

УДК 618.11-089.87-092.9-085:615.214.24

## ЭНДОТЕЛИЙПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ КЛИМАДИНОНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОВАРИЭКТОМИИ

 Анищенко А.М.<sup>1</sup>, Плотникова Т.М.<sup>2</sup>
<sup>1</sup> НИИ фармакологии СО РАМН, г. Томск

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

### РЕЗЮМЕ

Исследованы эндотелийпротективные и антитромбогенные свойства стандартизованного экстракта *Cimicifuga racemosa* (Klimadynon, Bionogica, Германия) в сравнении с эффектами этинилэстрадиола при экспериментальной овариэктомии. Экстракт *Cimicifuga racemosa* (климадинон) относится к группе фитоэстрогенов, что явилось основанием для изучения его эффектов в условиях гипоэстрогемии в качестве альтернативы гормональной заместительной терапии с целью профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений климактерического синдрома.

Установлено, что климадинон при его курсовом введении самкам крыс (100 мг/кг массы тела внутривентрикулярно в течение 14 сут) способен замедлять внутрисосудистое тромбообразование, инициированное аппликацией на сонную артерию 10%-го раствора хлорида железа. Этинилэстрадиол в этих условиях оказывал протромбогенное действие: при аппликации 10%-го раствора хлорида железа на сонную артерию кровоток в сосуде прекращался к 5-й мин эксперимента и масса тромба через сутки после его инициации была в среднем на 28% больше, чем у животных контрольной группы.

Для изучения возможных механизмов антитромбогенного действия климадинона были выполнены эксперименты по оценке влияния препарата в сравнении с этинилэстрадиолом на антиагрегантную и вазодилатационную активность эндотелия сосудов в условиях овариэктомии у крыс. Климадинон (100 мг/кг массы тела внутривентрикулярно в течение 14 сут) практически равноэффективно препарату сравнения этинилэстрадиолу (25 мкг/кг массы тела внутривентрикулярно в течение 14 сут) повышал антиагрегантную активность сосудистой стенки, восстанавливая ее активность до значений у ложнопериоперированных животных. Коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) у овариэктомированных крыс определяли как отношение площади над кривой восстановления артериального давления после введения натрия нитропруссид, вызывающего эндотелийнезависимую вазодилатацию, к величине этого показателя после инъекции ацетилхолина, вызывающего эндотелийзависимое расширение сосудов. У крыс после билатеральной овариэктомии КЭД увеличивался на 66% по сравнению со значением у ложнопериоперированных крыс. У животных, получавших климадинон и этинилэстрадиол, КЭД уменьшался на 42 и 28% соответственно по сравнению со значениями у крыс контрольной группы.

Таким образом, климадинон обладает антитромбогенным и эндотелийпротективным эффектами у крыс после овариэктомии. Этинилэстрадиол ослабляет эндотелиальную дисфункцию у овариэктомированных крыс, но в отличие от климадинона оказывает протромбогенное действие. Полученные результаты подтверждают, что климадинон может быть использован для лечения сердечно-сосудистых осложнений климактерического синдрома.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** тромбоз, эндотелиальная дисфункция, овариэктомия, климадинон, этинилэстрадиол.

### Введение

Тромбозы и нарушения микроциркуляции являются важным звеном патогенеза сердечно-сосудистых

заболеваний, вероятность которых существенно возрастает у женщин в постменопаузальном периоде [7]. Одной из причин повышения частоты артериальной гипертензии, инфаркта миокарда и ишемии мозга у женщин в этот период является дисфункция эндотелия, обусловленная гипоэстрогемией [6, 15]. Дисфункция эндотелия быстро развивается у женщин по-

✉ Плотникова Татьяна Макаровна, тел. 8 (913) 106-55-04, e-mail: mbp2001@mail.ru

сле менопаузы и проявляется, в частности, уменьшением эндотелийзависимой вазодилатации, нарушением антиадгезивных свойств сосудистой стенки, что приводит к формированию протромботических состояний и способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Гормональная заместительная терапия (ГЗТ) способствует увеличению базального уровня NO и снижению артериального давления у женщин в перименопаузальном периоде, свидетельствуя о наличии эндотелийпротективной активности у эстрогенов [9, 16]. Однако, учитывая повышенный риск развития рака молочной железы и склонность к тромбозам при длительном применении гормонов, полагают, что успешной заменой ГЗТ, особенно для профилактики сердечно-сосудистых осложнений климактерического синдрома, могут быть фитоэстрогены [12]. Одним из таких препаратов является стандартизованный экстракт *Cimicifuga racemosa* (Klimadynon, Bionogica, Германия) [18].

Цель исследования – изучить влияние климадинона на процесс тромбообразования в сосудах, а также воздействия препарата на эндотелийзависимые эффекты – агрегацию тромбоцитов и вазодилатацию у овариэктомированных крыс в сравнении с эффектами этинилэстрадиола.

## Материал и методы

Исследования выполнены в трех сериях экспериментов на крысах-самках Вистар массой тела 250–300 г. Удаление яичников у крыс опытных и контрольной групп осуществляли под эфирным наркозом согласно общепринятой методике [3]. Крысы, у которых проводили лапаротомию и ушивали рану, составили группу ложнопериовариальных животных. Климадинон и этинилэстрадиол вводили в течение 14 сут внутрижелудочно в дозах 100 мг/кг и 25 мкг/кг массы тела соответственно. Крысы контрольных групп получали эквивалентное количество 1%-й крахмальной слизи.

В первой серии экспериментов на 18 крысах после овариэктомии изучено влияние препаратов на формирование тромба в сонной артерии в условиях индукции тромбообразования аппликацией 10%-го раствора хлорида железа на общую сонную артерию крыс, наркотизированных уретаном (1 г/кг массы тела) [5]. Величину кровотока по сосуду регистрировали с помощью электромагнитного расходомера крови MFV-1100 (Nihon Kohden, Япония) и отмечали степень снижения кровотока к концу опыта (75 мин). Через сутки из сонной артерии крыс выделяли и взвешивали тромб.

Во второй серии экспериментов на 6 крысах-донорах, 6 ложнопериовариальных и 18 овариэктомированных крысах исследовали эндотелийзависимые антиагрегантный и вазодилатационный эффекты сосудистой

стенки. Кровь для исследования агрегации тромбоцитов забирали из общей сонной артерии под эфирным наркозом. В качестве стабилизатора использовали 3,8%-й раствор цитрата натрия в соотношении с кровью 1 : 9. Агрегацию тромбоцитов определяли по методу Born [10] на приборе АТ-02 (Россия) с регистрацией агрегатограмм на самописце Recorder 2210 (Швеция). Получение богатой (БТП) и бедной (БеТП) тромбоцитами плазмы, подсчет тромбоцитов проводили стандартными методами [1]. БТП стандартизовали, доводя число тромбоцитов в 1 мм<sup>3</sup> плазмы до (400 ± 30) тыс. добавлением в пробу необходимого количества БеТП. Через 1 ч после последнего введения исследуемых препаратов у животных под эфирным наркозом осуществляли забор сегмента брюшной аорты (масса сегмента (3,0 ± 0,5) мг). Сосуд отмывали и в течение 3 мин инкубировали в стандартизованной БТП, полученной от крыс-доноров [4]. Необратимую агрегацию тромбоцитов в БТП инициировали АДФ в конечной концентрации 4 · 10<sup>-5</sup> моль.

В третьей серии экспериментов на 6 ложнопериовариальных и 18 овариэктомированных животных было исследовано влияние препаратов на коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД). КЭД оценивали как отношение площади над кривой изменения артериального давления после внутривенного введения натрия нитропрусида (30 мкг/кг массы тела), вызывающего эндотелийнезависимое расширение сосудов к величине этого показателя после инъекции ацетилхолина (5 мкг/кг массы тела), вызывающего эндотелийзависимую вазодилатацию [2].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – стандартная ошибка среднего значения. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непараметрические  $U$ -критерии Манна–Уитни.

## Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования было изучено влияние климадинона на тромбообразование в сонной артерии крыс, инициированное аппликацией раствора хлорида железа. Установлено, что у животных контрольной группы в сосудах, подвергшихся воздействию, формировались тромбы и наблюдалась полная остановка кровотока в среднем через 20 мин. На следующие сутки после окклюзии тромб в сосудах сохранялся и его средняя масса составляла 0,5 мг (табл. 1). Формирование тромба косвенно может свидетельствовать об ослаблении антиагрегантных, антитромботических свойств эндотелия сосудов при воспроизведенной патологии, т.е. о формировании эндотелиальной дис-

функции, при которой происходит нарушение баланса анти- и протромбогенных факторов в пользу последних.

Таблица 1

Влияние климадинона (100 мг/кг массы тела, внутрижелудочно в течение 14 сут) на показатели внутрисосудистого тромбообразования, вызванного аппликацией на сонную артерию 10%-го раствора хлорида железа			
Группа животных	Кровоток в сонной артерии, мл/мин		Масса тромба через сутки, мг
	Исходное значение	75-я мин опыта	
Контроль	5,5 ± 0,6	0,1 ± 0,1*	0,50 ± 0,07
Климадинон	5,5 ± 0,5	2,7 ± 0,5* <sup>+</sup>	0,50 ± 0,01
Этинилэстрадиол	5,5 ± 0,8	0,2 ± 0,1*	0,64 ± 0,01 <sup>+</sup>

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходными значениями; <sup>+</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению со значениями у животных контрольной группы. Представлены средние данные шести определений.

У животных опытной группы воспроизведение внутрисосудистого тромбоза после курсового применения климадинона не сопровождалось полным прекращением кровотока по сосуду, отмечено его снижение в 2 раза от исходного значения к 75-й мин эксперимента, через сутки масса тромба составляла 0,5 мг, как и у животных контрольной группы (табл. 1). Полученные результаты свидетельствуют о способности климадинона замедлять образование внутрисосудистого тромба, вызванного аппликацией раствора хлорида железа. Воспроизведение тромбоза после курсового применения этинилэстрадиола сопровождалось практически полным прекращением кровотока по сосуду в среднем уже к 5-й мин эксперимента. В стенозированных сосудах формировались тромбы, масса которых через сутки была достоверно больше, чем в контроле, – на 28% (табл. 1). Полученные данные согласуются с литературными сведениями о наклонности к тромбозам при длительном применении эстрогенов [8, 11].

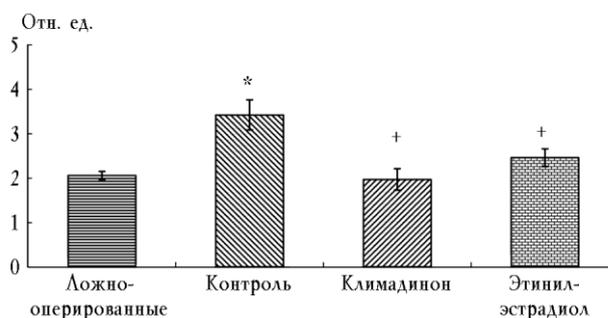
Формирование тромба при воздействии хлорида железа на сосуд происходит в результате инициации процессов ПОЛ и, как следствие, активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза [5]. Учитывая эти данные, для изучения возможных механизмов антитромбогенного действия климадинона были выполнены эксперименты по оценке влияния исследуемого препарата в сравнении с этинилэстрадиолом на антиагрегантную и вазодилатационную активность эндотелия сосудистой стенки в условиях овариэктомии у крыс. Установлено, что амплитуда агрегации тромбоцитов в БТП крыс-доноров без предварительной инкубации с сегментами сосудов исследуемых групп животных составила 50%. Инкубация донорской БТП с сегментами брюшной аорты ложнооперированных животных снижала агрегационную активность тромбоцитов на 38%, а с сегментами сосудов овариэктоми-

рованных крыс – на 26% (табл. 2). Следовательно, овариэктомия уменьшала антиагрегантные свойства сосудистой стенки по сравнению с показателем у ложнооперированных крыс. КЭД, определяемый как отношение площади над кривой восстановления артериального давления после введения натрия нитропруссид, вызывающего эндотелийнезависимую вазодилатацию, к величине этого показателя после инъекции ацетилхолина, вызывающего эндотелийзависимое расширение сосудов, у животных контрольной группы был на 66% выше, чем у ложнооперированных крыс (рисунок). Таким образом, эстрогенная недостаточность, вызванная овариэктомией, способствует развитию эндотелиальной дисфункции, что проявилось ослаблением антитромбоцитарной активности и эндотелийзависимой вазодилатации. Полученные результаты совпадают с данными клинических исследований о прогрессирующем ухудшении функции эндотелия у женщин в постменопаузальном периоде [15].

Таблица 2

Влияние инкубации сегмента брюшной аорты ложнооперированных крыс и крыс, получавших климадинон (100 мг/кг массы тела) и этинилэстрадиол (25 мкг/кг массы тела) внутрижелудочно в течение 14 сут, на амплитуду АДФ-индуцированной ( $4 \cdot 10^{-5}$ моль) агрегации тромбоцитов БТП крыс-доноров			
Группа животных		До инкубации с сегментом сосудов, %	После инкубации с сегментом сосудов, %
Ложнооперированные		50 ± 2	31 ± 1 <sup>#</sup>
После овариэктомии	Контроль		37 ± 2*
	Климадинон		32 ± 2 <sup>+</sup>
	Этинилэстрадиол	31 ± 2 <sup>+</sup>	

Примечание. <sup>#</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению со значениями до инкубации с сегментами сосудов; \* –  $p < 0,05$  по сравнению со значениями у ложнооперированных крыс; <sup>+</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению со значениями у крыс контрольной группы. Представлены средние данные шести определений.



Коэффициент эндотелиальной дисфункции у ложнооперированных крыс, у крыс на 21-е сут после овариэктомии (контроль) и у овариэктомированных животных, получавших климадинон (100 мг/кг массы тела внутрижелудочно в течение 14 сут) и этинилэстрадиол (25 мкг/кг массы тела внутрижелудочно в течение 14 сут): \* –  $p < 0,05$  по сравнению со значениями у ложнооперированных крыс; <sup>+</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению со значениями у крыс контрольной группы

Амплитуда агрегации тромбоцитов в БТП, инкубированной с сегментами сосудов овариэктомированных животных, получавших климадинон и этинилэстрадиол, была ниже величины этого показателя у крыс без лечения на 14 и 16% соответственно (табл. 2). Кроме того, проведение терапии этинилэстрадиолом уменьшало КЭД на 28% по сравнению с показателем у овариэктомированных крыс без лечения (контроль). КЭД в группе животных, получавших климадинон, снижался еще более существенно – на 42% по сравнению со значением у контрольной группы (рисунок). Величина этого показателя достигала соответствующего уровня у ложнопериоперированных крыс, свидетельствуя о способности препарата восстанавливать баланс эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации при овариэктомии.

Способность эстрадиола потенцировать продукцию эндотелием сосудов оксида азота и простаглицлина через активацию альфа-эстрогеновых (ER- $\alpha$ ) рецепторов известна [9]. Характеризуя влияние климадинона на эндотелиальную дисфункцию, следует отметить, что препарат не уступал этинилэстрадиолу по способности восстанавливать два важнейших эндотелийзависимых процесса – антиагрегантный и сосудорасширяющий. Данный эффект, вероятно, может быть обусловлен способностью препарата воспроизводить эффекты 17 $\beta$ -эстрадиола, но не через прямую активацию ER- $\alpha$ -рецепторов, а посредством влияния на NO/цГМФ-путь сигнальной передачи [17]. Кроме того, экстракт «Климадинон» помимо эндотелийзависимой вазодилатации может активировать и эндотелийнезависимые сосудорасширяющие механизмы [14].

## Заключение

Климадинон обладает антитромбогенным действием, одним из механизмов реализации которого при экспериментальной овариэктомии является эндотелийпротективная активность препарата. Этинилэстрадиол также ослабляет эндотелиальную дисфункцию у овариэктомированных крыс, но при этом в отличие от климадинона оказывает протромбогенное действие. Следовательно, климадинон может быть альтернативой гормональной терапии при эстрогенной недостаточности, особенно в качестве средства для профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений климактерического синдрома.

## Литература

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М., 2001. 296 с.
2. Галаган М.Е., Широколова А.В., Ванин А.Ф. и др. Гипо-

- тензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо- и эндогенных источников // Вопр. мед. химии. 1991. Т. 37, № 1. С. 67–70.
3. Киришенблат Я.Д. Практикум по эндокринологии. М., 1969. С. 55–57.
4. Лакин К.М., Макаров В.А., Новиков А.В. Простаглицлин – антиагрегантные, сосудорасширяющие свойства // Фармакология и токсикология. 1984. № 2. С. 67–69.
5. Максименко А.В., Тищенко Е.Г. Антиоксидантная биотерапия для защиты сосудистой стенки производными супероксиддисмутазы и каталазы // Цитология. 1999. Т. 41, № 9. С. 81–82.
6. Попков С.А., Гуревич К.Г., Булгаков Р.В. и др. Нарушения антитромбогенной активности стенок сосудов и их фармакологическая коррекция при климактерическом синдроме // Вопр. биологии, медицины и фарм. химии. 2004. № 2. С. 21–24.
7. Сметник В.П. Климактерические расстройства и методы их коррекции // Consilium medicum. 2007. Т. 9, № 6. С. 65–70.
8. Шаповалов В.И. Влияние эстрогена (этинилэстрадиола) и гестагена (левоноргестрела) на гемостаз // Тромбоз, гемостаз и реология. 2000. Т. 2, № 2. С. 28–33.
9. Arnal J.F., Laurell H., Fontaine C. et al. Estrogen receptor actions on vascular biology and inflammation: implications in vascular pathophysiology // Climacteric. 2009. V. 12, № 1. P. 12–17.
10. Born G.V.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // Nature. 1962. V. 194, № 4832. P. 927–929.
11. Cleuren A.C., van Oerle R., Reitsma P.H. et al. Long-term estrogen treatment of mice with a prothrombotic phenotype induces sustained increases in thrombin generation without affecting tissue fibrin deposition // J. Thromb. Haemost. 2012. V. 10, № 11. P. 2392–2394.
12. Dixon R.A. Phytoestrogens // Annu. Rev. Plant Biol. 2004. Vol. 55. P. 225–261.
13. Kang L.S., Chen B., Reyes R.A. et al. Aging and estrogen alter endothelial reactivity to reactive oxygen species in coronary arterioles // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2011. V. 300, № 6. P. 2105–2015.
14. Kim E.Y., Lee Y.J., Rhyu M.R. Black cohosh (Cimicifuga racemosa) relaxes the isolated rat thoracic aorta through endothelium-dependent and -independent mechanisms // J. Ethnopharmacol. 2011. V. 138, № 2. P. 537–542.
15. Moreau K.L., Hildreth K.L., Meditz A.L. et al. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. V. 97, № 12. P. 4692–4700.
16. Novella S., Dantas A.P., Segarra G. et al. Vascular Aging in Women: is Estrogen the Fountain of Youth? // Front Physiol. 2012. V. 3. P. 165–173.
17. Park J., Shim M., Rhyu M.R. et al. Estrogen receptor mediated effects of Cimicifuga extracts on human breast cancer cells // Pharmazie. 2012. V. 67, № 11. P. 947–950.
18. 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. 2013. Feb. 28. pii: S0960-0760(13)00038-1. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.02.007. [Epub ahead of print].

Поступила в редакцию 21.03.2013 г.

Утверждена к печати 10.04.2013 г.

Анищенко Анна Марковна – канд. мед. наук, науч. сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск).

Плотникова Татьяна Макаровна (✉) – д-р биол. наук, профессор кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

✉ Плотникова Татьяна Макаровна, тел. 8-913-106-5504, e-mail: mbp2001@mail.ru

## ENDOTHELIAL PROTECTIVE EFFECTS OF KLYMADINON IN EXPERIMENTAL OVARIECTOMY

Anishchenko A.M.<sup>1</sup>, Plotnikova T.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Pharmacology SB RAMS, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

A Endothelial protective and antithrombogenic effects of *Cimicifuga racemosa* standardized extract (Klimadynon, Bionorica, Germany) in comparison with ethinylestradiol in experimental ovariectomy were investigated. Extract of *Cimicifuga racemosa* (klimadynon) contents phytoestrogens, that was the basis for studying of its effects in hypoestrogenic conditions for the purpose of prophylaxis and treatment of cardiovascular complications in climacteric syndrome as an alternative of hormonal replacement therapy.

The course administration of klimadynon (100 mg/kg p.o. daily during 14 days) decelerated the formation of intravascular thrombosis which was initiated by application of 10% FeCb solution on carotid artery. The ethinylestradiol in this conditions intensified prothrombogenic effect of application of 10% FeCb: blood flow in carotid artery stopped to 5 minutes of experiment and mass of the thrombus was on 28% more, than in control rats. For studying of possible mechanisms antithrombogenic action of klimadynon antiplatelet and vasodilator activity of endothelium were studied in rats after bilateral ovariectomy in comparison with effects of ethinylestradiol (25 µg/kg p.o. daily during 14 days). Treatment with klimadynon as well as ethinylestradiol increased the antiplatelet activity of endothelium, restoring its activity to level in sham-operated animals. The endothelium-dependent and endothelium-independence vasodilation by using of acetylcholine (5 µg/kg) and of sodium nitroprusside (30 µg/kg), respectively, were investigated. Coefficient of endothelium dysfunctions (CED) was estimated as ratio: area over curve of arterial pressure after sodium nitroprusside intravenous injection to value of this index after injection of acetylcholine. In rats after bilateral ovariectomy CED was increased by 66% in comparison with CED value in sham-operated rats. The klimadynon and ethinylestradiol treatment decreased CED on 42% and 28% correspondingly in comparison with values of control group.

In summary klimadynon has antithrombogenic and endothelial protective activities in the rats after ovariectomy. The ethinylestradiol decreases endothelial dysfunction in ovariectomized rats, but unlike klimadynon demonstrates prothrombogenic effect. The present findings suggest that klimadynon could be used as a therapeutic agent for menopausal vascular complication.

**KEY WORDS:** thrombosis, endothelial dysfunction, ovariectomy, klimadynon, ethinylestradiol.

*Bulletin of Siberian Medicine*, 2013, vol. 12, no. 3, pp. 18–23

### References

1. Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnosis and controlled treatment of hemostatic disorders*. Moscow, 2001. 296 p. (in Russian).
2. Galagan M.E., Shirokolova A.V., Vanin A.F. Hypotensive effect of nitrogen oxide, produced from exogenous and endogenous sources. *Questions of Medical Chemistry*, 1991, vol. 37, no. 1, pp. 67–70 (in Russian).
3. Kirshenblat Ya.D. *Workshop on Endocrinology*. Moscow, 1969. pp. 55–57 (in Russian).
4. Lakin K.M., Makarov V.A., Novikov A.V. Prostacyclin – antiplatelet, vasodilatory properties. *Pharmacol. and Toxicology*, 1984, no. 2, pp. 67–69 (in Russian).
5. Maksimenko A.V., Tishchenko E.G. Antioxidant biotherapy for protection of the vascular wall of derivatives of superoxide dismutase and catalase. *Cytology*, 1999, vol. 41, no. 9, pp. 81–82 (in Russian).
6. Popkov S.A., Gurevich K.G., Bulgakov P.V. et al. Disorders antithrombogenic activity of vascular walls and their pharmacological correction at menopause syndrome. *Questions. biol., honey. and pharmacist. chemistry*, 2004, no. 2, pp. 21–24 (in Russian).
7. Smetnik V.P. Menopausal disorders and methods for their correction. *Consilium medicum*, 2007, vol. 9, no. 6, pp. 65–70 (in Russian).

8. Shapovalov V.I. Effect of estrogen (ethinylestradiol) and progestin (levonorgestrel) on hemostasis. *Thrombosis, hemostasis and rheology*, 2000, vol. 2, no. 2, pp. 28–33 (in Russian).
9. Arnal J.F., Laurell H., Fontaine C. et al. Estrogen receptor actions on vascular biology and inflammation: implications in vascular pathophysiology. *Climacteric*, 2009, vol. 12, no. 1, pp. 12–17.
10. Born G.V.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature*, 1962, vol. 194, no. 4832, pp. 927–929.
11. Cleuren A.C., van Oerle R., Reitsma P.H. et al. Long-term estrogen treatment of mice with a prothrombotic phenotype induces sustained increases in thrombin generation without affecting tissue fibrin deposition. *J. Thromb. Haemost.*, 2012, vol. 10, no. 11, pp. 2392–2394.
12. Dixon R.A. Phytoestrogens. *Annu. Rev. Plant. Biol.*, 2004, vol. 55, pp. 225–261.
13. Kang LS, Chen B, Reyes RA. et al. Aging and estrogen alter endothelial reactivity to reactive oxygen species in coronary arterioles. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2011, vol. 300, no. 6, pp. 2105–2115.
14. Kim E.Y., Lee Y.J., Rhyu M.R. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) relaxes the isolated rat thoracic aorta through endothelium-dependent and -independent mechanisms. *J. Ethnopharmacol.*, 2011, vol. 138, № 2, pp. 537–542.
15. Moreau K.L., Hildreth K.L., Meditz A.L. et al. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, vol. 97, no. 12, pp. 4692–4700.
16. Novella S., Dantas A.P., Segarra G. et al. Vascular Aging in Women: is Estrogen the Fountain of Youth? *Front Physiol.*, 2012, vol. 3, pp. 165–173.
17. Park J., Shim M., Rhyu M.R. et al. Estrogen receptor mediated effects of Cimicifuga extracts on human breast cancer cells. *Pharmazie*, 2012, vol. 67, no. 11, pp. 947–950.
18. 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.*, 2013, Feb. 28. pii: S0960-0760(13)00038-1. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.02.007. [Epub ahead of print].

**Anishchenko Anna M.**, Institute of Pharmacology SB RAMS, Tomsk, Russian Federation.

**Plotnikova Tan'ayna M.** (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Plotnikova Tan'ayna Makarovna**, Ph. +7-913-106-5504, e-mail: mbp2001@mail.ru