

# Фармакологические эффекты и молекулярные механизмы действия лечебного фитопрепарата на основе *Vitex agnus-castus*

И.В. Высоцкая<sup>1</sup>, В.П. Летягин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, г. Москва

Репродуктивная эндокринология №2(40)/квітень 2018

Дисгормональные дисплазии молочных желез – самая частая патология, с которой встречаются практикующие врачи. Интерес клиницистов к данным процессам связан с несколькими обстоятельствами. С одной стороны, эффективное лечение, купирующее симптомы, гарантирует качество жизни. С другой стороны, мастопатия – фактор риска развития в дальнейшем злокачественной опухоли. Поэтому своевременная коррекция дисплазии может рассматриваться как вариант первичной профилактики рака молочных желез. Выбор адекватной тактики ведения подобных пациентов из многообразия существующих лекарственных форм – залог успеха лечения. Статья посвящена рассмотрению основных молекулярных механизмов действия, которые реализуются при использовании препарата Мастодинон®.

**Ключевые слова:** дисгормональная дисплазия, масталгия, мастопатия, мастодиния, гиперпролактинемия, опиоидные рецепторы, рецепторы эстрогенов, дофаминовые рецепторы, Мастодинон.

## ВВЕДЕНИЕ

Успехи современной клинической онкологии в лечении больных с различными опухолевыми процессами все больше связаны с прогрессом молекулярной биологии. Не секрет, что знание молекулярного подтипа опухоли позволяет выбрать адекватное и индивидуальное лечение. Однако это касается ситуаций, когда заболевание уже проявилось и подтверждено клиническими и визуализирующими методами диагностики. Гораздо желательнее было бы предвосхитить возникновение онкозаболевания, т. е. проводить реальную первичную профилактику.

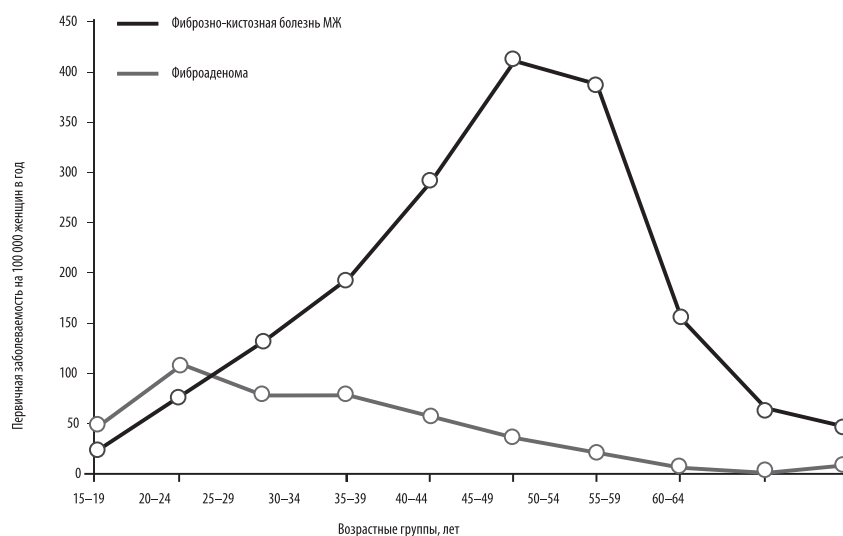
Современные теории канцерогенеза свидетельствуют о том, что одним из путей развития опухолевой популяции является трансформация доброкачественной предопухолевой патологии. Именно поэтому изучение подобных состояний и своевременная их коррекция могли бы способствовать сокращению числа заболевших любым видом онкологической патологии, в том числе и раком молочной железы (МЖ), который до сих пор остается лидером в структуре онкологической заболеваемости женщин [1].

По современным представлениям о факторах риска развития рака, возникновение этого заболевания связано с дисгормональной дисплазией МЖ, или мастопатией. Статистические данные свидетельствуют о том, что в последние годы мастопатия занимает ведущее место в структуре предопухолевой патологии. В возрастном отношении диффузные изменения в ткани МЖ наиболее часто диагностируются у женщин в возрасте 30–50 лет (рис. 1), их частота нарастает к позднему репродуктивному и перименопаузальному периодам и снижается в период менопаузы.

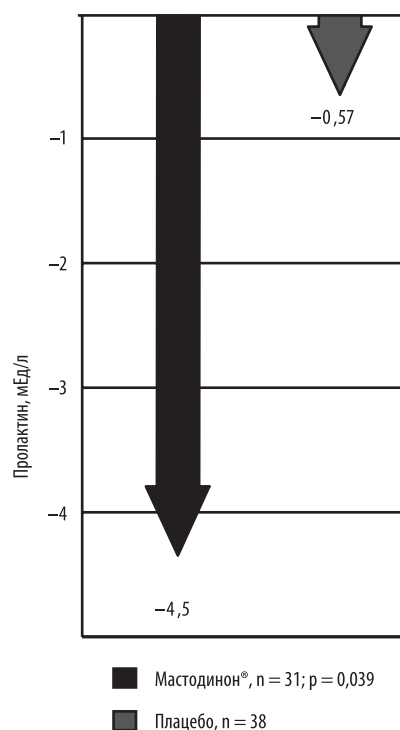
## ГОРМОНОЗАВИСИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МЖ

Ключом к пониманию основных изменений в МЖ является знание механизмов влияния различных стероидных гормонов.

Эстрогены вызывают пролиферацию протоков, увеличивая их просвет и длину, а также пролиферацию соединительной ткани МЖ. Их влияние в фолликулиновой фазе менструального цикла (МЦ) связано с прямой стимуляцией клеточной пролиферации путем взаимодействия эстрадиола



**Рис. 1.** Первичная заболеваемость фиброзно-кистозной болезнью МЖ и фибroadеномой  
Адаптировано из [2].



**Рис. 2. Снижение базальной секреции пролактина после 3 месяцев лечения**  
Адаптировано из [7].

с ядерными рецепторами эстрогенов, опосредованной стимуляцией за счет действия ауто- и паракринных факторов роста на эпителий МЖ и угнетением секреции факторов роста. Концентрация эстрадиола в ткани МЖ в 2–20 раз выше, чем в сыворотке крови.

Прогестерон индуцирует клеточную дифференциацию, подавляет клеточные митозы, препятствует увеличению проницаемости капилляров под действием эстрогенов; способствует росту и дифференциации молочных протоков и акцинусов, снижает продукцию протоонкогенов и катепсина D, повышает активность 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы.

Проллактин, способствуя развитию лактоцитов и секреции молока, является основным гормоном, обеспечивающим лактацию.

**Гормоны щитовидной железы** влияют на морфогенез и функциональную дифференцировку эпителиальных клеток МЖ.

**Инсулин** действует на клетки МЖ опосредованно, через инсулиноподобные факторы роста.

**Кортизол** способствует образованию рецепторов пролактина в МЖ и стимулирует рост эпителиальных клеток в синергизме с пролактином.

При нарушении баланса гормонов запускаются патологические изменения в МЖ. Так, нарушение соотношения «эстроген/прогестерон» с увеличением концентрации эстрогенов приводит к мастодинии, появлению кистозных полостей и выделениям из сосков.

К основным вариантам нарушений гормональных взаимоотношений при дисгормональной дисплазии относят следующие:

- нарушение ритма секреции гонадотропинов;
- гиперэстрогения абсолютная или относительная;
- прогестерон-дефицитное состояние;
- повышение числа рецепторов эстрадиола;
- повышение уровня пролактина;
- повышение уровня простагландина E<sub>2</sub>.

В результате клинически возникает симптомокомплекс масталгия + мастодиния, а морфологически происходят самые разнообразные изменения, характеризующиеся увеличением пролиферативной активности эпителиального компонента МЖ.

### ТЕРАПИЯ ДИСГОРМОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ МЖ

Пути коррекции дисгормональных состояний МЖ хорошо известны. В этом смысле наиболее популярны гормональные средства, обладающие высокой эффективностью и достаточно быстрым наступлением терапевтического эффекта. Однако существуют клинические ситуации, требующие применения альтернативных подходов с учетом влияния на возможные звенья патогенеза. В первую очередь речь идет о тех пациентках, лечение которых может быть начато с негормональной терапии, а также о тех, кому гормональная терапия противопоказана.

С этой точки зрения наиболее актуально использование лекарственных препаратов растительного происхождения. Так, хорошо изучен препарат Мастодинон®, производимый немецкой компанией «Бионорика СЕ». Мастодинон® представляет собой комплексный препарат, основным действующим компонентом которого является специальный экстракт плодов растения витекс священный (*Vitex agnus-castus*, прутняк обыкновенный, авраамово дерево, монаший перец).

В современной медицине экстракт витекса священного используется для лечения нарушений МЦ, снижения симптомов предменструального напряжения и тревоги, а также в терапии гормонозависимой формы угревой болезни [3]. Дофаминергические эффекты стандартизированного экстракта витекса священного ВНО 1095 приводят к модулированию секреции пролактина, что исключительно важно для поддержания пиковых концентраций фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрогенов во время овуляции.

Установлено, что в экстракте витекса священного содержатся следующие вещества:

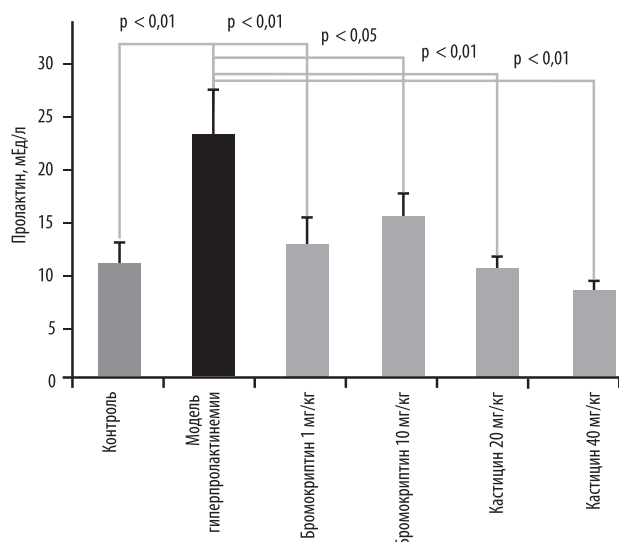
- 1) полифенолы, флавоноиды, о-дифенолы и автоцианы [4];
- 2) фитостероиды (розастерол, ситостерол, даукостерол [5], витикостерон E) [6];
- 3) иридоидные гликозиды (например, аукубин и агнозид) [5];
- 4) дитерпеноиды и лигнаны [5].

Комплексное действие экстракта витекса священного обусловлено фармакологическими свойствами этих компонентов. В клинических исследованиях было показано положительное влияние препарата Мастодинон® при гиперпролактинемии, в частности, его способность нормализовать умеренно повышенные уровни пролактина (рис. 2). Структура и результат исследования показывают, что действие Мастодинона сравнимо с действием бромкриптина [7].

В дальнейших исследованиях было показано, что купирование масталгии связано, в частности, с торможением избыточного высвобождения пролактина вследствие блокады дофаминовых рецепторов 2-го типа в клетках гипофиза [8].

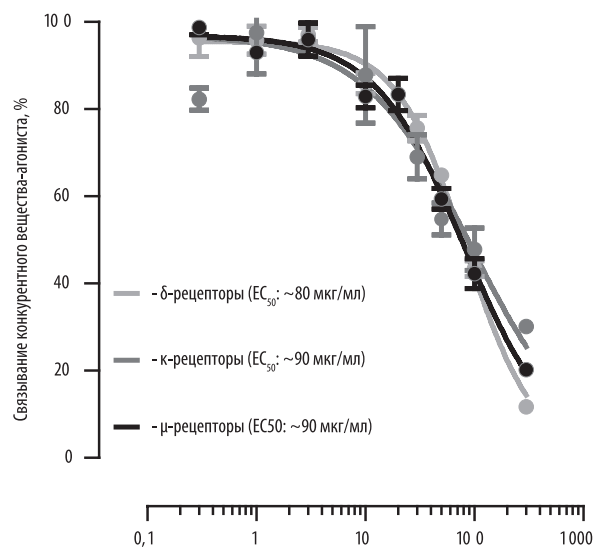
Анализ обезболивающих и антигиперпролактинемических эффектов экстракта витекса священного показал [9], что они связаны с компонентами флавоноидной фракции. При дальнейшем фракционировании экстракта было выявлено, что флавоноид кастицин сам по себе может снижать аномально высокие уровни пролактина сыворотки на 50% ( $p < 0,01$ ) (рис. 3). Однако только этими эффектами позитивная роль препарата не ограничивается.

В последние годы уделяется большое внимание балансу дофаминового нейромедиаторного обмена для поддержки



**Рис. 3. Эффекты кастицина на клетки гипофиза животных с моделью гиперпролактинемии**

Адаптировано из [10].



**Рис. 4. Дофаминергическое и опиоидергическое действие препарата Мастодинон®**

Подтвержденная *in vitro* активность экстракта BNO 1095 (входит в состав Мастодинона) в отношении δ2-, κ- и μ-опиоидных рецепторов, а именно: вытеснение конкурентного агониста опиоидных рецепторов. Адаптировано из [7].

репродуктивного здоровья. Компоненты экстракта витекса священного защищают дофаминергические нейроны и модулируют активность рецепторов дофамина. Так, рутин предохраняет дофаминергические нейроны от повреждений за счет ингибирования проапоптотических сигнальных путей JNK1/p38 MAPK [11]. Хлорогеновая кислота и лютеолин повышают выживаемость дофаминергических нейронов [12, 13].

Стандартизированный экстракт плодов витекса священного при высоких концентрациях (20–100 мг/мл) способен и дозозависимо вытеснять ингибиторы дофаминовых рецепторов типа D2, D3 и D4 [14]. В эксперименте внутрибрюшинные инъекции препарата также значительно снижали повышенные уровни тестостерона, что делает их схожими по механизму действия с агонистами дофаминовых рецепторов [15].

Ряд компонентов экстракта витекса священного (витексин, кастицин, изоориентин, кемпферол) проявляет антиангинальное и седативное действие. Экспериментальные исследования показали, что обезболивающее действие экстракта витекса священного связано с модуляцией активности опиоидных рецепторов (рис. 4) [16]. В возрастающей концентрации BNO1095 сильнее вытесняет конкурентный агонист опиоидных рецепторов.

Антиноцицептивный эффект экстракта витекса священного связан также и с активацией опиоидных рецепторов флавоновым гликозидом витексином, который обладает вазодилаторным, нейропротекторным и противовоспалительным свойствами. При пероральном введении витексина в дозах 10, 20 и 30 мг/кг значительно увеличивается время реакции животных на болевой раздражитель [17].

Экстракты витекса священного характеризуются выраженной эстроген-модулирующей активностью. Это обусловлено предполагаемым входением в его состав экстракта фитоэстрогенов [5, 6] и эстрогеноподобными эффектами таких флавонов, как апигенин, витексин, пендулетин [18].

Эстрогенный эффект экстракта витекса священного связан с взаимодействием с рецепторами эстрогенов (ERα, ER). Эстрогенная активность экстракта витекса достаточно высока, о чем свидетельствует значительное увеличение массы матки у крыс с удаленными яичниками. Благодаря данному

эффекту происходят стимуляция роста уровня прогестерона в плазме крови и уменьшение уровня лютеинизирующего гормона и пролактина [19].

Влияние экстракта витекса священного на эстрогенную активность (повышение уровней рецепторов эстрогена и прогестерона) делает его привлекательной терапевтической опцией при предменструальном синдроме и в целях купирования симптомов менопаузы [20].

В нескольких рандомизированных исследованиях [21, 22] показано, что применение экстракта витекса священного нормализует избыточную секрецию пролактина, укороченную лютеиновую фазу МЦ, повышает уровни прогестерона и 17β-эстрадиола в середине лютеиновой фазы, увеличивая таким образом репродуктивный потенциал.

Чрезвычайно интересные данные получены в ряде работ, посвященных изучению противоопухолевых эффектов экстракта витекса священного [10, 23–32]. Его цитотоксическую активность связывают с индукцией апоптоза клеток рака за счет увеличения внутриклеточного окисления, т.е. через регуляцию внутриклеточного окислительного стресса [25]. При этом фрагментация ДНК при активации процессов апоптоза сопровождается подавлением избыточной активности Mn-супероксиддисмутазы и каталазы, а также активации каспаз 3, 8 и 9 [26].

Установлена цитотоксичность экстракта витекса священного для клеток рака МЖ [22]. Противоопухолевые свойства проявляют такие соединения, как кастицин, витексин, витетрифин.

Кастицин продемонстрировал цитотоксическую активность при лейкозе (HL-60, U-937) [27], раке печени, раке толстой кишки [28]. Противоопухолевые эффекты кастицина связаны с остановкой роста клеток в фазе деления G2/M с последующей инициацией апоптоза. Кастицин индуцирует белок p21, который ингибирует циклинзависимую киназу СРК1, тормозя цикл деления. Кроме того, кастицин регулирует уровни циклина А [29].

Витексин-1 ингибирует опухолевый рост и ангиогенез за счет инактивации протеинкиназы В [30]. Витексин-6 индуцирует аутофагию и апоптоз раковых клеток путем дозозависимой активации Jun-киназы [31].

## ВЫВОД

Вышеописанные молекулярные влияния, которые установлены в экспериментальных работах российских и зарубежных авторов, свидетельствуют о комплексном действии составляющих растительного препарата Мастодион®. Его молекулярные и другие эффекты охватывают практически все звенья патогенеза

### Фармакологічні ефекти і молекулярні механізми дії лікувального фітопрепарату на основі *Vitex agnus-castus*

I.V. Висоцька, В.П. Лєтягін

Дисгормональні дисплазії молочних залоз – найчастіша патологія, з якою стикаються практикуючі лікарі. Інтерес клініцистів до даних процесів пов'язаний із кількома обставинами. З одного боку, ефективне лікування, яке купірує симптоми, гарантує якість життя. З іншого боку, мастопатія – фактор ризику розвитку у подальшому злоякісної пухлини. Тому своєчасна корекція дисплазії може розглядатися як варіант первинної профілактики раку молочних залоз. Вибір адекватної тактики ведення таких пацієнтів із різноманіття наявних лікарських форм – запорука успіху лікування.

Стаття присвячена розгляду основних молекулярних механізмів дії, які реалізуються при використанні препарату Мастодион®.

**Ключові слова:** дисгормональна дисплазія, масталгія, мастопатія, мастодинія, гіперпролактинемія, опіоїдні рецептори, рецептори естрогенів, дофамінові рецептори, Мастодион.

симптомокомплекса, що виникає при дисгормональному стані МЖ. С урахуванням доброї переносимості, високої ефективності в різних клінічних ситуаціях і зручності використання можна з впевненістю сказати, що Мастодион® продовжує займати позицію одного з лідерів сучасного консервативного лікування дифузної патології МЖ.

### Pharmacological effects and molecular mechanisms of action of a herbal medicine based on *Vitex agnus-castus*

I.V. Vysotskaya, V.P. Letyagin

Dyshormonal breast dysplasia is the most frequent pathology encountered by practitioners. The interest of clinicians to these processes is associated with several factors. On the one hand effective treatment, relieves symptoms, ensures the quality of life. On the other hand, mastitis is a risk factor for subsequent malignant tumor. Therefore, timely correction is a variant of primary prevention of breast cancer. The choice of the adequate tactics of conducting such patients from the existing diversity of dosage forms is the key to success.

The paper discusses the main molecular mechanisms that are implemented with the use of the drug Mastodynon®.

**Key words:** dishormonal dysplasia, mastalgia, mastopathy, mastodynia, hyperprolactinemia, opioid receptors, receptors to estrogens, dopamine receptors, Mastodynon.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Висоцька, І.В., Лєтягін, В.П. Доброякісні захворювання молочних залоз. – М.: СИМК, 2013.
2. Goehring, C., Morabia, A. "Epidemiology of benign breast disease, with special attention to histologic types." *Epidemiol Rev* 19.2 (1997): 310–27.
3. Rani, A., Sharma, A. "The genus *Vitex*: A review." *Pharmacogn Rev* 7.14 (2013): 188–98. DOI: 10.4103/0973-7847.120522
4. Lataoui, M., Seffen, M., Aliakbarian, B., et al. "Optimisation of phenolics recovery from *Vitex agnus-castus* Linn. Leaves by high-pressure and temperature extraction." *Nat Prod Res* 28.1 (2014): 67–9. DOI: 10.1080/14786419.2013.832678
5. Liu, Q.Y., Chen, Y.S., Wang, F., et al. "Chemical of *Vitex trifolia*." *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 39.11 (2014): 2024–8.
6. Wuttke, W., Splitt, G., Gorkow, C., Sieder, C. "Treatment of cyclical mastalgia: Results of a randomised, placebo-controlled, double-blind study." *Geburtshilfe Frauenheilkd* 57 (1997): 569–74.
7. Sena Filho, J.G., Durringer, J., Maia G. L., et al. "Ecdysteroids from *Vitex* species: distribution and compilation of their <sup>13</sup>C-NMR spectral data." *Chem Biodivers* 5.5 (2008): 707–13. DOI: 10.1002/cbdv.200890067
8. Carmichael, A.R. "Can *Vitex Agnus Castus* be Used for the Treatment of Mastalgia? What is the Current Evidence?" *Evid Based Complement Alternat Med* 5.3 (2008): 247–50. DOI: 10.1093/ecam/nem074
9. Hu, Y., Xin, H. L., Zhang, Q.Y., et al. "Antinociceptive and anti-hyperprolactinemia activities of *Fructus Viticis* and its effective fractions and chemical constituents." *Phytomedicine* 14.10 (2007): 668–74. DOI: 10.1016/j.phymed.2007.01.008
10. Торшин, И.Ю. Систематический анализ состава и механизмов молекулярного воздействия стандартизованных экстрактов *Vitex Agnus-castus* / И.Ю. Торшин, О.А. Громова, О.А. Лиманова // Трудный пациент. – 2015. – № 1–2 (13). – С. 19–28.
11. Park, S.E., Sapkota, K., Choi, J.H., et al. "Rutin from *Dendropanax moribifera* Leveille protects human dopaminergic cells against rotenone induced cell injury through inhibiting JNK and p38 MAPK signaling." *Neurochem Res* 39.4 (2014): 707–18. DOI: 10.1007/s11064-014-1259-5
12. Shen, W., Qi, R., Zhang, J., et al. "Chlorogenic acid inhibits LPS-induced microglial activation and improves survival of dopaminergic neurons." *Brain Res Bull* 88.5 (2012): 487–94. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2012.04.010
13. Chen, H.Q., Jin, Z.Y., Wang, X.J., et al. "Luteolin protects dopaminergic neurons from inflammation-induced injury through inhibition of microglial activation." *Neurosci Lett* 448.2 (2008): 175–9. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.10.046
14. Meier, B., Berger, D., Hoberg, E., et al. "Pharmacological activities of *Vitex agnus castus* extracts in vitro." *Phytomedicine* 7.5 (2000): 373–81. DOI: 10.1016/S0944-7113(00)80058-6.
15. Nasri, S., Oryan, S., Rohani, A.H., Amin, G.R. "The effects of *Vitex agnus castus* extract and its interaction with dopaminergic system on LH and testosterone in male mice." *Pak J Biol Sci* 10.14 (2007): 2300–7.
16. Webster, D.E., Lu, J., Chen, S.N., et al. "Activation of the mu-opiate receptor by *Vitex agnus-castus* methanol extracts: implication for its use in PMS." *J Ethnopharmacol* 106.2 (2006): 216–21. DOI: 10.1016/j.jep.2005.12.025
17. Demir Ozkay, U., Can, O.D. "Antinociceptive effect of vitexin mediated by the opioid system in mice." *Pharmacol Biochem Behav* 109 (2013): 123–30. DOI: 10.1016/j.pbb.2013.04.014
18. Jarry, H., Spengler, B., Porzel, A., et al. "Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of *Vitex agnus-castus* and isolated flavones." *Planta Med* 69.10 (2003): 945–7. DOI: 10.1055/s-2003-45105
19. Ibrahim, N.A., Shalaby, A.S., Farag, R.S., et al. "Gynecological efficacy and chemical investigation of *Vitex agnus-castus* L. fruits growing in Egypt." *Nat Prod Res* 22.6 (2008): 537–46. DOI: 10.1080/14786410701592612
20. Liu, J., Burdette, J.E., Xu, H., et al. "Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms." *J Agric Food Chem* 49.5 (2001): 2472–9.
21. Van Die, M.D., Burger, H.G., Teede, H.J., Bone, K.M. "Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials." *Planta Med* 79.7 (2013): 562–75. DOI: 10.1055/s-0032-1327831
22. Blumenthal, M. *The ABC Clinical Guide to Herbs*. New York: Thieme (2003): 61–72.
23. Kikuchi, H., Yuan, B., Yuhara, E., et al. "Involvement of histone H3 phosphorylation via the activation of p38 MAPK pathway and intracellular redox status in cytotoxicity of HL-60 cells induced by *Vitex agnus-castus* fruit extract." *J Oncol* 45.2 (2014): 843–52. DOI: 10.3892/jco.2014.2454
24. Weisskopf, M., Schaffner, W., Jundt, G., et al. "Vitex agnus-castus extract inhibits cell growth and induces apoptosis in prostate epithelial cell lines." *Planta Med* 71.10 (2005): 910–16. DOI: 10.1055/s-2005-871235
25. Ohyama, K., Akaike, T., Hirobe, C., Yamakawa, T. "Cytotoxicity and apoptotic inducibility of *Vitex agnus-castus* fruit extract in cultured human normal and cancer cells and effect on growth." *Biol Pharm Bull* 26.1 (2003): 10–8.
26. Ohyama, K., Akaike, T., Imai, M., et al. "Human gastric signet ring carcinoma (KATO-III) cell apoptosis induced by *Vitex agnus-castus* fruit extract through intracellular oxidative stress." *Int J Biochem Cell Biol* 37.7 (2005): 1496–510. DOI: 10.1016/j.biocel.2005.02.016
27. Kikuchi, H., Yuan, B., Nishimura, Y., et al. "Cytotoxicity of *Vitex agnus-castus* fruit extract and its major component, casticin, correlates with differentiation status in leukemia cell lines." *Int J Oncol* 43.6 (2013): 1976–84. DOI: 10.3892/ijo.2013.2133. PMID: 24126491
28. Qu, L., Liu, F.X., Cao, X.C., et al. "Activation of the apoptosis signal-regulating kinase 1/c-Jun N-terminal kinase pathway is involved in the casticin-induced apoptosis of colon cancer cells." *Exp Ther Med* 8.5 (2014): 1494–500. DOI: 10.3892/etm.2014.1934
29. Haidara, K., Zamir, L., Shi, Q.W., Batista G. "The flavonoid Casticin has multiple mechanisms of tumor cytotoxicity action." *Cancer Lett* 242.2 (2006): 180–90. DOI: 10.1016/j.canlet.2005.11.017
30. Wang, J., Zheng, X., Zeng, G., et al. "Purified vitexin in compound 1 inhibits growth and angiogenesis through activation of FOXO3a by inactivation of Akt in hepatocellular carcinoma." *Int J Mol Med* 33.2 (2014): 441–8. DOI: 10.3892/ijmm.2013.1587
31. Zhou, J., Hu, H., Long, J., et al. "Vitexin 6, a novel lignan, induces autophagy and apoptosis by activating the Jun N-terminal kinase pathway." *Anticancer Drugs* 24.9 (2013): 928–36. DOI: 10.1097/CAD.0b013e328364e8d3
32. Long, X., Fan, M., Bigsby, R.M., Nephew, K.P. "Apigenin inhibits antiestrogen-resistant breast cancer cell growth through estrogen receptor-alpha-dependent and estrogen receptor-alpha-independent mechanisms." *Mol Cancer Ther* 7.7 (2008): 2096–108. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-07-2350