

Адаптогенные свойства манжетки обыкновенной (*Alchemilla vulgaris* L.) (обзор литературы)

Н.А. Пальчикова, В.Г. Селятицкая, М.И. Воевода

ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

Адаптогены представляют собой категорию растительных лекарственных продуктов, способствующих повышению адаптивных резервов организма, устойчивости к действию экстремальных факторов и выживанию в условиях стресса. Адаптогенные свойства выявлены у десятков растений, в частности, препараты на основе сырья из манжетки обыкновенной (*Alchemilla vulgaris* L.), многолетнего травянистого растения из семейства розоцветных, обладают широким спектром биологической активности, включая антиоксидантную, противовоспалительную, нейропротекторную, противораковую и др., что позволяет использовать их для профилактики и поддерживающей терапии при лечении многих патологических процессов. Результаты собственных исследований авторов и ряд данных литературы обосновывают наличие адаптогенных свойств у этого растения. В обзоре анализируются сведения научной литературы о химическом составе соединений, входящих в состав препаратов на основе сырья *A. vulgaris*, современная трактовка понятия «адаптоген» и критерии оценки адаптогенных свойств растений, а также обсуждаются возможные молекулярно-клеточные механизмы, обеспечивающие наличие таких свойств у манжетки обыкновенной.

Ключевые слова: манжетка обыкновенная, *Alchemilla vulgaris* L., адаптогенные свойства, молекулярно-клеточные механизмы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Пальчикова Н.А., e-mail: labend@mail.ru

Для цитирования: Пальчикова Н.А., Селятицкая В.Г., Воевода М.И. Адаптогенные свойства манжетки обыкновенной (*Alchemilla vulgaris* L.) (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):16–28. doi: 10.18699/SSMJ20240302

Adaptogenic properties of the Lady's Mantle (*Alchemilla vulgaris* L.) (literature review)

N.A. Palchikova, V.G. Selyatitskaya, M.I. Voevoda

Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

Abstract

Adaptogens are a category of herbal medicinal products that enhance the adaptive reserves of the body, resistance to extreme factors and survival under stress. Adaptogenic properties have been revealed in dozens of plants, in particular, preparations based on raw materials from the Lady's Mantle (*Alchemilla vulgaris* L.), a perennial herbaceous plant from the family Rosaceae, have a wide range of biological activity, including antioxidant, antiinflammatory, neuroprotective, anticancer and other, which allows them to be used for prevention and supportive therapy in the treatment of many pathological processes. The results of the authors' own research and a number of literature data substantiate the presence of adaptogenic properties in this plant. The review analyzes the information in the scientific literature on the chemical composition of compounds included in preparations based on *A. vulgaris* raw materials, the modern interpretation of the concept of "adaptogen" and criteria for evaluating the adaptogenic properties of plants, and discusses possible molecular and cellular mechanisms that ensure the presence of such properties in the Lady's Mantle.

Key words: Lady's Mantle, *Alchemilla vulgaris* L., adaptogenic properties, molecular and cellular mechanisms.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Palchikova N.A., e-mail: labend@mail.ru

Citation: Palchikova N.A., Selyatitskaya V.G., Voevoda M.I. Adaptogenic properties of the Lady's Mantle (*Alchemilla vulgaris* L.) (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):16–28. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240302

Введение

Стремительный прогресс цивилизации обеспечил, с одной стороны, улучшение социальных и экономических условий жизни общества, увеличение ожидаемой продолжительности жизни людей, с другой – появление новых факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на здоровье человека. К важнейшим особенностям современной патологии человека относится преобладание хронических заболеваний, генез которых имеет преимущественно мультифакториальный характер, а также распространение коморбидных состояний, следствием чего является полипрагмазия [1–3]. Кроме того, в последние десятилетия одним из преморбидных факторов развития «болезней цивилизации» рассматривается стресс, при котором усиление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой активности негативно сказывается на функционировании мозга дополнительно к его возраст-зависимым изменениям [4].

На этом фоне возрастает популярность использования фитопрепаратов благодаря их уникальным свойствам, таким как низкая токсичность при достаточно высокой эффективности, широкий спектр терапевтического действия, комплексный органопротекторный эффект, гармонизирующее воздействие на все органы и системы организма, минимум побочных эффектов [5–7]. Фитотерапия нашла применение при первичной и вторичной профилактике различных заболеваний, а также как мера по оздоровлению и реабилитации широких слоев населения в условиях воздействия негативных факторов окружающей среды, в качестве средства, повышающего адаптационные резервы здорового организма, в спортивной медицине. На основании результатов современных исследований складывается представление о том, что разностороннее влияние компонентов растений на организм человека объясняется их информационно-регулирующей активностью. Показано, что целый ряд лекарственных растений представляют интерес как перспективные компоненты адаптогенных, ноотропных, анксиолитических, иммуномодулирующих, гепатопротекторных, антиоксидантных, антидепрессантных, тонизирующих препаратов [5].

Травянистые многолетние растения рода *Alchemilla* (манжетка, Lady's Mantle), который относится к семейству розоцветных и насчитыва-

ет более 300 видов, широко распространены во многих странах и издавна используются в качестве лекарственных растений в отечественной, европейской, арабской и исламской народной медицине для лечения воспаления, кровотечений, экземы, кожной сыпи, диареи, гинекологических и желудочно-кишечных заболеваний, при гипертонии и диабете, для заживления ран и как средство, улучшающее обмен веществ [8–14].

В базе данных PubMed первая работа, соответствующая ключевым словам «*Alchemilla*» и «*Lady's Mantle*», датируется 1950 годом [15]. В этой статье *Alchemilla vulgaris* упоминается как составляющая часть чая «от высокого артериального давления». Единичные работы встречаются за 80–90-е годы XX в., а начиная с 90-х годов и по настоящее время их число постоянно увеличивается. В оригинальных и обзорных статьях приводится описание результатов экспериментальных исследований и клинических наблюдений влияния на живые организмы препаратов, приготовленных на основе сырья из манжетки, анализируется связь полученных эффектов с химическим составом действующих веществ, с учетом способа их извлечения (варианты экстракции, настои, сухой порошок). При этом 30 % работ, выявляемых в базах данных PubMed и РИНЦ по ключевому слову «*Alchemilla*», посвящены виду манжетка обыкновенная (МО) (*A. vulgaris*). В обзоре И.Е. Лобановой с соавт. [9] указано, что основной массив литературных данных по химическому составу манжетки касается МО. В представленном обзоре также будут обсуждены адаптогенные свойства надземной части растений именно этого вида.

В научной литературе при описании комплексов действующих на организм веществ, входящих в состав препаратов на основе сырья *Alchemilla vulgaris*, используются различные определения. Можно встретить следующие термины и их сочетания:

- фенольный состав, фенольный профиль, фенольные соединения, фенольные компоненты, фенольные фракции [16, 17];
- полифенольные соединения, полифенольный комплекс, полифенолы [18–20];
- флавоноиды [17, 21];
- биофлавоноиды [22];
- флавоноидные соединения, флавоноидные компоненты, фракция флавоноидов [23];

- флавоноидные гликозиды [24, 25];
- флавоны [27];
- полифенольные соединения и флавоноиды, полифенолы и флавоноиды [11, 28];
- полифенолы и флавоны, флавоноиды вместе с флавонами и фенолами [27];
- антоцианы (антоцианины) [29];
- дубильные вещества [17, 19];
- фенолкарбоновые кислоты [20].

Наиболее широко используемый термин – «фенольный». К фенолам относят вещества, содержащие хотя бы одно ароматическое кольцо, к которому прикреплены одна или несколько гидроксильных групп [30]. Простые природные фенолы могут классифицироваться по количеству и расположению ОН-групп, прикрепленных к ароматическому кольцу. В структуре более сложных полифенольных соединений (ПФС) присутствует несколько гидроксильных групп, а также возможно наличие нескольких ароматических колец. К полифенольному каркасу могут быть присоединены другие молекулы, например сахара, полипептиды, а также вещества, которые можно отнести к вторичным метаболитам [31].

Флавоноиды – продукты вторичного метаболизма растений, один из наиболее изученных классов ПФС. Это гетероциклические соединения, они содержат 15 атомов углерода, образующих два ароматических кольца, которые соединены через три углеродных атома. Флавоноиды присутствуют во всех частях растений, чаще в виде гликозидных форм. В настоящее время идентифицировано около 10000 флавоноидов, которые из-за разнообразия их химической структуры в зависимости от количества фенольных колец, а также типа и количества связывающих их структурных элементов делятся на подклассы, включая флавоны, флавонолы, флаваноны, изофлавоны, флаван-3-олы, антоцианидины [30–32].

Соединения, выделенные из наземной части МО, которые чаще всего указываются в публикациях, относятся к трем подклассам флавоноидов: флавонолы – кверцетин [11, 16, 17, 28, 33, 34], кемпферол [16, 28] и рутин [17, 28, 35]; флавоны – лютеолин [33, 34]; флаван-3-олы – катехины и проантоцианидины [16, 29, 36]. Рутин и кверцетин представляют собой группу флавоноидов с Р-витаминной активностью, т.е. веществ, обладающих свойством нормализовать проницаемость капилляров [37]. Помимо флавоноидов, в траве и листьях МО находят фенолкарбоновые кислоты (галловую, эллаговую) и их производные [7, 34, 36], которые, представляя собой растительные вторичные полифенольные метаболиты, являются компонентами дубильных веществ [38].

Таким образом, изучая эффекты МО, исследователи имеют дело прежде всего с комплексом ПФС [39]. При этом конкретный количественный и качественный состав используемого продукта из МО зависит от пространственно-временных характеристик сырья (места произрастания, культивирования, инвазии насекомых, сезона сбора, стадии роста растений и т.п.), а также способа извлечения ПФС [7, 9, 11]. Поскольку наибольшая полнота лечебного эффекта растительных препаратов обусловлена естественным эволюционно выработанным комплексом компонентов растений, методики переработки последних для получения фитопрепаратов ориентированы на сохранение всего комплекса активных веществ растения, а не на выделение действующего вещества в очищенном виде. Благодаря этому у фитопрепаратов более широкий спектр действия по сравнению с очищенными активными веществами, выделенными из растений [5, 40].

В экспериментальных и клинических исследованиях показано нейро- и гастропротекторное, гипотензивное, лимфотропное, иммунокорригирующее, противоопухолевое, противовирусное, противомикробное, ранозаживляющее действие препаратов, полученных из МО [8, 11, 13, 19, 20, 23, 24, 26, 27, 29, 33, 34, 41, 42]. В оригинальных работах и подробных обзорах литературы, посвященных эффектам препаратов из МО, лишь иногда упоминается об их адаптогенном действии [35]. В списке наиболее изученных лекарственных растений с точки зрения их адаптогенной активности, составленном на основании поиска по электронным базам данных, включая Scopus, Science Direct, PubMed и Кокрейновскую библиотеку, по ключевым словам «адаптоген», «растение», «фитохимический» и «растительное происхождение» [43], представители рода *Alchemilla* отсутствуют.

Понятие «адаптоген» («порождающий приспособление»), которое было предложено фармакологом Н.В. Лазаревым в середине XX в., остается базовым при рассмотрении эффектов и механизмов действия лекарственных средств растительного происхождения как в отечественной, так и в зарубежной литературе [44–48]. Адаптогены неспецифически повышают сопротивляемость организма к различным стрессорам, тем самым способствуя адаптации и выживанию. Классическими растительными адаптогенами, изучавшимися Н.В. Лазаревым и его сотрудниками, являются представители семейства аралиевых. В 2008 г. Европейское агентство по лекарственным средствам опубликовало «Аналитический документ об адаптогенной концепции» [46], в котором на основании обсуждения приме-

ра с элеутерококком указывается, что критерии оценки адаптогенных свойств, основанные на фармакодинамических характеристиках вещества и определенные И.И. Брехманом в 1969 г., необходимо применять и для других лекарственных средств растительного происхождения. Адаптоген должен быть безвредным, неспецифичным, т.е. повышать устойчивость организма к широкому спектру факторов физической, химической и биологической природы, и обладать нормализующим действием на различные системы органов [46]. В настоящее время адаптогенные свойства выявлены у десятков растений [43, 44].

Адаптогенное стресс-протекторное действие МО показано в ряде работ, посвященных ее использованию для смягчения последствий теплового стресса у птиц. Так, повышение температуры окружающей среды оказывает вредное воздействие на физиологические и иммунологические показатели домашней птицы, приводя к низкой рентабельности ее содержания. Показано, что 3%-я добавка *A. vulgaris* в виде порошка в корм перепелов, подвергшихся воздействию высоких температур окружающей среды (34 ± 2 °C), предотвращала снижение яйценоскости, улучшала коэффициент пересчета корма: потребленный корм / произведенные яйца [35, 50], а у цыплят индеек-бройлеров снижала потребление корма при одновременном увеличении массы тела [28]. Продемонстрирована эффективность добавки порошка *A. vulgaris* в рацион нильской тилапии для улучшения роста, физиологических показателей, иммунного и антиоксидантного статуса, а также в качестве естественного экономичного антибактериального средства для поддержания аквакультуры *Oreochromis niloticus* [51].

В отсутствие острого или хронического стресса эффекты воздействия адаптогенов на организм выражены в меньшей степени, но значительно усиливаются в условиях субэкстремальных и экстремальных нагрузок на организм – повышается устойчивость организма к гипоксии, перегреванию и охлаждению, инфекциям, к действию химических веществ и др. [44]. Установлено, что экстракт надземной части МО при предварительном введении через зонд в желудок мышам, подвергшимся гипоксии, оказывает нейропротекторное действие, нормализуя условно-рефлекторную деятельность и показатели ориентировочно-исследовательского поведения животных после гипоксического воздействия [41].

Определены защитные эффекты метанольных экстрактов МО против токсикологических изменений у крыс, вызванных цисплатином – препаратом, используемым при химиотерапии. Пероральное введение препарата в течение 5 дней до

и 5 дней после инъекции цисплатина значительно снижало уровень сывороточных показателей повреждения печени, почек и яичек, а также выраженность окислительного стресса, вызванного применением токсина. Хроматографический анализ экстрактов показал присутствие более 20 различных фенольных соединений в экстрактах, где эллаговая кислота, катехин и галлат катехина были доминирующими компонентами [36]. Для сравнения: именно при профилактическом использовании классического адаптогена элеутерококка наблюдалась оптимальная защита животных при воздействии цитостатиками [44].

При использовании в профилактическом режиме исследовано влияние МО на функциональное состояние надпочечников (НП) и щитовидной железы (ЩЖ), а также лимфоидных органов крыс, подвергавшихся экстремальным охлаждениям [52, 53]. В работе применяли ПФС из надземной части МО, полученный сотрудниками лаборатории фитохимии Центрального сибирского ботанического сада СО РАН. Способ получения препарата запатентован как «Способ получения Р-витаминного средства», в его основе лежит этанольная экстракция растительного сырья с последующей очисткой от сопутствующих растительных пигментов. В результате препарат представлял собой природную смесь хорошо очищенных и высокоактивных флавоноидов из надземной части МО, растворимую в воде, обладающую выраженной Р-витаминной активностью [54].

Авторами изучено влияние ПФС из МО на организм животных, подвергнутых стрессирующим воздействиям. Половозрелым крысам-самцам популяции Вистар массой 180–220 г ежедневно вводили водный раствор препарата ПФС из МО через зонд в желудок в дозе 10 мг/кг массы тела (опытная группа) или воду в эквивалентном объеме (контрольная группа). Через 7 дней после начала эксперимента животных обеих групп подвергали действию низкой температуры (–10 °C) в течение 7 сут по 22 ч ежедневно, при этом им продолжали вводить раствор МО или воду. Часть крыс после воздействия холодом выводили из эксперимента, а оставшихся выдерживали в течение 7 сут в условиях комфортной температуры (20–22 °C) – период реадаптации, во время которого введение препарата ПФС или воды крысам прекращали. При экстремальных холодовых воздействиях на фоне приема препарата из МО летальность опытных животных снизилась более чем в 3 раза по сравнению с контрольной группой (6,5 и 20 % соответственно). Потеря массы тела у выживших животных, получавших ПФС из МО, составила 5,3 %, в контрольной группе – 12 %. К концу пе-

риода реадaptации все животные опытной группы выжили, а масса тела у них даже увеличилась по сравнению с исходной на 4 %; в контрольной группе летальность составила 13 %, снижение массы тела – 8 %. Следовательно, ПФС из МО повысили уровень сопротивляемости организма к действию неблагоприятного фактора [53].

Поскольку определяющую роль в повышении устойчивости организма к неспецифическому действию стрессорных и повреждающих факторов играют нейрогуморальные механизмы, у животных исследовано морфофункциональное состояние коры НП. У крыс, получавших ПФС из МО, уровень кортикостерона в НП и крови, масса НП и объемы их структурных компонентов не отличались от таковых у контрольных крыс. Использованный режим холодовых воздействий привел к увеличению функциональной активности НП контрольных крыс: относительная масса НП выросла на 30 %, содержание кортикостерона в крови и в железе – в 1,5 и 2 раза соответственно по сравнению с животными, содержащимися в условиях термокомфорта. Отмечено увеличение объема пучковой зоны коры НП за счет гипертрофии эпителиальных клеток, которая не сопровождалась адекватным увеличением объема капиллярного русла, т.е. наблюдалось нарушение микроциркуляции и трофики секреторного эпителия НП. При реадaptации структура НП полностью не восстанавливалась, содержание кортикостерона в крови и железе уменьшалось до исходного и ниже. Таким образом, при экстремальных охлаждениях происходило истощение функциональных возможностей коры НП, а при реадaptации в течение 7 дней признаков структурно-функционального восстановления НП отмечено не было [53].

У крыс, которые до начала холодовых воздействий и во время их проведения получали ПФС из МО, также возросло содержание кортикостерона в НП и в крови, однако изменения общего объема железы и объемов структурно-функциональных зон коркового вещества НП были значительно менее выражены, чем в контрольной группе, отмечена лишь тенденция к увеличению объемов пучковой зоны коры. При реадaptации опытных животных уровень кортикостерона в крови и НП оставался повышенным, а морфометрические показатели возвращались к исходным значениям. Таким образом, ПФС из МО препятствовал функциональному истощению НП при экстремальном охлаждении крыс, способствуя повышению адаптивных резервов организма в период реадaptации [53].

Также установлено, что ПФС из МО оказывают влияние на функциональное состояние ЩЖ

крыс. Введение препарата из МО приводило к повышению уровня тироксина (T_4) в крови, которое было связано не с усилением синтеза гормона, поскольку его содержание в ЩЖ снижалось, а с увеличением инкреции в циркуляторное русло, что подтверждалось и морфологическими изменениями – снижением объема коллоида в фолликулах, умеренным расширением капилляров, окружающих фолликулы, и междольковых венул. Отмечено незначительное увеличение объема междольковых эпителиальных островков, в которых чаще, чем в контроле, встречались митотически делящиеся клетки. Под влиянием экстремальных охлаждений у крыс, как получавших, так и не получавших ПФС из МО, на морфологическом и на функциональном уровнях усиливались синтез и периферическое дейодирование тиреоидных гормонов, что согласуется с данными об изменении функционального состояния ЩЖ при холодовых воздействиях [55]. У животных, получавших ПФС из МО, при экстремальных охлаждениях появлялось некоторое количество коллоида между эпителиальными клетками в центре междольковых островков, что указывает на наличие гормонсинтетической активности тиреоидного эпителия и начало образования новых фолликулов. В период реадaptации у контрольных крыс было отмечено компенсаторное снижение функции ЩЖ, в то время как у опытных, получавших ПФС из МО, напротив, выявлены признаки значительной активации ее гормонсинтетической функции и рост резервных фолликулов, появившихся в период холодовых воздействий. При этом были ингибированы процессы периферического дейодирования T_4 , что обусловлено снижением потребности организма в стимулирующих влияниях тиреоидных гормонов после отмены холодовых воздействий [52].

Высказано предположение, что под влиянием ПФС из МО происходила активация пролиферативных процессов в междольковых островках, состоящих из малодифференцированных тиреоцитов и представляющих собой резервный компартмент ЩЖ. В период холодовых воздействий эти резервные структуры включались в процессы синтеза тиреоидных гормонов, оптимизируя таким образом реакцию напряжения. Обнаруженные морфофункциональные эффекты ПФС из МО сохранялись на протяжении достаточно длительного периода после отмены воздействий, что приводило к повышению функциональных резервов ЩЖ в период реадaptации [52].

В реакции лимфоидных органов на введение ПФС из МО отчетливо просматривалась тенденция к увеличению их функциональной активности. Ключевыми моментами являлись стимуля-

ция пролиферации лимфоцитов и эпителиальных клеток и образование дополнительных элементов микроциркуляторного русла [53].

Изменения клеточного состава тимуса после экстремальных охлаждений у контрольных и опытных животных по ряду показателей имели прямо противоположную направленность. Особенно обращало на себя внимание изменение соотношения между процессами пролиферации и гибели клеток в корковом веществе тимуса. У контрольных крыс преобладали деструктивные процессы, а у опытных, принимавших препарат из МО, усиливалась пролиферация при значительно менее выраженной деструкции лимфоцитов в корковом веществе тимуса. В данном случае проявился один из существенных эффектов адаптогенов – уменьшение стрессовой реакции в фазе тревоги, а именно снизилась выраженность такого признака триады Селье как инволюция тимико-лимфатической системы. Несмотря на отмену препарата ПФС в период реадаптации, показатели, характеризующие функциональное состояние лимфоидных органов опытных животных, более соответствовали таковым у крыс, получавших ПФС из МО до начала экстремальных охлаждений, что свидетельствует о стойкости изменений в лимфоидных органах под влиянием препарата ПФС и указывает на возможное формирование новой адаптивной нормы с выходом на более высокий уровень функционирования тимико-лимфатической системы [53].

Следовательно, препарат из надземной части МО увеличивал структурно-функциональные резервы как в эндокринных железах, так и в системе лимфоидных органов, ответственных за приспособительные реакции на длительные холодовые воздействия.

Резервная мощность является важным свойством адаптивных механизмов. Она определяет не только характер ответа на стрессорное воздействие, но и скорость восстановительных процессов, а следовательно, и готовность организма к более совершенной реакции на стресс. Приведенные данные поддерживают представление о формировании состояния неспецифически повышенной сопротивляемости, возникающего в организме при использовании адаптогенов, суть которого заключается в подготовке организма к встрече с последующим экстремальным воздействием и создании условий для ускоренной и качественно более совершенной ответной реакции на эти воздействия. При этом ПФС из МО вызывали только минимальные сдвиги в величинах показателей функций организма, находящегося в комфортных условиях, и проявляли свое адаптогенное действие преимущественно на фоне экс-

тремальных воздействий, что соответствует одному из формальных требований к адаптогенам [46, 49].

Анализ приведенных выше сведений позволяет говорить, что МО способствует повышению сопротивляемости организма к негативному влиянию факторов различной природы, т.е. наблюдается неспецифичность действия – второе требование к адаптогенам.

Проявление еще одного эффекта адаптогенов, нормализующего действия вне зависимости от направленности предшествующих сдвигов, для МО хорошо прослеживается на примере реадаптации после холодового стресса. В период реадаптации НП, ЩЖ и лимфоидные органы опытных крыс демонстрировали высокий уровень функциональной активности, тенденцию к избыточному восстановлению структур [52, 53], что можно рассматривать в качестве предпосылок для ускоренной и качественно более совершенной реакции на новые стрессорные воздействия.

Таким образом, положительные эффекты, полученные при введении препаратов из МО в организм сельскохозяйственных и экспериментальных животных на фоне действия неблагоприятных факторов, указывают на наличие у растений адаптогенных свойств. Следует отметить, что клинические наблюдения свидетельствуют о потенциальных лечебных эффектах МО, однако это не входит в задачи для обсуждения в данной статье.

Молекулярно-клеточные механизмы, обеспечивающие адаптационные свойства МО, планомерно не изучались. Можно высказать только несколько предположений на основании сравнения результатов исследований механизмов повышения функциональных возможностей организма классическими адаптогенами и отдельными ПФС. В основе биологического действия как тех, так и других лежит антиоксидантная активность и возможность оказывать влияние на сигнальные процессы в клетках, стабилизируя в том числе функции гипоталамо-гипофизарной системы [56, 57].

ПФС, встречающиеся в растениях, представляют собой самую большую группу природных антиоксидантов, синтезирующихся для защиты клеток от окислительного стресса [58]. В частности, особенности строения молекул флавоноидов [30] позволяют им выступать в качестве ингибиторов свободных радикалов, гася тем самым цепные реакции свободнорадикального окисления [59]. Так, Н.В. Симонова и соавт. [60] в течение 22 сут ежедневно подвергали крыс трехчасовому действию холода (-15°C), что способствовало формированию окислительного стресса, а при

использовании фитосбора, богатого флавоноидами, снижалось содержание первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов (гидроперекиси липидов, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) и повышалась концентрация в крови антиоксидантов (церулоплазмин, витамин Е, каталаза).

МО является хорошим источником антиоксидантных соединений, в том числе фенольных кислот и дубильных веществ [77]. Обнаружена положительная корреляция между антиоксидантной активностью и содержанием полифенолов в водном экстракте МО, что в значительной степени подтверждает обусловленность антиоксидантных свойств экстрактов МО содержанием в них ПФС [61].

В работе I. Namad et al. активность поглощения свободных радикалов и защитные антиоксидантные эффекты были исследованы для водных и метанольных экстрактов МО. Показано, что оба вида экстрактов обладают сильным антиоксидантным и защитным действием [14]. Проведено сравнительное исследование антиоксидантного действия метанольных, этанольных, этилацетатных и водных экстрактов МО из Юго-Восточной Сербии. Этилацетатный экстракт продемонстрировал наибольшую антиоксидантную активность, что сочеталось с обнаружением в нем самого высокого содержания галловой и кофейной кислот, катехина и кверцетина [33]. Повышение температуры окружающей среды вызывало окислительный стресс у перепелов, а добавка порошка МО в корм снижала его выраженность, проявляя антиоксидантный эффект [50]. Нейропротекторные свойства настоя МО после гипоксического воздействия также сопряжены с их антиоксидантным действием. В условиях индуцированной гипоксией активации перекисного окисления липидов настоем МО нормализовал содержание в гомогенате головного мозга продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой [41]. Показан гепатопротекторный эффект этанольного экстракта МО при введении крысам четыреххлористого углерода, что также может быть обусловлено содержанием в ней антиоксидантов и ингибированием свободных радикалов [62].

В основе биологического действия фенольных соединений, помимо их антиоксидантных свойств, также лежит возможность оказывать влияние на активность ферментов и компонентов клеточной сигнализации, управляемых стероидами, производными аденозина и другими молекулами небольших размеров [30, 63, 64]. Например, показано, что рутин значительно ослаблял гипертрофию надпочечников, повышение уровня глюкозы и кортикостерона в сыворотке крови мышей, подвергшихся психосоциальному стрессу [65].

Что касается именно МО, то в литературе есть сведения о влиянии экстрактов из этого растения на активность таких ферментов, как коллагеназа, тирозиназа, ацетилхолинэстераза [17, 27, 33]. С возможностью влиять на активность коллагеназы связывают хорошо доказанное ранозаживляющее действие МО [12, 17, 19, 66], ингибирование тирозиназы стало популярной мишенью при разработке и исследованиях лекарств от болезни Паркинсона [27]. С точки зрения адаптогенных свойств наиболее интересным является ингибирующее действие МО на ацетилхолинэстеразу. Известно, что стресс-защитные эффекты адаптогенов часто исследуют путем тестирования когнитивных функций и физической выносливости в стрессовых условиях [67, 68]. Ацетилхолин является органическим нейромедиатором вегетативной нервной системы, который участвует в синаптической регуляции обучения и памяти в разных областях коры головного мозга. Соответственно, патологические состояния, проявляющиеся снижением когнитивных функций, в значительной степени связаны со снижением уровня ацетилхолина, наиболее вероятно, из-за усиления регуляции активности ацетилхолинэстеразы [69]. Так, лечение рутином снижало активность фермента в мозге мышей, что сопровождалось уменьшением поведенческих нарушений, вызванных психосоциальным стрессом. В работе [27] выявлены нейропротекторные эффекты водных и этанольных экстрактов МО, связанные с их ингибирующим действием на ацетилхолинэстеразу.

Многочисленные исследования А. Panossian et al. [70–72] позволили обобщить роль различных медиаторов стрессовой реакции на двух уровнях метаболической регуляции с помощью адаптогенов [73]: уровень первый – весь организм, адаптогены поддерживают гомеостаз и нейроэндокринную регуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы; уровень второй – клеточный, адаптогены модулируют экспрессию генов ключевых медиаторов внутриклеточных коммуникаций, участвующих в путях передачи сигналов, вызванных стрессом, включая активируемые стрессом протеинкиназы, белки теплового шока, нейропептид Y и др. По меньшей мере 88 из 3516 генов, регулируемых адаптогенами, тесно связаны с адаптивной реакцией на стресс и ее сигнальными путями, включая нейрональную сигнализацию, опосредованную кортикотропин-рилизинг-гормоном, цАМФ-зависимую протеинкиназу А, транскрипционный фактор CREB (cAMP-response element binding protein), участвующие в синапс-специфической экспрессии гена ацетилхолинового рецептора и многие другие [74, 75].

На основании исследования экспрессии генов в клетках нейроглии T98G выдвинуто предпо-

ложение, что адаптогены стимулируют экспрессию плеiotропных генов, контролирующих молекулярные механизмы и клеточные сигнальные пути, которые опосредуют адаптивные и защитные реакции, это приводит к одновременному многоцелевому действию, а следовательно, и к неспецифической плеiotропной фармакологической активности. Модификаторы реакции на стресс имеют множество молекулярных мишеней, поскольку реакция на стресс и адаптация к факторам окружающей среды являются многоступенчатыми процессами, включающими внутриклеточные и внеклеточные сигнальные пути на различных уровнях его регуляции [74, 76, 77]. В основном эти исследования касаются классических «женшенеподобных» растительных экстрактов, в которых главную роль играют гинзенозиды, относящиеся к классу стероидных гликозидов, однако это не отменяет подобную возможность для ПФС вообще и экстрагированных из МО в частности.

ПФС влияют на экспрессию многочисленных генов в организме человека. Например, в экспериментах *in vitro* на культивируемых эндотелиальных клетках пупочной вены человека с использованием микроципов показано, что кверцетин входит в группу из трех ПФС, которые вызывают значительное увеличение экспрессии 233 генов и снижение экспрессии 363 генов [32]. Кверцетин и кемпферол изменяли экспрессию генов, кодирующих белки теплового шока, в клональных лейкоцитарных клетках линии HL-60 в условиях теплового стресса [78]. Установлено влияние группы из 20 структурно-родственных флавоноидов, включая флавоны, флавонолы и изофлавоны, на активность белка HIF-1 α – фактора, индуцируемого гипоксией и активирующегося в физиологически важных системах регуляции дыхания клеток, обеспечивающего быстрые и адекватные ответы на гипоксический стресс, а также опосредующего активацию генов, регулирующих ангиогенез, вазомоторный контроль, энергетический метаболизм, эритропоэз, апоптоз [79]. Сообщалось, что полифенолы проявляют нейропротекторное действие благодаря способности подавлять нейровоспаление, снижать окислительный стресс и повышать экспрессию генов, кодирующих антиоксидантные ферменты, нейротрофические факторы и цитопротекторные белки [80]. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют об эффектах полифенолов растительного происхождения на молекулярном уровне, которые представляют собой взаимодействия с эпигеномом [81–83]. Они способны влиять на различные эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК, и модификацию гисто-

нов, а также на регуляцию экспрессии некодирующих микроРНК [77].

Что касается возможности препаратов на основе МО влиять на сигнальные пути, то в немногочисленных исследованиях последних лет *in vitro* также показана их поливалентная биологическая активность. При скрининге действия 99 этанольных растительных экстрактов на моноциты THP-1 и клетки HeLa-TLR4 после их стимуляции липополисахаридом продемонстрировано, что 70%-й этанольный экстракт *A. vulgaris* проявляет противовоспалительную активность, воздействуя через toll-подобные рецепторы [42]. Установлен противоопухолевый эффект экстракта *A. vulgaris* на клеточных линиях человека, полученных из различных типов опухолей, который реализуется за счет блокады клеточного деления, каспазозависимого апоптоза и аутофагической гибели клеток [13].

Заключение

В настоящее время *A. vulgaris* исследуется преимущественно с целью использования в качестве лекарственного растительного сырья, а также в качестве натуральной добавки в пищевой и косметической промышленности. Приведенные сведения о положительных эффектах действия субстанций из МО, полученные в экспериментальных и клинических условиях, указывают на возможность их широкого применения в качестве фармакологических препаратов, оказывающих в том числе и адаптогенное действие, однако это требует более детального исследования механизмов действия на организм человека и экспериментальных животных, включая способность модулировать экспрессию генов сигнальных путей.

Список литературы / References

1. Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология*. 2018;58(S9):29–38. doi: 10.18087/cardio.2562
2. Tarlovskaya E.I. Comorbidity and polymorbidity – a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018;58(S9):29–38. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2562
3. Шишкова В. Коморбидность и полипрагмазия. *Врач*. 2017;(7):25–30.
4. Shishkova V. Comorbidity and polypharmacy. *Vrach = Doctor*. 2017;(7):25–30. [In Russian].
5. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарганеева Н.П., Дощицин В.Л., Каратеев А.Е., ... Шальнова С.А. Коморбидная

патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66

Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Boldueva S.A., Garganeeva N.P., Doshchitsin V.L., Karateev A.E., ... Shalnova S.A. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66

4. Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Беляев А.А., Кадырова Л.Р., Керимова К.С.-К., Лебедева Д.И., Орлова А.С., Радченко И.А., Рябоконь И.В., Травникова Е.В., Царева Е.В., Яковлев О.Н. Стрессы, коморбидность и качество жизни пожилого пациента. *Труд. пациент*. 2019;17(10):19–27. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10070

Akarachkova E.S., Artemenko A.R., Belyaev A.A., Kadyrova L.R., Kerimova K.S.-K., Lebedeva D.I., Orlova A.S., Radchenko I.A., Ryabokon I.V., Travnikova E.V., Tsareva E.V., Yakovlev O.N. Stress, comorbidity and quality of life in an elderly patient. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2019;17(10):19–27. [In Russian]. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10070

5. Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганапольский В.П., Ятманов А.Н., Шабанов П.Д. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. *Обз. по клин. фармакол. и лекарств. терапии*. 2017;15(2):56–63. doi: 10.17816/RCF15256-63

Sambukova T.V., Ovchinnikov B.V., Ganapolsky V.P., Yatmanov A.N., Shabanov P.D. Prospects for phytopreparations (botanicals) use in modern pharmacology. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(2):56–63. [In Russian]. doi: 10.17816/RCF15256-63

6. Zebeaman M., Tadesse M.G., Bachheti R.K., Bachheti A., Gebeyhu R., Chaubey K.K. Plants and plant-derived molecules as natural immunomodulators. *Biomed. Res. Int.* 2023;2023:7711297. doi: 10.1155/2023/7711297

7. Tadić V.M., Krgović N., Ana Ž. Lady's mantle (*Alchemilla vulgaris* L., Rosaceae): A review of traditional uses, phytochemical profile, and biological properties. *Nat. Med. Mater.* 2020;40:66–74. doi: 10.5555/LS20230166

8. Баева В.М. Перспективы применения травы манжетки в гериатрии. *Успехи геронтолог.* 2019;32(1-2):180–184.

Baeva V.M. Prospects for the use of the herb lady's mantle in geriatrics. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2019;32(1-2):180–184. [In Russian].

9. Лобанова И.Е., Высочина Г.И., Мазуркова Н.А., Кукушкина Т.А., Филиппова Е.И. Виды рода *Alchemilla* L. (Rosaceae): химический состав,

биологическая активность, использование в медицине (обзор). *Химиярастит. сырья*. 2019;(1):5–22. doi: 10.14258/jcprm.2019014032

Lobanova I.E., Vysochina G.I., Mazurkova N.A., Kukushkina T.A., Filippova E.I. Species of the genus *Alchemilla* L. (Rosaceae): chemical composition, biological activity, medicinal use (review). *Khimiya rastitel'nogo syr'ya = Chemistry of Plant Raw Material*. 2019;(1):5–22. [In Russian]. doi: 10.14258/jcprm.2019014032

10. Said O., Saad B., Fulder S., Khalil K., Kassis E. Weight loss in animals and humans treated with “weighlevel”, a combination of four medicinal plants used in traditional arabic and islamic medicine. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2011;2011:874538. doi: 10.1093/ecam/nen067

11. Takır S., Altun I.H., Sezgi B., Süzgeç-Selçuk S., Mat A., Uydeş-Doğan B.S. Vasorelaxant and blood pressure lowering effects of *Alchemilla vulgaris*: A comparative study of methanol and aqueous extracts. *Pharmacognosy Magazine*. 2015;11(41):163–169. doi: 10.4103/0973-1296.149733

12. Tasić-Kostov M., Arsić I., Pavlović D., Stojanović S., Najman S., Naumović S., Tadić V. Towards a modern approach to traditional use: *in vitro* and *in vivo* evaluation of *Alchemilla vulgaris* L. gel wound healing potential. *J. Ethnopharmacol.* 2019;238:111789. doi: 10.1016/j.jep.2019.03.016

13. Jelača S., Dajić-Stevanović Z., Vuković N., Kolašinac S., Trendafilova A., Nedialkov P., Stanković M., Tanić N., Tanić N.T., Acović A., Mijatović S., Maksimović-Ivanić D. Beyond traditional use of *Alchemilla vulgaris*: genoprotective and antitumor activity *in vitro*. *Molecules*. 2022;27(23):8113. doi: 10.3390/molecules27238113

14. Hamad I., Erol-Dayi O., Pekmez M., Önay-Uçar E., Arda N. Free radical scavenging activity and protective effects of *Alchemilla vulgaris* (L.). *Journal of Biotechnology*. 2007;131(2):S40–S41. doi: 10.1016/j.jbiotec.2007.07.505

15. Nihoul-Ghenne L. Presence of *Alchemilla alpina* L. together with *Alchemilla vulgaris* L. in a tea for high blood pressure. *J. Pharm. Belg.* 1950;5:335–338.

16. Duckstein S.M., Lotter E.M., Meyer U., Lindquist U., Stintzing F.C. Phenolic constituents from *Alchemilla vulgaris* L. and *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm. at different dates of harvest. *Z. Naturforsch. C. J. Biosci.* 2013;68(1-2):529–540.

17. Mandrone M., Coqueiro A., Poli F., Antognoni F., Choi Y.H. Identification of a collagenase-inhibiting flavonoid from *Alchemilla vulgaris* using NMR-based metabolomics. *Planta Med.* 2018;84(12-13):941–946. doi: 10.1055/a-0630-2079

18. Шевцов А.Р., Головнев В.А., Голубева И.А. Морфология селезенки в норме, при моделировании синдрома длительного сдавления и в условиях применения полифенолов манжетки обыкновенной. *Вест. НГУ. Сер. Биол., клин. мед.* 2006;4(3):62–65.

- Shevtsov A.R., Golovnev V.A., Golubeva I.A. Morphology of the spleen is normal, when modeling long-term compression syndrome and under conditions of the use of polyphenols of the *Alchemilla vulgaris*. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina = Journal of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine*. 2006;4(3):62–65. [In Russian].
19. Shrivastava R., Cucuat N., John G.W. Effects of *Alchemilla vulgaris* and glycerine on epithelial and myofibroblast cell growth and cutaneous lesion healing in rats. *Phytother Res*. 2007;21(4):369–73. doi: 10.1002/ptr.2060
20. Valcheva-Kuzmanova S., Denev P., Eftimov M., Georgieva A., Kuzmanova V., Kuzmanov A., Kuzmanov K., Tzaneva M. Protective effects of *Aronia melanocarpa* juices either alone or combined with extracts from *Rosa canina* or *Alchemilla vulgaris* in a rat model of indomethacin-induced gastric ulcers. *Food Chem. Toxicol*. 2019;132:110739. doi: 10.1016/j.fct.2019.110739
21. Shrivastava R., John G.W. Treatment of aphthous stomatitis with topical *Alchemilla vulgaris* in glycerine. *Clin. Drug. Investig.* 2006;26(10):567–573. doi: 10.2165/00044011-200626100-00003
22. Зыков А.А., Головнев В.А., Белкина О.М. Изменение жирнокислотного состава крови и лимфы на фоне действия биофлавоноидов манжетки обыкновенной при инфаркте миокарда. *Бюл. СО РАМН*. 2001;21(4):63–65.
- Zykov A.A., Golovnev V.A., Belkina O.M. Changes in the fatty acid composition of blood and lymph against the background of the action of *Alchemilla vulgaris* bioflavonoids during myocardial infarction. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2001;21(4):63–65. [In Russian].
23. Plotnikov M.B., Aliev O.I., Andreeva V.Yu., Vasil'ev A.S., Kalinkina G.I. Effect of *Alchemilla vulgaris* extract on the structure and function of erythrocyte membranes during experimental arterial hypertension. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2006;141(6):708–711. doi: 10.1007/s10517-006-0259-0
24. Филиппова Е.И., Кукушкина Т.А., Лобанова И.Е., Высочина Г.И., Мазуркова Н.А. Противовирусные свойства препарата на основе суммы флавоноидов манжетки обыкновенной (*Alchemilla vulgaris* L.) в отношении вируса гриппа. *Фундам. исслед.* 2015;(2-23):5139–5144.
- Filippova E.I., Kukushkina T.A., Lobanova I.E., Vysochina G.I., Mazurkova N.A. Antiviral properties based drug total flavonoids Lady's Mantle (*Alchemilla Vulgaris* L.) against influenza virus. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*. 2015;(2-23):5139–5144. [In Russian].
25. d'Agostino M., Dini I., Ramondo E., Senatore F. Flavonoid glycosides of *Alchemilla vulgaris* L. *Phytother Res*. 1998;12:S162–S163.
26. Edrah S.M. Short communication: evaluation of antimicrobial activities of *Alchemilla vulgaris* and *Portulaca oleracea* ethanolic extracts and correlation with their phytochemical profiles. *Asian Journal of Natural Product Biochemistry*. 2017;15(2):91–94. doi: 10.13057/biofar/f150205
27. Neagu E., Paun G., Albu C., Radu G. Assessment of acetylcholinesterase and tyrosinase inhibitory and antioxidant activity of *Alchemilla vulgaris* and *Filipendula ulmaria* extracts. *Journal of The Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 2015;52:1–6. doi: 10.1016/J.JTICE.2015.01.026
28. Köseman A., Akdemir F., Üremiş N., Şeker I., Türköz Y. Effects of *Alchemilla vulgaris* on growth performance, carcass characteristics and some biochemical parameters of heat stressed broilers. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*. 2020;71(4):2491–2498. doi: 10.12681/jhvms.25926
29. Филиппова Е.И. Противовирусная активность экстрактов манжетки обыкновенной (*Alchemilla vulgaris* L.) в отношении ортопоксвирусов. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2017;163(3):359–362. doi: 10.1007/s10517-017-3807-x
- Filippova E.I. Antiviral activity of Lady's Mantle (*Alchemilla vulgaris* L.) extracts against orthopoxviruses. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;63(3):374–377. doi: 10.1007/s10517-017-3807-x
30. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдралилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушино: Synchronbook, 2013. 310 с.
- Tarakhovsky Yu.S., Kim Yu.A., Abdrasilov B.S., Muzafarov E.N. Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine. Pushchino: Synchronbook, 2013. 310 p. [In Russian].
31. Зверев Я.Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Особенности и проблемы фармакокинетики. *Обз. по клин. фармакол. и лекарств. терапии*. 2017;15(2):4–11. doi: 10.17816/RCF1524-11
- Zverev Ya.F. Flavonoids through the eyes of a pharmacologist. Features and problems of pharmacokinetics. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(2):4–11. [In Russian]. doi: 10.17816/RCF1524-11
32. Nicholson S.K., Tucker G.A., Brameld J.M. Effects of dietary polyphenols on gene expression in human vascular endothelial cells. *Proc. Nutr. Soc*. 2008;67(1):42–47. doi: 10.1017/S0029665108006009
33. Vlasisavljević S., Jelača S., Zengin G., Mimica-Dukić N., Berežni S., Miljić M., Stevanović Z.D. *Alchemilla vulgaris* agg. (Lady's mantle) from central Balkan: antioxidant, anticancer and enzyme inhibition

properties. *RSC Advances*. 2019;9(64):37474–37483. doi: 10.1039/c9ra08231j

34. Takır S., Sezgi B., Süzgeç-Selçuk S., Eroğlu-Özkan E., Beukelman K.J., Mat A., Uydeş-Doğan B.S. Endothelium-dependent vasorelaxant effect of *Alchemilla vulgaris* methanol extract: a comparison with the aqueous extract in rat aorta. *Nat. Prod. Res.* 2014;28(23):2182–2185. doi: 10.1080/14786419.2014.926352

35. Akdemir F., Köseman A., Şeker I. *Alchemilla vulgaris* effects on egg production and quality expressed by heat-stressed quail during the late laying period. *South African Journal of Animal Science*. 2019;49(5):857–868. doi: 10.4314/sajas.v49i5.8

36. Juric T., Katanić Stanković J., Rosić G., Selaković D., Joksimović J., Mišić D., Stanković V., Mihailović V. Protective effects of *Alchemilla vulgaris* L. extracts against cisplatin-induced toxicological alterations in rats. *South African Journal of Botany*. 2020;128:141–151. doi: 10.1016/j.sajb.2019.09.010

37. Бовкун А.С. Общая характеристика соединений с Р-витаминной активностью и их применение в медицине. *Вестн. фармациии*. 2001;(3-4): 21–25.

Bovkun A.S. General characteristics of compounds with P-vitamin activity and their use in medicine. *Vestnik farmatsii = Bulletin of Pharmacy*. 2001;(3-4):21–25. [In Russian].

38. Kovač M.J., Jokić S., Jerković I., Molnar M. Optimization of deep eutectic solvent extraction of phenolic acids and tannins from *Alchemilla vulgaris* L. *Plants (Basel)*. 2022;11(4):474. doi: 10.3390/plants11040474

39. Kanak S., Krzemińska B., Celiński R., Bakalczuk M., Dos Santos Szewczyk K. Phenolic composition and antioxidant activity of *Alchemilla* species. *Plants (Basel)*. 2022;11(20):2709. doi: 10.3390/plants11202709

40. Карабанов И.А. Флавоноиды в мире растений. Минск: Ураджай, 1981. 80 с.

Karabanov I.A. Flavonoids in the plant world. Minsk: Urajai, 1981. 80 p. [In Russian].

41. Shilova I., Suslov N., Samylina I., Baeva V., Lazareva N., Mazin E. Neuroprotective properties of common Lady's Mantle infusion. *Pharm. Chem. J.* 2020;53:1059–1062. doi: 10.1007/s11094-020-02122-0

42. Schink A., Neumann J., Leifke A.L., Ziegler K., Fröhlich-Nowoisky J., Cremer C., Thines E., Weber B., Pöschl U., Schuppan D., Lucas K. Screening of herbal extracts for TLR2- and TLR4-dependent anti-inflammatory effects. *PLoS One*. 2018;13(10):e0203907. doi: 10.1371/journal.pone.0203907

43. Esmaealzadeh N., Iranpanah A., Sarris J., Rahimi R. A literature review of the studies concerning selected plant-derived adaptogens and their general function in body with a focus on animal studies. *Phytomedicine*. 2022;105:154354. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154354

44. Яременко К.В. Учение Н.В. Лазарева о СНПС и адаптогенах как базовая теория профилактической медицины. *Психофармакология и биол. наркология*. 2005;5(4):1086–1092.

Yaremenko K.V. Lazarev's theory of state unspecific increased resistance (SUIR) and adaptogens as a basis of preventive medicine. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya = Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2005;5(4):1086–1092. [In Russian].

45. Забродин О.Н. Концепция Н.В. Лазарева об адаптогенах в аспекте учения о нервной трофике. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2005;5(4):1108–1112.

Zabrodin O.N. Conception of N.V. Lazarev about adaptogens in aspekt of teaching about of nervous trophism. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya = Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2005;5(4):1108–1112. [In Russian].

46. EMEA/HMPC/102655/2007. Reflection paper on the adaptogenic concept. London: Committee on Herbal Medicinal Products, 2008: P. 1–6.

47. Panossian A., Wikman G. Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(1):188–224. doi: 10.3390/ph3010188

48. Panossian A., Brendler T. The role of adaptogens in prophylaxis and treatment of viral respiratory infections. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(9):236–268. doi: 10.3390/ph13090236

49. Шабанов П.Д. Адаптогены и антигипоксантаы. *Обз. по клин. фармакол. и лекарств. терапии*. 2003;2(3):50–80.

Shabanov P.D. Adaptogens and antihypoxants. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy* 2003;2(3):50–80. [In Russian].

50. Köseman A., Akdemir F., Üremiş N., Şeker I., Türköz Y. Effects of *Alchemilla vulgaris* on haematology and antioxidant status of heatstressed quails during the late laying period *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*. 2022;72(4):3463–3472. doi: 10.12681/jhvms.29396

51. Mansour A.T., Mahboub H.H., Elshopakey G.E., Aziz E.K., Alhajji A.H.M., Rayan G., Ghazawy H.S., El-Houseiny W. Physiological performance, antioxidant and immune status, columnaris resistance, and growth of Nile tilapia that received *Alchemilla vulgaris*-supplemented diets. *Antioxidants*. 2022;11(8):1494–1512. doi: 10.3390/antiox11081494

52. Бородин Ю.И., Селятицкая В.Г., Обухова Л.А., Пальчикова Н.А., Одинцов С.В., Кукушкина Т.А. Влияние полифенольных соединений из манжетки обыкновенной на морфофункциональное состояние щитовидной железы крыс при действии низких температур. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1999;127(6):697–699.

- Borodin Yu.I., Selyatitskaya V.G., Obukhova L.A., Palchikova N.A., Odintsov S.V., Kukushkina T.A. Effects of polyphenol compounds from *Alchemilla vulgaris* on morphofunctional state of thyroid gland in rats exposed to low temperature. *Bull. Exp. Biol. Med.* 1999;127(6):637–639.
53. Селятицкая В.Г., Обухова Л.А. Эндокринно-лимфоидные отношения в динамике адаптивных процессов. Новосибирск: СО РАМН, 2001. 169 с.
- Selyatitskaya V.G., Obukhova L.A. Endocrine-lymphoid relationships in the dynamics of adaptive processes. Novosibirsk: SO RAMN, 2001. 169 p. [In Russian].
54. Кукушкина Т.А., Жанаева Т.А., Зыков А.А., Обухова Л.А., Селятицкая В.Г. Способ получения Р-витаминного средства. Пат. 2128516 РФ; опубл. 10.04.1999.
- Kukushkina T.A., Zhanaeva T.A., Zykov A.A., Obukhova L.A., Selyatitskaya V.G. Method for obtaining P-vitamin preparation. Patent 2128516 RF; published. 04.10.1999. [In Russian].
55. Селятицкая В.Г., Одинцов С.В., Обухова Л.А., Пальчикова Н.А. Морфофункциональные изменения щитовидной железы лабораторных животных при действии холода. *Пробл. эндокринолог.* 1998;44(4):40–42. doi: 10.14341/probl199844440-42
- Selyatitskaya V.G., Odintsov S.V., Obukhova L.A., Palchikova N.A. Morphofunctional changes in the thyroid gland in laboratory animals under the action of cold. *Problemy endocrinologii = Problems of Endocrinology.* 1998;44(4):40–42. [In Russian]. doi: 10.14341/probl199844440-42
56. Panossian A.G., Efferth T., Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Kuchta K., Mukherjee P.K., Banerjee S., Heinrich M., Wu W., Guo D.A., Wagner H. Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases. *Med. Res. Rev.* 2021;41(1):630–703. doi: 10.1002/med.21743
57. Успенская Ю.А. Цитоадаптивный эффект препаратов растительного происхождения. *Проблемы современной аграрной науки: сб. трудов конференции*, Красноярск, 15 октября 2014 г. Красноярск: КГАУ, 2015. С. 43–46.
- Uspenskaya Yu.A. Cytoadaptive effect of herbal preparations. *Problems of modern agricultural science: proc. conf.* Krasnoyarsk, October 15, 2014 Krasnoyarsk: KSAU, 2015. P. 43–46. [In Russian].
58. Mathesius U. Flavonoid functions in plants and their interactions with other organisms. *Plants (Basel).* 2018;7(2):30. doi: 10.3390/plants7020030
59. Цыдендамбаев П.Б., Хышиктеуев Б.С., Николаев С.М. Биологические эффекты флавоноидов. *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН.* 2006;(6):229–232.
- Tsydendambaev P.B., Khyshiktuev B.S., Nikolaev S.M. Biological effects of flavonoids. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of East Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.* 2006;(6):229–232. [In Russian]
60. Симонова Н.В., Доровских В.А., Ли О.Н., Штарберг М.А., Симонова Н.П. Настой лекарственных растений и окислительный стресс в условиях холодового воздействия. *Бюл. физиол. и патол. дыхания.* 2013;(48):76–80.
- Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Lee O.N., Shtarberg M.A., Simonova N.P. Tincture of medicinal plants and oxidative stress in the conditions of cold exposure. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration.* 2013;(48):76–80. [In Russian].
61. Kiselova Y., Ivanova D., Chervenkov T., Gerovala D., Galunska B., Yankova T. Correlation between the *in vitro* antioxidant activity and polyphenol content of aqueous extracts from *Bulgarian herbs*. *Phytother. Res.* 2006;20(11):961–965. doi: 10.1002/ptr.1985
62. El-Hadidy E.M., Refat O.G., Halaby M.S., Elmetwaly E.M., Omar A.A. Effect of Lion's Foot (*Alchemilla vulgaris*) on liver and renal functions in rats induced by CCl₄. *Food and Nutrition Sciences*, 2018;9(1):46–62. doi: 10.4236/fns.2018.91004
63. Stevenson D.E., Hurst R.D. Polyphenolic phytochemicals—just antioxidants or much more? *Cell Mol. Life Sci.* 2007;64(22):2900–2916. doi: 10.1007/s00018-007-7237-1
64. Зайнуллин Р.А., Хуснутдинова Э.К., Ильина А.Д., Кунакова Р.В., Ялаев Б.И. Влияние флавоноидов на экспрессию генов человека. *Вестн. Башк. ун-та.* 2018;(2):395–403.
- Zainullin R.A., Khusnutdinova E.K., Ilyina A.D., Kunakova R.V., Yalaev B.I. Effects of flavonoids on human gene expression. *Vestnik Bashkirskogo universiteta = Bulletin of the Bashkir University.* 2018;(2):395–403. [In Russian].
65. Emudainohwo J.O.T., Ben-Azu B., Adebayo O.G., Aduema W., Uruaka C., Ajayi A.M., Okpakpor E.E., Ozolua R.I. Normalization of HPA axis, cholinergic neurotransmission, and inhibiting brain oxidative and inflammatory dynamics are associated with the adaptogenic-like effect of rutin against psychosocial defeat stress. *J. Mol. Neurosci.* 2023;73(1):60–75. doi: 10.1007/s12031-022-02084-w
66. Choi J., Park Y.G., Yun M.S., Seol J.W. Effect of herbal mixture composed of *Alchemilla vulgaris* and *Mimosa* on wound healing process. *Biomed Pharmacother.* 2018;106:326–332. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.141
67. Panossian A. Understanding adaptogenic activity: specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals. *Ann. NY Acad. Sci.* 2017;1401(1):49–64. doi: 10.1111/nyas.13399
68. Roumanille R., Vernus B., Brioché T., Descosy V., van Ba C.T., Campredon S., Philippe A.G., Delobel P., Bertrand-Gaday C., Chopard A., Bonnieu A., Py G., Fañça-Berthon P. Acute and chronic

effects of *Rhaponticum carthamoides* and *Rhodiola rosea* extracts supplementation coupled to resistance exercise on muscle protein synthesis and mechanical power in rats. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2020;17(1):58. doi: 10.1186/s12970-020-00390-5

69. Mukherjee P.K., Kumar V., Mal M., Houghton P.J. Acetylcholinesterase inhibitors from plants. *Phytomedicine.* 2007;14(4):289–300. doi: 10.1016/j.phymed.2007.02.002

70. Panossian A., Wikman G., Kaur P., Asea A. Adaptogens exert a stress-protective effect by modulation of expression of molecular chaperones. *Phytomedicine.* 2009;16(6-7):617–622. doi: 10.1016/j.phymed.2008.12.003

71. Panossian A., Wikman G., Kaur P., Asea A. Adaptogens stimulate neuropeptide y and hsp72 expression and release in neuroglia cells. *Front. Neurosci.* 2012;6:6. doi: 10.3389/fnins.2012.00006

72. Panossian A., Hamm R., Kadioglu O., Wikman G., Efferth T. Synergy and antagonism of active ingredients of complex herbal preparation ADAPT-232 on transcriptional level of metabolic regulation in isolated neuroglia cells. *Front. Neurosci.* 2013;7:16. doi: 10.3389/fnins.2013.00016

73. Asea A., Kaur P., Panossian A., Wikman K.G. Evaluation of molecular chaperons Hsp72 and neuropeptide Y as characteristic markers of adaptogenic activity of plant extracts. *Phytomedicine.* 2013;20(14):1323–1329. doi: 10.1016/j.phymed.2013.07.001

74. Panossian A., Seo E.J., Efferth T. Novel molecular mechanisms for the adaptogenic effects of herbal extracts on isolated brain cells using systems biology. *Phytomedicine.* 2018;50:257–284. doi: 10.1016/j.phymed.2018.09.204

75. Kang B.H., Jo I., Eun S.Y., Jo S.A. Cyclic AMP-dependent protein kinase A and CREB are involved in neuregulin-induced synapse-specific expression of acetylcholine receptor gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003;304(4):758–765. doi: 10.1016/s0006-291x(03)00660-0

76. Panossian A., Efferth T. Network pharmacology of adaptogens in the assessment of their pleiotropic therapeutic activity. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(9):1051. doi: 10.3390/ph15091051

77. Arora I., Sharma M., Tollefsbol T.O. Combinatorial epigenetics impact of polyphenols and phytochemicals in cancer prevention and therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(18):4567. doi: 10.3390/ijms20184567

78. Rusak G., Gutzeit H., Ludwig-Müller J. Effect of structurally related flavonoids on hsp gene expression in human promyeloid leukaemia cells. *Food Technology and Biotechnology.* 2002;4 (4):267–273.

79. Ansó E., Zuazo A., Irigoyen M., Urdaci M.C., Rouzaut A., Martínez-Irujo J.J. Flavonoids inhibit hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression by a HIF-1 independent mechanism. *Biochem. Pharmacol.* 2010;79(11):1600–1609. doi: 10.1016/j.bcp.2010.02.004

80. Lalkovičová M., Danielisová V. Neuroprotection and antioxidants. *Neural Regen. Res.* 2016;11(6):865–874. doi: 10.4103/1673-5374.184447

81. Joven J., Micol V., Segura-Carretero A., Alonso-Villaverde C., Menéndez J.A.; Bioactive Food Components Platform. Polyphenols and the modulation of gene expression pathways: can we eat our way out of the danger of chronic disease? *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2014;54(8):985–1001. doi: 10.1080/10408398.2011.621772

82. Silva L.B.A.R., Pinheiro-Castro N., Novaes G.M., Pascoal G.F.L., Ong T.P. Bioactive food compounds, epigenetics and chronic disease prevention: Focus on early-life interventions with polyphenols. *Food Res. Int.* 2019;125:108646. doi: 10.1016/j.foodres.2019.108646

83. Borsoi F.T., Neri-Numa I.A., de Oliveira W.Q., de Araújo F.F., Pastore G.M. Dietary polyphenols and their relationship to the modulation of non-communicable chronic diseases and epigenetic mechanisms: A mini-review. *Food Chem. (Oxf).* 2022;6:100155. doi: 10.1016/j.fochms.2022.100155

Сведения об авторах:

Пальчикова Наталья Александровна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-3093-0749, e-mail: labend@mail.ru
Селятицкая Вера Георгиевна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: vgSelyatitskaya@frcftm.ru
Воевода Михаил Иванович, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: director@frcftm.ru

Information about the authors:

Natalya A. Palchikova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-3093-0749, e-mail: labend@mail.ru
Vera G. Selyatitskaya, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: vgSelyatitskaya@frcftm.ru
Mikhail I. Voevoda, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: director@frcftm.ru

Поступила в редакцию 06.12.2023

После доработки 13.02.2024

Принята к публикации 09.03.2024

Received 06.12.2023

Revision received 13.02.2024

Accepted 09.03.2024