекты диоксида ($p < 0,05$). В частности, актеин блокировал токсическое воздействие диоксида на внеклеточную сигнальную киназу, приводя к значительному увеличению активности щелочной фосфатазы, повышению уровня коллагена и увеличению экспрессии генов, кодирующих белки дифференцировки остеобластов (коллаген I типа, остеопротегерин, костный сиалопротеин и др.) [32].

Эксперименты на культуре клеток-остеобластов линии MC3T3-E1 показали, что актеин защищает остеобласты от окислительного повреждения, вызванного метилглиоксалем [33]. Инкубация остеобластов с метилглиоксалем (400 мкмоль/л) приводила к увеличению АФК. Если клетки предварительно обрабатывали 1 мкмоль/л актеина, то наблюдалось значительное снижение содержания АФК в остеобластах и, в частности, в митохондриях.

В модели остеопороза, вызванного овариэктомией, стандартизованный изопропанольный экстракт цимицифуги улучшает состояние костной ткани. Как эстрадиола валерат, так и экстракт цимицифуги предотвращали снижение плотности костной ткани и резорбцию кости, сохраняли трабекулярную структуру в дистальном отделе бедренной кости и поясничных позвонках. При этом эффект экстрактов цимицифуги был значительно более ярким (рис. 9). Та-

ким образом, стандартизованный экстракт *C. racemosa* может способствовать предотвращению постменопаузального остеопороза [34].

Противоопухолевые эффекты экстрактов *C. racemosa*

В перименопаузальный период отмечается снижение противоопухолевого иммунитета. Например, метаанализ 8 исследований показал, что риск опухолевых заболеваний легких возрастает у женщин в постменопаузе на 44% (относительный риск 1,44, 95% доверительный интервал 1,12–1,85) [35]. Кроме того, метаанализ 52 эпидемиологических исследований (n=12 110) подтвердил, что использование эстрогенсодержащих средств для заместительной гормональной терапии менее 5 лет приводит к повышению риска опухолей яичников в среднем на 43% (относительный риск 1,43, 95% доверительный интервал 1,31–1,56; $p < 0,0001$) [36]. Таким образом, профилактика опухолевых заболеваний в перименопаузальном периоде – насущная проблема женского здоровья.

Важной разновидностью фармакологического действия экстрактов цимицифуги является противоопухолевый эффект. Актеин и другие компоненты экстрактов *C. racemosa* потенцируют антипролиферативные эффекты химиотерапевтических агентов на культуре клеток опухолей молочной железы человека MDA-MB-453. В частности, актеин усиливает индукцию апоптоза паклитакселом, 5-флуороурацилом или доксорубицином [37]. Эффекты актеина и другого тритерпеноида из *C. racemosa*, цимигенола, осуществляются при увеличении уровней проапоптотических белков каспазы-8 и 3 [38].

Дополнение экстрактов цимицифуги другими синергидными природными экстрактами

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

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

Экстракты сангвинарии канадской содержат различные алкалоиды, адекватные дозы которых проявляют тонизирующий, болеутоляющий, противовоспалительный и антибактериальный эффекты [42], способствуя, в частности, разрушению бактериальных пленок на поверхности зубной эмали [43], оказывают слабый противовирусный эффект по отношению к папилломавирусной инфекции.

Заключение

Считается, что основным механизмом действия экстрактов цимицифуги (*C. racemosa*) является эстрогеноподобная активность. В то же время результаты современных исследований молекулярного состава экстрактов цимицифуги и молекулярных механизмов действия компонентов экстрактов указывают на такие крайне важные механизмы действия, как активация серотонинергических и ГАМКергических путей нейротрансмиссии, противовоспалительных и противодиабетических эффектов (рис. 10). Наличие у стандартизированных экстрактов *C. racemosa* остеопротекторного, иммуномодулирующего (противоопухолевого) эффектов делает перспективным использование препаратов

на основе экстрактов *C. racemosa* для сопровождения заместительной гормональной терапии эстрогенами. Исследование выполнено в рамках проекта 17-07-01419 РФФИ.

Литература/References

1. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиманова ОА, Лапочкина Н.П. Систематический анализ фармакологии стандартизированных природных экстрактов цимицифуги для поддержки женского здоровья. 2017. / Gromova OA, Torsbin IYu, Limanova OA, Lapochkina NP. Sistematsicheskii analiz farmakologii standartizirovannykh prirodnykh ekstraktov tsimicifugi dlia podderzheni zhen'skogo zdorov'ia. 2017. [in Russian]
2. Lee JH, Cuong TD, Kwack SJ et al. Cycloartane-type Triterpene Glycosides from the Rhizomes of *Cimicifuga heracleifolia* and Their Anticomplementary Activity. *Planta Med* 2012; 78 (12): 1391–4.
3. Liu WH, Wang YG, Yang J. Black Cohosh (*Cimicifuga* Species) for Menopausal Symptoms. *Clin Nurse Spec* 2013; 27 (6): 289–90.
4. Gai YY, Liu WH, Sha CJ et al. Pharmacokinetics and bioavailability of cimicifugosides after oral administration of *Cimicifuga foetida* L. extract to rats. *J Ethnopharmacol* 2012; 143 (1): 249–55.
5. Chen JY, Li PL, Tang XL et al. Cycloartane Triterpenoids and Their Glycosides from the Rhizomes of *Cimicifuga foetida*. *J Nat Prod* 2014; 77 (9): 1997–2005.
6. Disch L, Forsch K, Stewert B et al. In Vitro and In Situ Characterization of Triterpene Glycosides From *Cimicifuga racemosa* Extract. *J Pharm Sci* 2017. pii: S0022-3549(17)3055.
7. Guo Y, Yin T, Wang X et al. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of the genus *Cimicifuga*: A review. *J Ethnopharmacol* 2017; 209: 204–82.
8. Rublen RL, Sun GY, Sauter ER. Black Cohosh: Insights into its Mechanism(s) of Action. *Integr Med Insights* 2008; 3: 21–32.
9. Жидкова Е.В., Лесиовская Е.Е., Линде В.А. Эффективность фитостероидов в коррекции климактерических расстройств. Проблемы репродукции. 2012; 5: 115–9. / Zhidkova E.V., Lesiovskaia E.E., Linde V.A. Effektivnost' fitoestrogenov v korrektsii klimaktericheskikh rasstroistv. *Problemy reprodukcii*. 2012; 5: 115–9. [in Russian]
10. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. Фитотерапия ранних менопаузальных расстройств. Репродуктивная эндокринология. 2012; 3: 41–4. / Tatarchuk T.F., Efimenko O.A. Fitoterapiia rannikh menopauzalnykh rasstroistv. *Reproduktivnaia endokrinol.* 2012; 3: 41–4. [in Russian]
11. Балан В.Е. Применение фитостероидов для лечения гипостероидных состояний. Рус. мед. журн. 2000; 8 (3): 56–61. / Balan V.E. Primenenie fitoestrogenov dlia lecheniia gipoestrogennykh sostoianii. *Rus. med. zborn.* 2000; 8 (3): 56–61. [in Russian]
12. Никитин А.И. Фитостероиды (лекция). Проблемы репродукции. 2000; 3. / Nikitin AI. Fitoestrogeny (leksitsiia). *Problemy reprodukcii*. 2000; 3. [in Russian]
13. Powers CN, Setzer WN. A molecular docking study of phytochemical estrogen mimics from dietary herbal supplements. *In Silico Pharmacol* 2015; 3: 4.
14. Park J, Shim M, Rhyu MR, Lee Y. Estrogen receptor mediated effects of *Cimicifuga* extracts on human breast cancer cells. *Pharmazie* 2012; 67 (11): 947–50.
15. Zierau O, Bodinet C, Kolba S et al. Antiestrogenic activities of *Cimicifuga racemosa* extracts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 80 (1): 125–30.
16. Nikolic D, Li J, van Breemen RB. Metabolism of ω -methylserotonin, a serotonergic constituent of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*, L. (Nutt.)), by human liver microsomes. *Biomed Chromatogr* 2014; 28 (12): 1647–51.
17. Burdette JE, Liu J, Chen SN et al. Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor. *J Agric Food Chem* 2003; 51 (19): 5661–70.
18. Cicek SS, Khom S, Taferner B et al. Bioactivity-guided isolation of GABA(A) receptor modulating constituents from the rhizomes of *Actaea racemosa*. *J Nat Prod* 2010; 73 (12): 2024–8.
19. Strommer B, Khom S, Kastenberger I et al. A cycloartane glycoside derived from *Actaea racemosa* L. modulates GABA_A receptors and induces pronounced sedation in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 351 (2): 234–42.
20. Oktem M, Eroglu D, Karaban HB et al. Black cohosh and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized trial. *Adv Ther* 2007; 24 (2): 448–61.
21. Woo KC, Park YS, Jun DJ et al. Phytoestrogen cimicifugoside-mediated inhibition of catecholamine secretion by blocking nicotinic acetylcholine receptor in bovine adrenal chromaffin cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309 (2): 641–9.
22. Reame NE, Lukacs JL, Padmanabhan V et al. Black cohosh has central opioid activity in postmenopausal women: evidence from naloxone blockade and positron emission tomography neuroimaging. *Menopause* 2008; 15 (5): 832–40.
23. Yang CL, Chik SC, Li JC et al. Identification of the bioactive constituent and its mechanisms of action in mediating the anti-inflammatory effects of black cohosh and related *Cimicifuga* species on human primary blood macrophages. *J Med Chem* 2009; 52 (21): 6707–15.
24. Loser B, Kruse SO, Melzig MF, Nabrstedt A. Inhibition of neutrophil elastase activity by cinnamic acid derivatives from *Cimicifuga racemosa*. *Planta Med* 2000; 66 (8): 751–3.
25. Wuttke W, Jarry H, Haunschild J et al. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (*Cimicifuga* or *Actaea racemosa*). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 139: 302–10.
26. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиманова ОА. «Быстрый эффект» бета-аланина при приливах: сравнительное исследование взаимодействия бета-аланина, таурина и глицина с глициновыми рецепторами. Гинекология. 2012; 14 (2): 65–9. / Torsbin IYu, Gromova OA, Limanova OA. "Bystryi effect" beta-alanina pri prilivakh: sravnitel'noe issledovanie vzaimodeistvii beta-alanina, taurina i glitsina s glicinovymi retseptorami. *Gynecology*. 2012; 14 (2): 65–9. [in Russian]
27. Sub KS, Choi EM, Jung WW et al. Deoxyactein protects pancreatic beta-cells against methylglyoxal-induced oxidative cell damage by the upregulation of mitochondrial biogenesis. *Int J Mol Med* 2017; 40 (2): 539–48.
28. Meepram A, Sompong W, Suantawee T et al. Isoferulic acid prevents methylglyoxal-induced protein glycation and DNA damage by free radical scavenging activity. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 346.
29. Gaikwad AB, Viswanad B, Ramarao P. PPAR gamma agonists partially restores hyperglycemia induced aggravation of vascular dysfunction to angiotensin II in thoracic aorta isolated from rats with insulin resistance. *Pharmacol Res* 2007; 55 (5): 400–7.
30. Kato H, Tanaka G, Masuda S et al. Melatonin promotes adipogenesis and mitochondrial biogenesis in 3T3-L1 preadipocytes. *J Pineal Res* 2015; 59 (2): 267–75. DOI: 10.1111/jpi.12259
31. Lee YS, Choi EM. Actein isolated from black cohosh promotes the function of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *J Med Food* 2014; 17 (4): 414–23.
32. Choi EM, Sub KS, Jung WW et al. Actein alleviates 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-mediated cellular dysfunction in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Environ Toxicol* 2017; 101002/tox22459.
33. Sub KS, Chon S, Choi EM. Actein protects against methylglyoxal-induced oxidative damage in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *J Sci Food Agric* 2017; 97 (1): 207–14.
34. Cui G, Leng H, Wang K et al. Effects of remifemin treatment on bone integrity and remodeling in rats with ovariectomy-induced osteoporosis. *PLoS One* 2013; 8 (12): e82815.
35. Min L, Wang F, Liang S et al. Menopausal status and the risk of lung cancer in women: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (26): e7065. DOI: 10.1097/MD.00000000000007065.
36. Beral V, Gaijskell K, Hermon C et al; Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015; 385 (9980): 1835–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61687-1
37. Einbond LS, Shimizu M, Nuntanakorn P et al. Actein and a fraction of black cohosh potentiate antiproliferative effects of chemotherapy agents on human breast cancer cells. *Planta Med* 2006; 72 (13): 1200–6.
38. Dai X, Liu J, Nian Y et al. A novel cycloartane triterpenoid from *Cimicifuga* induces apoptotic and autophagic cell death in human colon cancer HT-29 cells. *Oncol Rep* 2017; 37 (4): 2079–86.
39. Дубовик Б.В., Кострова Л.Н., Молофеев В.П. и др. Влияние меланина на мутагенное действие хронического облучения и адаптивный ответ у мышей. Химико-фармацевтический журн. 2017; 4: 45–7. / Dubovik B.V., Kostrova L.N., Molofei V.P. i dr. Vliianie melanina na mutagennoe deistvie khronicheskogo oblucheniia i adaptivnyi otvet u myshei. *Khimiko-farmatseticheskii zborn.* 2017; 4: 45–7. [in Russian]
40. Дубовик Б.В., Кострова Л.Н., Молофеев В.П. и др. Влияние меланина на мутагенное действие хронического облучения и адаптивный ответ у мышей. Радиационная биология. Радиэкология. 1999; 2: 329–33. / Dubovik B.V., Kostrova L.N., Molofei V.P. i dr. Vliianie melanina na mutagennoe deistvie khronicheskogo oblucheniia i adaptivnyi otvet u myshei. *Radiatsionnaia biologiiia. Radioekologiiia.* 1999; 2: 329–33. [in Russian]
41. Skoczyska A, Budzisz E, Trznadel-Grodzka E, Rotsztejn H. Melanin and lipofuscin as hallmarks of skin aging. *Postepy Dermatol Alergol* 2017; 34 (2): 97–103. DOI: 10.5114/ada.2017.67070
42. Godowski KC. Antimicrobial action of sanguinarine. *J Clin Dent* 1989; 1 (4): 96–101.
43. Southard GL, Boulware RT, Walborn DR et al. Sanguinarine, a new anti-plaque agent: Retention and plaque specificity. *J Am Dent Assoc* 1984; 108 (3): 338–41.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., зав. лаб. фармакоинформатики ФГБУ ФИЦ ИУ, проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА.

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич – канд. хим. наук, доц., ст. науч. сотр. лаб. фармакоинформатики ФГБУ ФИЦ ИУ

Тетрушвили Нана Карлосовна – д-р мед. наук, проф., зав. отд.-нием патологии беременности ФГБУ «НИИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова»

Федотова Любовь Эдуардовна – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА

Лапочкина Нина Павловна – д-р мед. наук, зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО ИвГМА