

98. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2013; (212): 1–514.
99. Lidegaard O, Løkkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012; 366(24): 2257–2266.
100. Martínez F, Ramírez I, Pérez-Campos E, et al. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012; 17(1): 7–29.
101. Okoroh EM, Boulet SL, George MG, Craig Hooper W. Assessing the intersection of cardiovascular disease, venous thromboembolism, and polycystic ovary syndrome. *Thromb Res*. 2015; 136(6): 1165–1168.
102. Schramm GA, Schrah G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. *Contraception*. 2011; 84(4): 390–401.
103. Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage (up to 45 cycles) an open-label, prospective, noncontrolled, office-based Phase III study. *Contraception*. 2008; 77(5): 337–343.
104. Pushparajah DS, Röhm P, Höschen K, et al. Safety data and beneficial effects of the combined oral contraceptive ethinylestradiol 0.03 mg/chlormadinone acetate 2 mg (Belara®): a 13-cycle, observational study in routine clinical practice. *Clin Drug Investig*. 2011; 31(2): 121–134.
105. Kowalska K, Ściskalska M, Bizoń A, et al. Influence of oral contraceptives on lipid profile and paraoxonase and commonly hepatic enzymes activities. *J Clin Lab Anal*. 2018; 32(1): e22194.
106. Kerscher M, Reuther T, Krueger N, Buntrock H. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate and ethinylestradiol on hair and skin quality in women wishing to use hormonal contraception. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27(5): 601–608.
107. Веджижева Э.П., Кузнецова И.В. Репродуктивное здоровье женщин с расстройствами жирового обмена. *Медицинский алфавит*. 2020; 4: 27–32.
108. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski R. Current and future aspects of several adjunctive treatment strategies in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol*. 2019; 19(4): 309–315.
109. Yang B, Sun ZJ, Chen B, et al. Statin ameliorates endothelial dysfunction and insulin resistance in Tibet women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20: 1185–1191.
110. Puurunen J, Piltonen T, Puukka K, et al. Statin therapy worsens insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective, randomized, double-blind, placebocontrolled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 4798–4807.
111. Sun J, Yuan Y, Cai R, et al. An investigation into the therapeutic effects of statins with metformin on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2015; 5: e007280.
112. Michos ED, McEvoy JW, Blumenthal RS. Lipid Management for the Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019; 381(16): 1557–1567.
113. Lamb YN. Rosuvastatin/Ezetimibe: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020; 20(4): 381–392.
114. Krysiak R, Zmuda W, Okopien B. The effect of ezetimibe on androgen production in hypercholesterolemic women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Ther*. 2014; 32(5): 219–223.
115. Pradas I, Rovira-Llopis S, Naudí A, et al. Metformin induces lipid changes on sphingolipid species and oxidized lipids in polycystic ovary syndrome women. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 16033.
116. Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C, et al. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 7(7): CD012345.
117. Yang K, Zeng L, Bao T, Ge J. Effectiveness of Omega-3 fatty acid for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018; 16(1): 27.
118. Aye MM, Kilpatrick ES, Afolabi P, et al. Postprandial effects of long-term niacin/laropiprant use on glucose and lipid metabolism and on cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 545–552.
119. He C, Lin Z, Robb SW, Ezeamama AE. Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2015; 7(6): 4555–4577.

Информация об авторах

Веджижева Элина Руслановна, кандидат медицинских наук, врач – акушер-гинеколог, ГБУЗ «ГКБ имени Д.Д. Плетнева». Центр здоровой семьи. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4183-1252>.

Адрес: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32.

Гаврилова Екатерина Андреевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5462-1281>.

Адрес: 119021, Москва, улица Россолимо, д. 11, стр. 2.

Кузнецова Ирина Всеволодовна, доктор медицинских наук, профессор, советник директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени ак. В.И. Кулакова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-5541-3767.

Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

ЦИМИЦИФУГА КИСТЕВИДНАЯ (*CIMICIFUGA RACEMOSA*): БОТАНИКА, ФАРМАКОЛОГИЯ И МЕСТО В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Бурчаков Д.И.¹, Балан В.Е.²

¹НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», Москва, Российская Федерация.

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Бурчаков Денис Игоревич. E-mail: dr.denis.burchakov@gmail.com

Резюме. Экстракт цимицифуги кистевидной (*Cimicifuga racemosa*) используют как альтернативный метод избавления женщин от симптомов климактерического синдрома. На мировом фармацевтическом рынке доступны как стандартизированные экстракты в составе лекарственных средств, так и биологически активные добавки к пище. На первый взгляд клинические исследования этих препаратов гетерогенны по своим результатам. На самом же деле они вполне однозначно говорят об эффективности, но только стандартизированных экстрактов цимицифуги кистевидной. В данной статье рассмотрены причины такого положения дел: раздельная эволюция азиатских и европейских видов цимицифуги, необходимость стандартизации экстракта для стандартизации эффекта, важность разделять исследования стандартизированных экстрактов и любых других препаратов. Во второй части статьи рассмотрены современные представления о механизме действия экстракта цимицифуги кистевидной. Приливы и нарушения сна в пери- и постменопаузе связаны с дисфункцией нейромедиаторных систем, которые экстракт цимицифуги стабилизирует за счет серотонинергического и ГАМК-ергического эффектов. Стандартизированные экстракты цимицифуги кистевидной не обладают эстрогенным эффектом. Таким образом, цимицифуга предстает перед нами как эффективный и относительно безопасный метод, применимый в случае, если менопаузальная гормональная терапия противопоказана или нежелательна.

Ключевые слова: менопауза, цимицифуга кистевидная, приливы.

Для цитирования: Бурчаков Д.И., Балан В.Е. Цимицифуга кистевидная (*Cimicifuga racemosa*): ботаника, фармакология и место в современной клинической практике // *Women's Clinic*. 2022; 1: 21–29.

CIMICIFUGA RACEMOSA: BOTANY, PHARMACOLOGY AND MODERN CLINICAL USES

Burchakov D.I.¹, Balan V.E.²

¹Higher medical school, Private educational institution, Moscow, Russian Federation.

²Moscow regional research institute of obstetrics and gynecology, Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Burchakov Denis I. E-mail: dr.denis.burchakov@gmail.com

Summary. *Cimicifuga racemosa* extract is an alternative method to alleviate climacteric complaints. There are both standardized extracts and food supplements of cimicifuga on the market. On the face of it, clinical studies show het-

erogeneous results. In truth, however, they clearly indicate the effectiveness of cimicifuga, but only for standardized extracts. This paper reviews the origins of this controversy: separated evolution of Asian and European cimicifuga plants, necessity to standardize the extract to standardize the effect, and the importance to separate the studies of standard extracts and the remainder of works. The paper moves on to the review of contemporary understanding of cimicifuga mechanism of action. Peri- and postmenopausal flushes and sleep disruption are due to dysfunction of neuromediator systems in the brain, which cimicifuga extract alleviates by its serotonergic and GABA-ergic effects. Standardized cimicifuga extracts possess no estrogenic effect. In this way cimicifuga presents itself as a safe and effective method, suitable for the instances, when menopausal hormone therapy is contraindicated or undesired.

Keywords: menopause, *Cimicifuga racemosa*, hot flushes.

For citation: Burchakov D.I., Balan V.E. *Cimicifuga racemosa*: botany, pharmacology and modern clinical uses. 2022; 1: 21–29.

Введение

Средний возраст наступления менопаузы, т. е. последней менструации, у женщин Российской Федерации колеблется в пределах от 49 до 51 года [3]. Три четверти женщин в возрасте 45–55 лет жалуются на приливы, которые в 28,5 % случаев достигают средней или тяжелой степени. В этом же возрасте резко растет распространенность нарушений сна, особенно ночных пробуждений (до 60 %).

Менопаузальная гормональная терапия – золотой стандарт для повышения качества жизни женщин в этот период. Если женщина не готова или не может принимать такую терапию, ей следует предложить какую-либо из альтернатив, перечисленных в клинических рекомендациях. К сожалению, все эти методы имеют свои ограничения. Психотерапия (когнитивно-поведенческая терапия) часто недоступна ввиду своей цены и острой нехватки специалистов, понимающих специфику перименопаузы. Снижение потребления кофе и алкоголя, снижение веса и регулярная физическая нагрузка очевидны, но часто упираются в недостаток личной дисциплины. Рецептурные антидепрессанты требуют умелой дифференциальной диагностики и консилиума, поскольку врач – акушер-гинеколог не может их назначить и выписать самостоятельно. Остаются негормональные растительные препараты, в частности препараты на основе цимицифуги кистевидной. В данной статье представлены основные сведения о ее систематике и механизмах действиях.

Цимицифуга с точки зрения ботаники и систематики

Цимицифуга кистевидная (*Actaea racemosa*, синоним *Cimicifuga racemosa*) – многолетнее травянистое растение; вид рода Воронец семейства Лютиковые. В диком виде произрастает во влажных лиственных лесах на востоке Северной Америки и цветет с июня по сентябрь. Обычно достигая в высоту 1–1,5 метров, растение обладает белыми цветками с горьковато-сладким запахом и мясистым корневищем. Именно корневище используется в медицине.

Латинское название «цимицифуга» происходит от слов *cimex* и *fago* и означает в переводе «клопогон», поскольку цветы растения обладают характерным резким запахом. Встречающиеся в русском языке термины «цимицифуга кистевидная» и «клопогон кистевидный» фактически указывают на одно и то же растение. В других языках растение носит иные названия: по виду цветков – серебряные свечи (*Traubensilberkerze*) в немецком, по шуму плодов на ветру – гремучий сорняк (*rattle weed*) в английском. В научной литературе чаще всего используется традиционное американское название – черный кохош (*black cohosh*). Слово «кохош» происходит из языка индейского народа алгонкинов и означает «грубый, шероховатый».

История систематического описания цимицифуги запутанна. Карл Линней присвоил растению название *Actaea racemosa*, поставив его в один ряд с воронцом колосистым (*Actaea spicata*). Американский систематик Фредерик Пурш назвал его *Cimicifuga serpentaria*. Наконец, английский ботаник Томас Наттолл объединил термины, обозначив растение как *Cimicifuga racemosa*. Это название бытовало в литературе вплоть до 1998 г., когда роды *Actaea*, *Cimicifuga* и *Souliea* объединили под эпитетом *Actaea*. Однако в медицинской литературе уже сложилась традиция применения термина *Cimicifuga racemosa*. По состоянию на 1 марта 2022 г. в PubMed доступны 783 публикации по запросу *actaea racemosa*, 763 публикации по запросу *cimicifuga racemosa* и 926 публикаций по запросу *black cohosh*.

Применение в медицине

Открытие лечебных свойств цимицифуги кистевидной принадлежит коренному населению Северной Америки. Индейцы использовали его для лечения женских заболеваний. В XIX в. его использовали для лечения боли в родах и змеиных укусов (отсюда название «черный змеиный корень») (*black snakeroot*) в Американской фармакопее).

Во второй половине XX в. из корней и корневища цимицифуги кистевидной стали производить экстракты, которые теперь в основном применяют для коррекции симптомов, возникающих у женщин в климактерии. Отметим, что в большинстве европейских стран, а также в Китае, Аргентине и некоторых других странах используются лекарственные препараты на основе цимицифуги. В Индии и США цимицифуга обычно используется как биологически активная добавка к пище.

Препараты на основе цимицифуги кистевидной основательно изучены в клинических исследованиях. Однако при первом знакомстве с этими работами бросается в глаза гетерогенность результатов. В одних исследованиях препараты демонстрируют высокую эффективность, в других едва ли влияют на состояние пациентов. С чем связан такой разброс? Дело в том, что в роду *Actaea* (*Cimicifuga*) есть несколько видов, разделенных на две группы по географическому признаку. Восемь видов происходят из Северной Америки (в том числе *C. racemosa*, *C. americana*, *C. rubifolia*). Еще 20 видов происходят из Азии (в том числе *C. acerina*, *C. biternat*, *C. dahurica*, *C. heracleifolia*, *C. japonica*, *C. foetida* и *C. simplex*). После того как разделились Европейский и Американский континенты, развитие двух групп пошло разными путями, поэтому различается и химический состав экстрактов растений [1].

В работе Jiang и соавт. (2006) провели анализ 11 препаратов, доступных в США. В трех из них обнаружили цимицифугин вместо цимирацемозиды *C.* Фактически это означало, что в качестве сырья были использованы растения азиатского происхождения, а не цимицифуга кистевидная. В одном продукте обнаружили и азиатские, и американские следы. В тех же семи, что были сделаны из цимицифуги кистевидной, значительно различалось содержание отдельных фенольных соединений и тритерпеновых гликозидов [2].

Еще одна причина гетерогенности результатов – гетерогенность дозировок в различных исследованиях. В части исследований изучали два широко применяемых немецких препарата, содержащих от 2,8 до 4 мг экстракта цимицифуги кистевидной, полученного из стандартизированного сырья, выращенного на специально отведенных полях из отобранных семян. Напротив, в одном американском исследовании использовали препарат, содержащий 128 мг экстракта, а в другом – два препарата, содержащие 360 мг вкупе еще с 10 растительными экстрактами. Такие высокие дозы могут не усилить, а ослабить действие препарата – эффект, хорошо известный в фармакологии.

Таким образом, исследовать эффективность препаратов на основе цимицифуги кистевидной следу-

ет, учитывая два фактора: происхождение препарата и его дозу. В идеальной ситуации следует оценивать эффективность каждого препарата по отдельности. Это и было сделано в работе А.-М. Veer и А. Neff (2013). Авторы собрали 105 публикаций по теме и после отсева работ с некорректным дизайном и пр. оставили 19 статей, посвященных 18 клиническим исследованиям и одному мета-анализу. Все они оценивали эффективность цимицифуги в коррекции климактерических симптомов. В общей сложности в этих 18 исследованиях приняли участие 10 284 пациента. Из них в 15 случаях ($n = 10\ 121$) изучали лекарственные средства (ЛС), а в 3 случаях ($n = 163$) препараты без соответствующей регистрации. Авторы показали, что только препараты на основе стандартизированных экстрактов (*iCR* и *BNO 1055*) обладают достаточной доказательной базой в плане эффективности и безопасности [3]. Ниже мы рассмотрим историю изучения препаратов на их основе.

История лекарственных препаратов цимицифуги кистевидной

Первый лекарственный препарат на основе цимицифуги кистевидной вышел на рынок в Германии в 1956 г. Это был экстракт на основе изопропилового спирта, получивший название *iCR* (*isopropanolic Cimicifuga Racemosa*). Примерно в те же годы в клиническую практику был внедрен индекс Куппермана для оценки тяжести климактерического синдрома. Вплоть до середины 1970-х гг. публикуемые работы описывали исключительно клинический опыт. После введения в 1976 г. в Германии требований по доказательству клинической эффективности и их стандартизации в конце 1980-х гг. появилось первое плацебо-контролируемое клиническое исследование цимицифуги.

В первой половине 1990-х гг. вступает в силу стандарт GCP (*good clinical practice*, надлежащая клиническая практика) и появляется новый инструмент оценки климактерических симптомов: шкала Menopause Rating Scale (MRS). В эти же годы, а точнее, в 1992 г. на рынок выходит еще один препарат, на этот раз на основе стандартизированного экстракта *BNO 1055*. В Российской Федерации этот экстракт зарегистрирован как лекарственный препарат под торговым наименованием Климадинон®.

В 2002–2005 гг. появляются новые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, новые данные по безопасности. В 2010 г. Комитет по лекарственным средствам растительного происхождения Европейского медицинского агентства (The Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC) устанавливает, что эти экстракты можно применять без ограничения

по длительности при условии консультации специалиста через 6 месяцев после начала приема. В эти же годы по мере накопления знаний о цимицифуге начинается пересмотр представлений о механизме действия экстрактов. Данные позитронно-эмиссионной томографии указывают на опиоидергический эффект цимицифуги, тогда как ее эстрогенный эффект ставится под вопрос [4].

Прогресс в деле признания цимицифуги замедлился в 2012 г., с выходом Кохрановского обзора 16 клинических исследований [5]. Авторы заключили, что доступных данных недостаточно, чтобы говорить об эффективности цимицифуги для коррекции климактерических симптомов. Однако при внимательном рассмотрении видно, что этот обзор проведен с несколькими методическими погрешностями. Во-первых, авторы не учитывали разницу между зарегистрированными лекарственными препаратами и другими продуктами, содержащими цимицифугу. Лишь в 10 из 16 исследований использовали стандартизированные экстракты. Более того, авторы обзора не дифференцировали азиатские и американские разновидности растения. Во-вторых, Кохрановский обзор включал исследования, проведенные по *off-label*-показаниям: влияние на костный метаболизм, тревожное расстройство и жалобы на фоне терапии по поводу онкологического заболевания или после гистерэктомии. Все эти показания обсуждаются в литературе по цимицифуге лишь как возможные и пока не могут быть включены в мета-анализ. В-третьих, авторы Кохрановского обзора без веских оснований исключили из него несколько исследований с наиболее заметным клиническим эффектом [6]. Эти и другие недостатки не позволяют признать существующий Кохрановский обзор по цимицифуге удовлетворительным. К сожалению, авторы обзора не учли высказанные замечания.

Погрешности Кохрановского обзора были исправлены в упомянутом выше мета-анализе, в который вошли все представительные публикации по теме [3]. Из двух рассмотренных в нем экстрактов в Российской Федерации по состоянию на 2022 г. доступен только один – экстракт BNO 1055 (Климадинон®). Далее мы рассмотрим и обсудим исследования, связанные с этим препаратом.

Характеристика стандартизированного экстракта BNO 1055

BNO 1055 – стандартизированный экстракт цимицифуги кистевидной. Стандартизация в данном случае подразумевает алгоритм действий, цель которого – раз за разом получать один и тот же состав действующих

веществ в препарате. Это позволяет ожидать от терапии лекарственным средством именно того эффекта, который описан в клинических исследованиях. Для стандартизации в индустрии существуют два специальных регламента, по надлежащей производственной практике (GMP, good manufacturing practice) и по надлежащей лабораторной практике (GLP, good laboratory practice). Однако в случае с фитопрепаратами этого недостаточно [7].

Растительные препараты, даже имеющие в своем составе всего одно главное действующее вещество, всегда являются многокомпонентными по сути, что и обуславливает их широкие клинические возможности. Если все препараты ацетилсалициловой кислоты содержат только это вещество в соответствующей дозе, то препараты цимицифуги кистевидной содержат трициклические и тетрациклические тритерпеноиды, фенольные соединения и другие компоненты. На состав конечного продукта влияют особенности почвы и климата в регионе культивации, особенности полива и удобрения растения. Так получается, поскольку биологически активные вещества в самом растении нужны ему для адаптации к окружающей среде и поэтому их синтез и накопление различаются в зависимости от характеристик этой среды. Незаметные различия в генетическом портрете формируют различные хемотипы растений. Именно поэтому две ветви эволюции рода цимицифуга так различаются по своим медицинским свойствам.

Еще одна причина для стандартизации экстрактов – безопасность. Например, у цимицифуги кистевидной существует опасный родственник – голубой кохош. Внешне похожее на цимицифугу кистевидную, это растение относится к семейству Барбарисовых. Хотя его применяли в народной медицине для стимуляции родовой деятельности, есть данные о том, что это растение опасно. Оно содержит токсичный никотиновый алкалоид N-метилцитизин [8,9]. Если два этих растения растут рядом, есть риск контаминации препарата.

Решить проблему стандартизации фитопрепаратов в Европе удалось с помощью еще двух регламентов: надлежащая практика культивирования и сбора лекарственных растений (GACP, good agricultural and collection practice), а также надлежащая практика аутентификации и идентификации лекарственных растений (GPAIP, good plant authentication and identification practice) [7, 10]. К сожалению, эти стандарты даже в Европе не являются обязательными. В Российской Федерации и других странах бывшего СССР они не имплементированы и не соблюдаются вовсе.

Для решения обозначенных выше вопросов эффективности и безопасности производитель экстрак-



ПРИ СИМПТОМАХ МЕНОПАУЗЫ



Растительный негормональный препарат



klimadynon.com www.mastopatiaforum.ru www.bionorica.ru

Климадинон®

- Снижает проявление симптомов менопаузального синдрома (приливов, потливости, раздражительности и др.)¹
- Способствует улучшению настроения и качества сна^{1,2}
- Не содержит гормонов³

ПРИРОДА. НАУКА. ЗДОРОВЬЕ.

1. Рафаэлян И.В., Балан В.Е. и соавт. Оценка эффективности и безопасности длительного применения экстракта *Cimicifuga racemosa* в терапии больных с климактерическим синдромом. Российский вестник акушера-гинеколога 2013;6:86-90. 2. Jiang K., Jin Y., Huang L. et al. Black cohosh improves objective sleep in postmenopausal women with sleep disturbance. Climacteric. 2015;18(4):559-67. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Климадинон® таблетки, покрытые оболочкой от 14.10.2021; капли для приема внутрь от 23.09.2020.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

та BNO 1055 разработал инструменты для отбора подходящих семян, их своевременного посева, полива, удобрения, сбора и хранения. На сегодняшний день это единственный зарегистрированный в Российской Федерации препарат, созданный по стандартам GACP и GRAIP. Ниже мы рассмотрим современные представления о механизмах действия этого экстракта в коррекции климактерических симптомов.

Патофизиология приливов и других симптомов

Согласно классификации STRAW-10 жизнь женщины после менархе делится на три периода: репродуктивный период, менопаузальный переход и постменопаузу. Менопаузальный переход начинается за несколько лет до менопаузы. В эти годы на фоне истощения функции яичников перестраивается вся гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось. Клинически это проявляется сначала вариабельностью менструального цикла, затем снижением количества менструаций в год. Лабораторно в этот период мы видим колебания, а затем и устойчивое повышение уровня ФСГ, а также высокую вариабельность эстрадиола. Непредсказуемые и порой ациклические колебания половых гормонов создают почву для дисфункции всех систем, которые от них зависят. Но чаще и ярче всего на них реагируют нейромедиаторные системы головного мозга, особенно контролирующие температуру тела [11]. Например, от стабильного уровня эстрадиола зависит экспрессия субпопуляций рецепторов серотонина. На фоне его нестабильности вся серотонинергическая система начинает работать с большим количеством ошибок [12].

С наступлением менопаузы уровень половых гормонов неуклонно снижается. И опять же, первыми на их дефицит реагируют нейромедиаторные системы. Острее всего колебания и снижения эстрадиола в перименопаузе сказываются на трех системах: серотонинергической, опиоидергической и ГАМКергической. Именно их дисфункция лежит в основе большинства климактерических симптомов: горячих и холодных приливов, приступов сердцебиения, психоэмоциональных симптомов, нарушений сна [13, 14].

Откуда берутся приливы? Все дело в гипоталамусе, который отвечает в том числе и за терморегуляцию. Информация от центральных и периферических терморецепторов поступает в передний гипоталамус. Там ее сравнивают с так называемой установочной точкой (*set point*). По сути, гипоталамус постоянно следит, чтобы температура ядра тела оставалась в пределах желательного диапазона. Если телу становится холодно, включается реакция согревания: рефлекторная дрожь (повышение теплопродукции мыш-

цами), сужение периферических сосудов и т. д. Если телу становится жарко, включается реакция охлаждения: расширение периферических сосудов и повышение потоотделения. На фоне описанной выше дисфункции нейромедиаторов диапазон приемлемой для тела температуры сужается. Гипоталамус запускает реакции согревания и охлаждения без веской причины. Клинически это и проявляется как приливы [15].

Механизмы действия цимицифуги

Все средства повышения качества жизни женщины в перименопаузе прямо или косвенно восстанавливают работу нейромедиаторных систем. Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) восполняет потребность мозга в эстрогенах, нормализует работу нейромедиаторов. Препараты группы селективных ингибиторов захвата серотонина усиливают серотонинергическую передачу. Фитопрепараты оказывают действие в зависимости от входящего в их состав экстракта. Разберем подробнее механизмы действия стандартизированных экстрактов цимицифуги кистевидной.

В состав экстрактов цимицифуги входит более 450 соединений, которые вкуче демонстрируют антиоксидантный, адаптогенный, противоопухолевый и другие эффекты. Однако с клинической точки зрения интерес представляют три эффекта:

1. Селективная модуляция рецепторов эстрогенов.
2. Активация серотонинергической системы.
3. Воздействие на другие системы.

Селективная модуляция рецепторов эстрогенов. Вплоть до начала 2000-х гг. считалось, что препараты цимицифуги кистевидной – это фитоэстрогены и что действуют они подобно препаратам на основе сои. На самом же деле фитоэстрогены содержатся в экстракте в малых количествах и не могут быть клинически значимы. В свою очередь, ряд веществ, таких как цимицифуговая кислота F, цимирамат В и цимирацетат D, демонстрируют сродство к рецепторам эстрогенов [16]. Но каково влияние этого средства? В экспериментах на чувствительных к эстрогенам клетках аденокарциномы протоков молочной железы человека (MCF-7) было показано, что экстракты цимицифуги в дозах 1 мкг/мл ингибируют пролиферацию, а в дозах 100–1000 мкг/мл подавляют экспрессию эстрогензависимых генов. При обработке клеток одновременно эстрадиолом и экстрактами цимицифуги наблюдали дозозависимое снижение активности транскрипции, индуцируемой эстрадиолом [17]. Таким образом, экстракт цимицифуги кистевидной действует как модулятор рецепторов эстрогенов. В постменопаузе этот эффект малозначим с точки зрения коррекции климактерических симптомов. Но в пременопаузе, когда уровень эстрадиола может вре-

менами значительно превышать референсные значения, такая протективная активность благотворна. При этом основную роль в снижении силы и частоты приливов и других жалоб играют другие системы.

Активация серотонинергической системы.

Нейромедиатор серотонин – ключевой игрок в терморегуляции. С одной стороны, повышение уровня серотонина в синаптической щели может вызывать гипертермию, как, например, при злокачественном серотониновом синдроме. С другой стороны, резкое повышение уровня серотонина при введении циталопрама способно вызывать гипотермию. Это звено системы терморегуляции устроено сложно и пока изучено не до конца. Судя по ряду признаков, ключевую роль играет баланс между двумя видами рецепторов к серотонину: 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A}. Эстрадиол поддерживает оптимальное соотношение этих рецепторов, обеспечивая гибкость терморегуляторного ответа [15].

Все меняется в перименопаузе. Колебания, а затем и снижение уровня эстрадиола лишают нейроны привычной эстрогенной поддержки. На фоне дефицита эстрадиола происходит как минимум три процесса:

1. Снижается количество триптофангидроксилазы – фермента, ответственного за синтез серотонина.
2. Повышается активность обычно сдерживаемой эстрадиолом моноаминоксидазы (MAO) – фермента, который разрушает серотонин.
3. Снижается экспрессия рецепторов 5-HT_{2A}.

В результате в синаптической щели становится меньше серотонина, который быстрее разрушается и к тому же не может сбалансированно подействовать на рецепторы [18]. Словно испорченный телефон, система преувеличивает или преуменьшает изменения температуры среды, провоцируя избыточный ответ. Спасаясь от несуществующего перегрева, тело расширяет периферические сосуды и у женщины начинается горячий прилив.

В состав экстракта цимицифуги кистевидной входит N-омега-метилсеротонин, известный агонист рецепторов 5-HT_{1A} и 5HT7 [19]. Неизвестно, связывается ли он или другие компоненты экстракта с рецепторами 5-HT_{2A}. Можно предположить, что он действует двояко. С одной стороны, он может усиливать сигнал, компенсируя нехватку эндогенного серотонина. С другой стороны, он может сглаживать активацию рецепторов 5-HT_{1A}, делая итоговый сигнал более сбалансированным. В результате серотонинергическая система точнее обеспечивает терморегуляцию. Физиологически у женщины диапазон приемлемой для гипоталамуса температуры расширяется до нормального. Клинически это проявляется как снижение частоты и интенсивности приливов. Возможны и другие эффекты, связанные с прочими функциями

серотонина: противотревожное действие, регуляция аппетита, улучшение памяти и сна [20].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании женщины в возрасте 40–60 лет в течение 12 недель получали экстракт BNO 1055, конъюгированные эстрогены или плацебо. Исходные симптомы и динамику оценивали при помощи шкалы симптомов менопаузы – MRS. Экстракт BNO 1055 (Климадинон®) показал эффективность, сопоставимую с эстрогенами и превосходящую плацебо [21]. Женщины также отметили снижение частоты ночных пробуждений. Схожие данные были получены и для других стандартизированных экстрактов цимицифуги кистевидной [22–25].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Балан В.Е. и соавт. (2013) 70 женщин с климактерическим синдромом средней степени тяжести разделили на две группы. Первая группа получала экстракт BNO 1055 (Климадинон®), вторая – плацебо. В группе Климадинона® было отмечено статистически значимое улучшение показателей модифицированного менопаузального индекса: исходно 41,82 ± 5,8, через 3 месяца 34,68 ± 5,3. В группе плацебо отметили ухудшение состояния: исходно – 39,82 ± 4,2, через 3 месяца – 40,10 ± 6,7. Различия в динамике между группами оказались статистически значимы ($p = 0,0007$) [26].

Воздействие на другие системы. Терморегуляция в гипоталамусе не сводится только к серотонину. Например, повышение уровня норадреналина в ЦНС дополнительно сужает термонейтральную зону. Эстрадиол модулирует адренергические рецепторы в мозгу, ограничивая их активность [13]. По мере снижения уровня эстрадиола они становятся более активными, повышая вероятность прилива и его интенсивность. В состав экстракта BNO 1055 входит цимицифугозид, который в эксперименте дозозависимо ингибирует секрецию норадреналина [27].

Норадреналин по своей природе – возбуждающий нейромедиатор. Его уравнивает ведущий тормозной нейромедиатор в мозгу – гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). При климактерическом синдроме может отмечаться относительная недостаточность этого торможения. В состав экстракта цимицифуги кистевидной входит несколько гликозидов, которые значительно усиливают ток через рецепторы ГАМК, тем самым усиливая тормозящий эффект. Этот механизм лежит в основе седативного эффекта экстракта цимицифуги кистевидной. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании сравнили влияние экстракта ($n = 20$) и плацебо ($n = 22$) на эффективность сна. На фоне терапии в основной группе доля женщин с низкой эффективностью снизилась с 70 до

50 % ($p = 0,003$ по сравнению с исходным, $p = 0,011$ по сравнению с плацебо). С клинической точки зрения это означает, что женщины стали реже просыпаться по ночам и быстрее засыпать [28].

Заключение

Отечественные клинические рекомендации предлагают препараты цимицифуги кистевидной как альтернативу МГТ, однако по изложенным в данном обзоре соображениям реальный эффект следует ожидать только от стандартизированных экстрактов. Экстракт ВНО 1055 (Климадинон®) – доступный и эффективный стандартизированный фитопрепарат для повышения качества жизни женщин в пери- и постменопаузе. Согласно инструкции, препарат подлежит приему внутрь, по 1 таблетке ежедневно 2 раза в сутки в одно и то же время (утром и вечером). Препарат допустимо применять в течение 6 месяцев, затем прием может быть продолжен после консультации с врачом. За тридцать лет применения Климадинона® накоплен существенный клинический опыт. Этот препарат не является заменой МГТ, но служит достаточно надежной альтернативой, особенно при легком или средней степени тяжести течении климактерического синдрома.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Литература

1. Wuttke W, Seidlova-Wuttke D. News about Black Cohosh. *Maturitas* 2012; 71: 92–93.
2. Jiang B, Kronenberg F, Nuntanakorn P, et al. Evaluation of the Botanical Authenticity and Phytochemical Profile of Black Cohosh Products by High-Performance Liquid Chromatography with Selected Ion Monitoring Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. *J. Agric. Food Chem.* 2006; 54: 3242–3253.
3. Beer A-M, Neff A. Differentiated Evaluation of Extract-Specific Evidence on Cimicifuga Racemosa's Efficacy and Safety for Climacteric Complaints. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* 2013; 2013: 860602.
4. 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: 832–840.
5. Leach MJ, Moore V. Black Cohosh (Cimicifuga Spp.) for Menopausal Symptoms. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012, CD007244.

6. Beer A-M, Osmers R, Schnitker J, et al. Efficacy of Black Cohosh (Cimicifuga Racemosa) Medicines for Treatment of Menopausal Symptoms - Comments on Major Statements of the Cochrane Collaboration Report 2012 "Black Cohosh (Cimicifuga Spp.) for Menopausal Symptoms (review)." *Gynecol. Endocrinol.* 2013; 29: 1022–1025.
7. Zhang J, Wider B, Shang H, et al. Quality of Herbal Medicines: Challenges and Solutions. *Complement. Ther. Med.* 2012; 20: 100–106.
8. Rao RB, Hoffman RS. Nicotinic Toxicity from Tincture of Blue Cohosh (Caulophyllum Thalictroides) Used as an Abortifacient. *Vet. Hum. Toxicol.* 2002; 44: 221–222.
9. Rader JI, Pawar RS. Primary Constituents of Blue Cohosh: Quantification in Dietary Supplements and Potential for Toxicity. *Anal. Bioanal. Chem.* 2013; 405: 4409–4417.
10. Govindaraghavan S, Sucher NJ. Quality Assessment of Medicinal Herbs and Their Extracts: Criteria and Prerequisites for Consistent Safety and Efficacy of Herbal Medicines. *Epilepsy Behav.* 2015; 52: 363–371.
11. Zhang Z, DiVittorio JR, Joseph AM, Correa SM. The Effects of Estrogens on Neural Circuits That Control Temperature. *Endocrinology* 2021; 162. doi:10.1210/endo/bqab087
12. Deecher DC, Dorries K. Understanding the Pathophysiology of Vasomotor Symptoms (hot Flushes and Night Sweats) That Occur in Perimenopause, Menopause, and Postmenopause Life Stages. *Arch. Womens. Ment. Health* 2007; 10: 247–257.
13. Freedman RR. Menopausal Hot Flushes: Mechanisms, Endocrinology, Treatment. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014; 142: 115–120.
14. Proserpio P, Marra S, Campana C, et al. Insomnia and Menopause: A Narrative Review on Mechanisms and Treatments. *Climacteric* 2020; 23: 539–549.
15. Stearns V, Ullmer L, López JF, et al. Hot Flushes. *Lancet* 2002; 360: 1851–1861.
16. Powers CN, Setzer WN. A Molecular Docking Study of Phytochemical Estrogen Mimics from Dietary Herbal Supplements. *In Silico Pharmacol* 2015; 3: 4.
17. Zierau O, Bodinet C, Kolba S, et al. Antiestrogenic Activities of Cimicifuga Racemosa Extracts. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2002; 80: 125–130.
18. Rybaczyk LA, Bashaw MJ, Pathak DR, et al. An Overlooked Connection: Serotonergic Mediation of Estrogen-Related Physiology and Pathology. *BMC Womens. Health* 2005; 5: 12.
19. Nikolić D, Li J, van Breemen RB. Metabolism of N ω -Methylserotonin, a Serotonergic Constituent of Black Cohosh (Cimicifuga Racemosa, L. (Nutt.)), by

- Human Liver Microsomes. *Biomedical Chromatography* 2014; 28: 1647–1651.
20. Burdette JE, Liu J, Chen S-N, et al. Black Cohosh Acts as a Mixed Competitive Ligand and Partial Agonist of the Serotonin Receptor. *J. Agric. Food Chem.* 2003; 51: 5661–5670.
 21. Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The Cimicifuga Preparation BNO 1055 vs. Conjugated Estrogens in a Double-Blind Placebo-Controlled Study: Effects on Menopause Symptoms and Bone Markers. *Maturitas* 2003; 44 Suppl 1: S67–S77.
 22. Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, et al. Cimicifuga Racemosa Dried Ethanolic Extract in Menopausal Disorders: A Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Maturitas* 2005; 51: 397–404.
 23. Osmers R, Friede M, Liske E, et al. Efficacy and Safety of Isopropanolic Black Cohosh Extract for Climacteric Symptoms. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105: 1074–1083.
 24. Bai W, Zepelin H-HH, Wang S, et al. Efficacy and Tolerability of a Medicinal Product Containing an Isopropanolic Black Cohosh Extract in Chinese

Информация об авторах

Бурчаков Денис Игоревич, доцент кафедры эндокринологии НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа». ORCID: 0000-0001-9081-9041.

Адрес: 107023, Москва, ул. Малая Семеновская, д. 3А, стр. 2. E-mail: dr.denis.burchakov@gmail.com.

Балан Вера Ефимовна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель поликлинического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии». Профессор кафедры акушерства и гинекологии ФУВ ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. Президент Междисциплинарной ассоциации специалистов по здоровому старению и антивозрастной медицине. Почетный президент Российской ассоциации по менопаузе. ORCID: 0000-0002-2364-6838.

Адрес: 101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а. E-mail: balanmdd@gmail.com.