

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОСТАВА И МЕХАНИЗМОВ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ СТАНДАРТИЗИРОВАННЫХ ЭКСТРАКТОВ *VITEX AGNUS-CASTUS**



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Прекоцептуальная подготовка женщины к зачатию предполагает не только санацию очагов инфекции и поддержку микронутриентами, но и обеспечение тонкой настройки гормонального баланса. Избыток пролактина, дефицит эстрогенов и другие связанные с гормонами нарушения часто сопровождаются патологией женской репродуктивной сферы и, в частности, бесплодием.

Современным трендом в прекоцептуальной подготовке женщин с нарушениями гормонального баланса является использование «мягких», но эффективных средств его модуляции, исключающих возможность тератогенеза. Одним из них является стандартизированный экстракт *Vitex agnus-castus* (VAC).

VAC (витекс обыкновенный, также известен как прутняк и Авраамово дерево) – древовидный кустарник, произрастающий в субтропиках (южный берег Крыма, черноморское побережье Кавказа), на юге Европы, в Азии и северной Африке. Название витекс происходит от латинского «viteo» (вить, вязать), так как долгое время стебли растения использовались в плетении корзин [1].

Растение известно прежде всего как лекарственное, хотя может применяться и в агропромышленности. В частности, эфирные масла VAC привлекательны для *Hyalesthes obsoletus* (насекомого, переносящего возбудителя «желтой болезни» виноградников). В то же время эфирные масла VAC обладают отчетливыми инсектицидными свойствами [2]. Таким образом, само растение может быть использовано в качестве растения-ловушки, защищающего виноградники от вредителей [3].

В современной и в народной медицине экстракты листьев и плодов растений рода *Vitex* используются для регуляции менструального цикла, снижения симптомов предменструального напряжения и тревоги, а также для лечения гормонально зависимой формы угревой болезни [4]. Дофаминергические эффекты стандартизированных экстрактов витекса приводят к модулированию секреции пролактина, что исключительно

важно для поддержания пиков фолликулоформирующего гормона и эстрогенов во время овуляции.

Вещества в составе экстрактов VAC включают:

- 1) полифенолы, флавоноиды, о-дифенолы и антоцианы [5];
- 2) фитостероиды (β -розастерол, β -ситостерол, β -даукостерол [6], в т. ч. такие экдистероиды, как витикостерон E [7]);
- 3) иридоидные гликозиды (например, аукубин и агнозид);
- 4) дитерпеноиды и лигнаны.

Комплексное действие экстрактов витекса обусловлено фармакологическими свойствами этих компонентов.

В настоящей работе представлены результаты систематизации данных современных метаболомных исследований состава экстрактов VAC и фармакологических свойств отдельных компонентов экстрактов. Затем последовательно рассматриваются эстрогеномодулирующие, антигиперпролактинные, дофаминергические, опиоидергические, противомикробные, противовоспалительные и противоопухолевые эффекты стандартизированных экстрактов витекса.

МЕТАБОЛОМНЫЕ АНАЛИЗЫ СОСТАВА ЭКСТРАКТОВ VAC

Экстракты VAC могут быть стандартизированы с использованием ряда характерных для данного растения «маркерных» соединений – гидроксibenзойных кислот, агнузида, производных кемпферола, метоксивитексилактона и витетрифолина D [8, 9]. Также для стандартизации экстрактов используются аукубин, ориентины, изовитексин и кастидин. Содержание этих соединений в различных стандартизированных экстрактах VAC приведено в таблице 1.

Современные технологии метаболомного анализа (т. е. параллельного определения многих веществ в одном образце) позволили систематизировать данные о составе стандартизированных экстрактов VAC. В ряде исследований было проведено метаболомное

И.Ю. ТОРШИН

к. мед. н., консультант Российского спутникового центра Института микроэлементов ЮНЕСКО, г. Москва, Российская Федерация

О.А. ГРОМОВА

д. мед. н., профессор кафедры фармакологии с клинической фармакологией, заведующая курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Минсоцздрава развития РФ», заместитель директора по научной работе РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО, г. Москва, Российская Федерация

О.А. ЛИМАНОВА

к. мед. н., доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Минсоцздрава развития РФ», г. Иваново, Российская Федерация

*Сокращенная версия статьи, опубликованной в журнале «Трудный пациент», 2015, № 1–2, Т. 13, С. 19–28.

Таблица 1. Встречаемость основных компонентов экстрактов VAC в различных препаратах [8]

Компонент	Содержание в препаратах, мкг/г	Суточное потребление, мкг/сут
Агнузид	90–1260	60–200
Витексин	2,5–29	1,1–3,5
Кастидин	16–263	31–45
Гидроксимемпферол тетраметиловый эфир	2–46	2,1–4,3
Витетрифолин D	12–63	7,8–15,9

профилирование водноспиртовых экстрактов на основе листьев, плодов и побегов с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии.

В составе экстрактов были обнаружены флавоны и другие группы соединений, характерные именно для рода *Vitex* (витексин, витекслактан, витексилактон, ротундифуран, витетрифолин D, кастидин, артеметин, витеагнузины, агнукастокиды [10–13]), фитоэстрогены β -ситостерол, витекостерон [9], а также полифенолы, повсеместно встречающиеся и в других растительных экстрактах (хлорогеновая кислота, лютеолин, апигенин, кемпферол, рутин, дикаффеилохинолиновые кислоты [8, 9]).

Вещества в составе экстрактов можно условно подразделить на полифенолы, флавоны и другие соединения «нелетучей» фракции и терпеноиды в «летучей» фракции («эфирные масла»).

Анализ 36 основных компонентов «летучей фракции» VAC показал, что она состоит преимущественно из соединений терпенового ряда (пинен, сабинен, филандрен и др.). В «летучую» фракцию (т. н. «эфирные масла») экстрактов VAC также входят 1,8-цинеол, α -терпинил ацетат, (Е)-кариофиллен, (Е)-фарнезин, бициклогермакрен, спатуленол и манол [14, 15]. Для зрелых плодов основными компонентами являются сабинен (16–44%), 1,8-цинеол (8–15%), β -кариофиллен (2–5%) и транс- β -фарнезин (5–12%) [16]. Заметим, что и другие представители рода *Vitex* (*Vitex negundo*, *Vitex trifolia* и др.) характеризуются весьма схожим составом эфирных масел [17–20].

Согласно анализу фармакологических свойств отдельных компонентов «нелетучей» и «летучей» фракций экстрактов VAC, эти вещества характеризуются, в первую очередь, противовоспалительным, антипролиферативным, антиоксидантным, противомикробным (в частности, противогрибковым), кардио- и вазопротекторным действием (рис. 1). Ряд веществ также характеризуется антикоагулянтными и антиагрегантными, анксиолитическими, ранозаживляющими и антигиперпролактинемическими свойствами.

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭКСТРАКТОВ VAC

В период прекоцептуальной подготовки большое значение уделяется санации имеющихся очагов инфекции, в том числе хронической. Поэтому подготовка к зачатию и беременности включает по необходимости антибактериальную терапию. Стандартизированные экстракты витекса характеризуются антибактериальными свойствами и в то же время безопасны для естественной микробиоты кишечника.



Рисунок 1. Наиболее частые фармакологические свойства веществ, найденных в составе экстрактов VAC

Экстракты VAC и других представителей рода *Vitex* содержат значительное количество веществ с бактерицидными свойствами. Поэтому экстракты витекса проявляют широкий спектр антимикробного действия (бактерицидное, антимикобактериальное, фунгицидное, антипротозойное).

В частности, для лабдановых дитерпеноидов в составе экстрактов был установлен противотуберкулезный эффект [21]. Флавонолы листьев *Vitex peduncularis* тормозят рост лейшманий путем активации инфицированных ими макрофагов [22]. Экстракт листьев *Vitex negundo* показал мощную антибактериальную активность (зона ингибирования роста – 9,9–22,6 мм, минимальная подавляющая концентрация (MIC): 200–3200 мкг/мл) против патогенных кишечных бактерий (болезнетворных штаммов кишечной палочки, холерного вибриона, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio mimicus*, шигелл, протеобактерий) и в эксперименте значительно снижал смертность зараженных животных ($p < 0,0001$) [23]. Заметим, что все эти кишечные патологии отрицательно сказываются и на соматическом, и на репродуктивном здоровье матери, стимулируют развитие внутриутробной инфекции у плода.

Эфирные масла VAC активны по отношению к типичным патогенным и условно-патогенным бактериям (за исключением листерий), причем эффект сопоставим с хлорамфениколом и амоксициллином. Наиболее уязвимыми оказались штаммы золотистого стафилококка [15], которые зачастую устойчивы к большинству антибиотиков.

Противогрибковая активность эфирного масла листьев VAC (в количествах приблизительно 0,6 мкл/мл) наблюдалась для большинства штаммов таких микроорганизмов, как *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporium canis*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporium gypseum*, *Epidermophyton floccosum* [14]. Применение противогрибковых антибиотиков в период прекоцепции и в первом триместре запрещено, поскольку эти фармакологические препараты приводят к тератогенезу.

ЭСТРОГЕНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ЭКСТРАКТОВ VAC

Экстракты VAC и других представителей *Vitex* характеризуются выраженной эстрогеномодулирующей активностью.

Это обусловлено как входением в состав экстрактов фитоэстрогенов витикостерона [7], β-розатерола, β-ситостерола, β-даукостерола [6], так и эстрогеноподобными эффектами таких флавононов, как апигенин, витексин, пендулетин [24], а также кемпферола, ротундифурана и агнузида.

Эстрогенное действие экстракта VAC осуществляется посредством взаимодействий с рецепторами эстрогенов типа α и β. Разделение экстрактов на фракции показало, что с рецепторами взаимодействуют, в частности, флавоноиды апигенин [24], ориентин и иридоид аукубин. Эстрогенная активность стандартизированных экстрактов достаточно высока и индуцирует значительное увеличение массы матки у крыс с удаленными яичниками, стимулируя также увеличение уровней прогестерона в плазме крови, уменьшение уровней лютеинизирующего гормона и пролактина [25].

Обладающие антипролиферативными свойствами лабдановый дитерпен ротундифуран и иридоид агнузид непосредственно воздействуют на уровни экспрессии эстрогеновых и прогестеронового рецепторов. При обработке клеток в культуре ротундифураном и агнузидом в течение 24 ч уровни матричной РНК эстрогеновых рецепторов типа α и рецепторов прогестерона повышались. Воздействие на эстрогеновые рецепторы подтверждалось тем, что эффект существенно снижался при использовании специфического антиэстрогенового ингибитора ICI-182780 (рис. 2) [26].

Воздействие экстрактов витекса на эстрогеновую активность (в частности, повышение уровней β рецепторов эстрогена и прогестерона) позволяет использовать эти растительные экстракты для терапии предменструального синдрома и для ослабления симптомов менопаузы [27].

Предменструальный синдром представляет собой сложное сочетание различных симптомов, включая перепады настроения, тревогу, депрессии, болезненность молочных желез, заметно влияющие на повседневную жизнь и работоспособность. Рандомизированные исследования показали, что эффективность экстрактов VAC достоверно выше плацебо. При

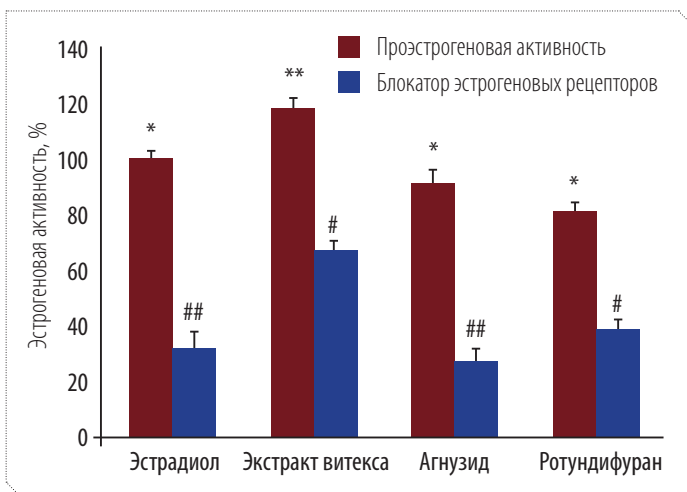


Рисунок 2. Эстрогеновая активность экстракта VAC и его компонентов ротундифурана и агнузида на клетках MCF-7 в культуре

Эстрогеновая активность выражена в процентах относительно эстрадиола (1 нМ, 100%). Проэстрогеновые эффекты тормозились при добавлении в среду антиэстрогена ICI-182780.

* p < 0,05 при сравнении с контролем (растворитель, метанол); ** p < 0,01;

p < 0,05 при сравнении эффектов той же дозы соединения, но без ICI-182780; ## p < 0,01

этом применение экстрактов витекса также нормализует избыточную секрецию пролактина, длительность укороченной лютеиновой фазы менструального цикла, поднимает уровни прогестерона и 17β-эстрадиола в середине лютеиновой фазы [28, 29], т. е. повышает репродуктивный потенциал.

АНТИГИПЕРПРОЛАКТИНОВЫЙ ЭФФЕКТ ЭКСТРАКТОВ VAC

Отмеченная в клинических исследованиях эффективность экстрактов VAC в лечении масталгии связана, в частности, с торможением избыточного высвобождения пролактина вследствие блокировки дофаминовых рецепторов 2-го типа в клетках гипофиза [30].

Анализ обезболивающих и антигиперпролактинемических эффектов экстрактов витекса показал, что эти эффекты стимулируются компонентами флавоновой фракции экстракта: она показала более высокую степень обезболивания и более выраженное снижение уровня пролактина. Дальнейшее разделение (фракционирование) экстрактов показало, что флавоноид кастицин сам по себе может снижать аномально высокие уровни пролактина сыворотки (на 50%, p < 0,01) [31].

В эксперименте кастицин дозозависимо ингибирует высвобождение пролактина из клеток гипофиза при стимулировании эстрадиолом как *in vitro*, так и *in vivo* (рис. 3). Эти эффекты кастицина ассоциированы с ингибированием экспрессии гена эстрогеновых рецепторов и повышением экспрессии гена рецепторов эстрогена типа β [32]. При этом кастицин как бы «программирует» клетки гипофиза на секрецию нормальных, а не повышенных уровней пролактина (рис. 4).

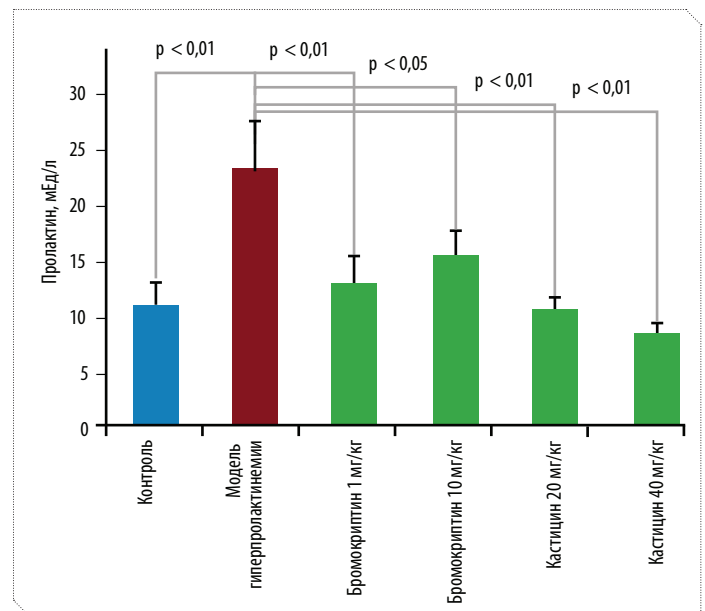


Рисунок 3. Эффекты кастицина на клетки гипофиза животных с моделью гиперпролактинемии

МОДУЛЯЦИЯ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

В последние годы уделяется большое значение балансу дофаминового нейромедиаторного обмена не только при лечении депрессии и алкоголизма, но и для поддержки репродуктивного здоровья. Компоненты экстрактов витекса защищают дофаминергические нейроны и модулируют активность рецепторов дофамина.

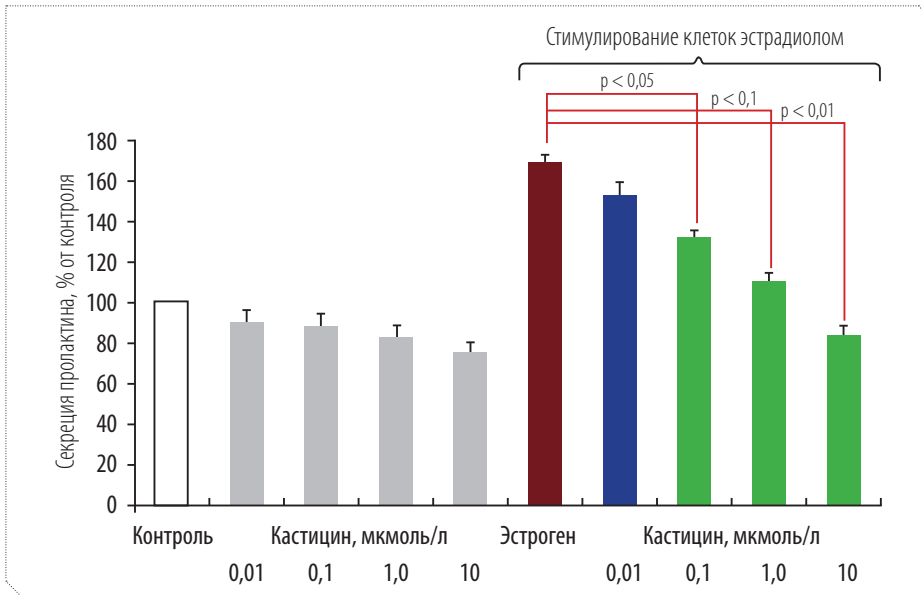


Рисунок 4. Эффекты кастицина на секрецию пролактина при стимулировании клеток гипофиза эстрадиолом. Клетки обрабатывали кастицином в течение 48 ч при дозах 0,01, 0,1, 1 и 10 мкмоль/л, затем стимулировали эстрадиолом (0,01 мкмоль/л) в течение 4 ч.

Так, рутин защищает дофаминергические нейроны от повреждений за счет ингибирования проапоптотических сигнальных путей JNK и p38 MAPK [34]. Хлорогеновая кислота и лютеолин ингибируют избыточную активацию микроглии и тем самым повышают выживаемость дофаминергических нейронов [35, 36]. Нейропротекторный эффект розмариновой кислоты отмечен в модели болезни Паркинсона (повреждение дофаминовых нейронов 6-гидроксидофамином) – нормализуются уровни дофамина и тирозингидроксилазы;

восстанавливается физиологическое соотношение белков Bcl-2/Bax, регулирующих апоптоз [37].

Стандартизированные экстракты плодов VAC при высоких концентрациях (20–100 мг/мл) содержат кастицин, витексилактон, ротундифуран и дозозависимо вытесняют ингибиторы дофаминовых рецепторов типа D2, D3 и D4 [38] (рис. 5).

Модуляцией дофаминовых рецепторов обусловлены, в частности, упомянутые ранее антигиперпролактиновые эффекты экстрактов витекса. В эксперименте внутрибрюшинные инъекции

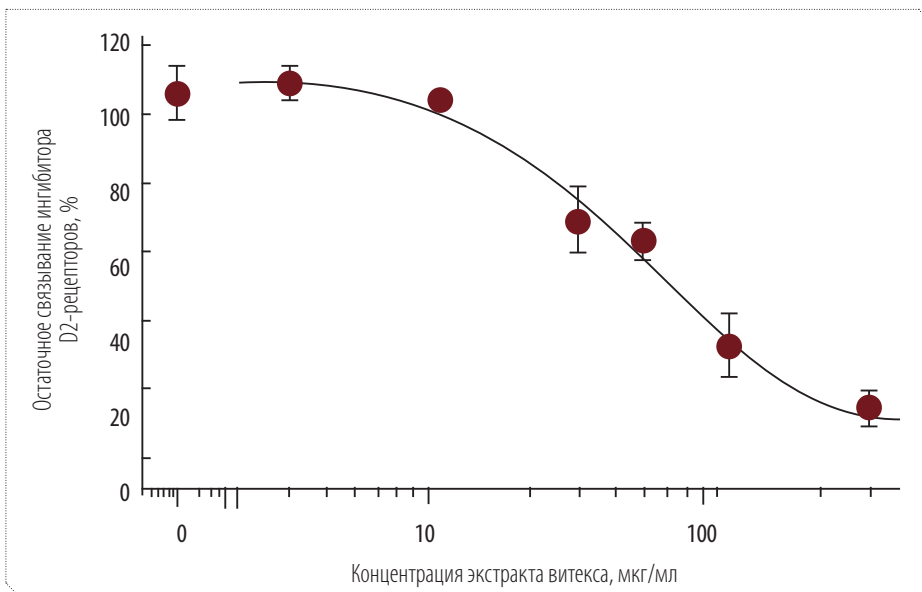


Рисунок 5. Вытеснение антагониста рецепторов дофамина (спиперона) при различных концентрациях стандартизированного экстракта VAC

экстрактов также значительно снижали повышенные уровни тестостерона, что сходно с действием агонистов дофаминовых рецепторов [39].

МОДУЛЯЦИЯ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Ряд компонентов экстрактов витекса (витексин, кастицин, изоориентин, кемпферол) проявляют обезболивающие и успокаивающие свойства. Экспериментальные исследования показали, что противоболевое действие экстрактов витекса связано с модуляцией активности опиоидных рецепторов. Модуляция опиоидных рецепторов, в частности, способствует эффективности экстрактов витекса в терапии предменструального синдрома [40].

В настоящее время различают 4 основные группы опиоидных рецепторов: μ- (мю), δ- (дельта), κ- (каппа) и ноцицептивные рецепторы [41]. Эффект анальгезии наблюдается при стимуляции μ-, δ- и κ-рецепторов. Агонисты μ-рецепторов, кроме того, вызывают угнетение дыхания и седативный эффект, а агонисты κ-рецепторов – психотомиметические эффекты [42]. Физиологические роли этих разновидностей опиоидных рецепторов суммированы в таблице 2.

Стандартизированные экстракты VAC активируют μ-опиоидные рецепторы. При концентрации экстракта 70 мкг/мл достигалось 50–60% от полной активности рецептора (рис. 6) [40].

Активизация стандартизированными экстрактами витекса μ- и δ-опиоидных рецепторов обеспечивает обезболивающий и антидепрессивный эффекты. В частности кастицин, который используется как маркер стандартизации экстрактов витекса, является селективным агонистом δ-опиоидных рецепторов [43] (рис. 7). Среди эндогенных опиоидных нейротрансмиттеров эндорфины и эндоморфины проявляют максимальное сродство к рецепторам типа μ, энкефалины – к δ-рецепторам, динорфины – к κ-рецепторам [44]. Поэтому можно предположить, что кастицин в составе экстрактов витекса более близок по своим эффектам именно к эндорфинам, эндоморфинам и энкефалинам [40].

Таблица 2. Физиологические роли опиоидных рецепторов*

Рецептор	Ткани	Функция
μ	Головной мозг (кора, таламус, спинной мозг, студенистое вещество), ЖКТ	Анальгезия, эйфория, химическая зависимость, угнетение дыхания, сужение зрачка, ослабление перистальтики ЖКТ
δ	Головной мозг (ядро моста, миндалевидное тело, зрительный бугор, глубокие слои коры)	Анальгезия, антидепрессантный эффект, снижение химической зависимости
κ	Головной мозг (гипоталамус, серое вещество, спинной мозг, студенистое вещество)	Анальгезия, седация, сужение зрачка, угнетение выработки вазопрессина (антидиуретического гормона, увеличивает реабсорбцию воды почками)

* Выделены типы рецепторов, которые активируются под воздействием стандартизированного экстракта VAC.

Антиноцицептивный эффект экстрактов витекса связан и с активацией опиоидных рецепторов флавонового гликозида витексина, также обладающего вазодилаторными, нейропротекторными и противовоспалительными свойствами [45]. Витексин вводили перорально в дозах 10, 20 и 30 мг/кг, что значительно увеличило время реакции животных в болевых тестах. Обезболивающий эффект резко снижался после предварительной обработки опиоидным антагонистом (наллоксон). В отличие от кастицина, витексин связывается с μ-, δ- и κ-опиоидными рецепторами [45].

Помимо витексина и кастицина, витеагнузины, апигенин, кемпферол и лютеолин в составе VAC также обладают сродством к μ- и δ-рецепторам [46]. β-кариофиллен индуцирует обезболивающий эффект при участии каннабиноидных и опиоидных рецепторов. Антиноцицептивный эффект β-кариофиллена тормозился после предварительной обработки селективным антагонистом каннабиноидных рецепторов типа CB2 и селективным антагонистом μ-опиоидных рецепторов. Обезболивающее действие β-кариофиллена опосредовано активацией CB2-рецепторов, который затем стимулирует высвобождение из кератиноцитов эндогенного опиоида β-эндорфина [47].

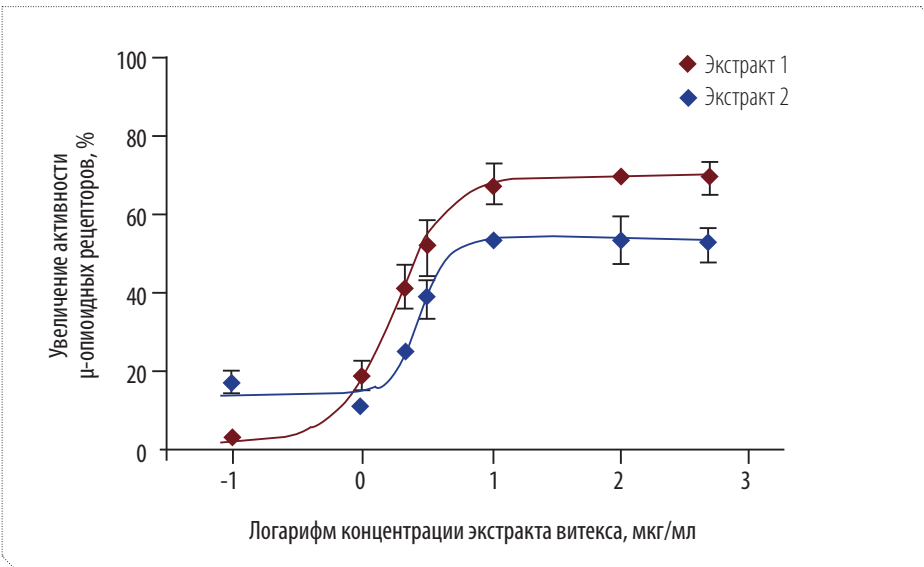


Рисунок 6. Стимулирование активности μ-опиоидных рецепторов различными экспериментальными экстрактами VAC

Активность оценивалась посредством измерения уровней гуанозинтрифосфата с радиоактивной меткой (опиоидные рецепторы активируют взаимодействующие с ними G-белки, что связано с повышением уровней гуанозинтрифосфата).

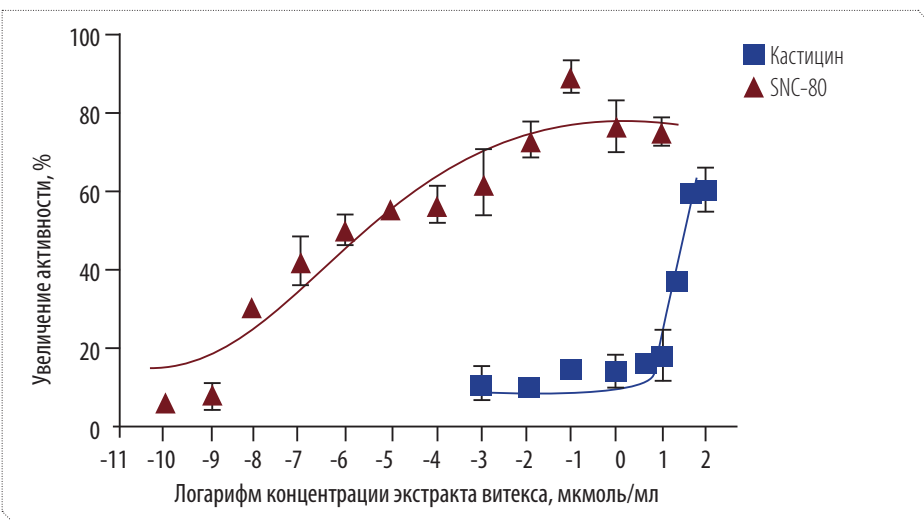


Рисунок 7. Стимулирование активности δ-опиоидных рецепторов кастицином

Активация рецептора определялась с использованием радиоактивной метки на гуанозинтрифосфате. SNC-80 – селективный лиганд δ-опиоидных рецепторов.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ И ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ

Избыточный воспалительный ответ со стороны клеток эндотелия нарушает процессы имплантации и часто делает зачатие невозможным. Снижение абnormally повышенного провоспалительного фона является важным компонентом прекоцептуальной подготовки.

Большинство из перечисленных в таблице 1 компонентов экстрактов VAC обладают противовоспалительными свойствами. Это связано не только с антиоксидантными свойствами полифенолов, флавоноидов и терпенов [48], но и с непосредственным воздействием компонентов экстрактов витекса на такие фундаментальные механизмы регуляции воспаления, как секреция цитокинов и метаболизм простагландинов.

В частности, экстракты витекса предотвращают эозинофильное воспаление за счет снижения секреции эотаксина и, следовательно, интенсивности миграции эозинофилов [49]. Эозинофилия и лимфоцитоз значительно уменьшаются на фоне снижения уровней провоспалительных цитокинов интерлейкинов (ИЛ) типа 4 и 5, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [50]. Компоненты экстрактов также ингибируют циклооксигеназы при цитокин-опосредованном воспалении, значительно снижая отек [51].

Выраженное противовоспалительное действие характерно для всех экстрактов растений рода *Vitex* – *VAC*, *V. negundo*, *V. trifolia*, *V. rotundifolia*. Например, был показан терапевтический эффект стандартизированного экстракта семян *Vitex negundo* на модели экспериментального артрита. Значительно снизились отек, оценка интенсивности проявлений артрита по балльной шкале и абнормальная потеря массы. Гистологические исследования показали заметное снижение синовиальной провоспалительной инфильтрации и синовиальной гиперплазии поверхности суставов на фоне снижения уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 и повышения уровней противовоспалительного ИЛ-10. Отмечено достоверное снижение активности циклооксигеназы 2 типа и 5-липоксигеназы – основных ферментов метаболизма простагландинов [52].

Среди компонентов экстрактов *VAC* артеметин, пендулентин и кастицин непосредственно модулируют метаболизм простагландинов (ингибирование 5-липоксигеназы) [53]. Кастицин также ингибирует хемотаксис нейтрофилов [54]. На метаболизм простагландинов также воздействуют розмариновая кислота (ингибитор циклооксигеназы), мусанозидовая кислота и кверцетегетин.

АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ И ДРУГИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭКСТРАКТОВ *VAC*

Дополнительным преимуществом стандартизированных экстрактов витекса являются противоопухолевые эффекты. Более 20 компонентов экстрактов витекса обладают выраженными антипролиферативными и противоопухолевыми свойствами. Способствуя регуляции апоптоза, компоненты экстрактов витекса цитотоксичны для онкотрансформированных клеток.

Действительно, стандартизированные экстракты витекса являются весьма перспективным средством повышения противоопухолевого иммунитета. Например, была установлена цитотоксичность экстрактов *VAC* для клеток рака молочной железы, карциномы желудка (KATO-III), рака ободочной кишки (COLO 201), рака легкого (Lu-134АН), промиелолейкоза HL-60 [55], клеток гиперплазии предстательной железы и рака простаты (BPH-1, LNCaP, PC-3) [56] и др. Цитотоксическую активность экстрактов витекса связывают с индукцией апоптоза раковых клеток за счет увеличения внутриклеточного окисления [57].

В частности, экстракт плодов *VAC* дозозависимо индуцирует апоптоз карциномы желудка человека (клеточная линия KATO-III) через регуляцию внутриклеточного окислительного стресса. При этом фрагментация ДНК при активации процессов апоптоза сопровождается подавлением избыточной

активности магний-зависимой супероксиддисмутазы и каталазы, активации каспаз 3, 8, и 9 типов [58] (рис. 8).

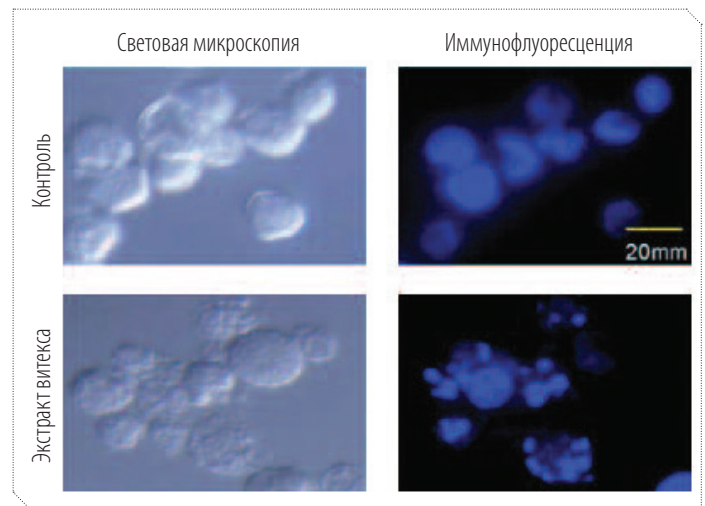


Рисунок 8. Морфологические изменения в ядрах онкотрансформированных клеток линии KATO-III под воздействием экстрактов витекса. Клетки инкубировали со 100 мкг/мл экстракта в течение 48 ч, затем окрашивали Hoechst-33258.

Противоопухолевые свойства проявляют такие характерные для экстрактов витекса соединения, как кастицин, витексин, витектрифолин. Кастицин показал цитотоксическую активность против различных типов клеток опухолей и, в частности, лейкоза (HL-60, U-937) [59], рака печени, рака толстой кишки [60]. Противоопухолевые эффекты кастицина связаны с остановкой роста клеток в фазе деления клетки G2/M и с инициацией апоптоза. Кастицин индуцирует белок p21, который ингибирует циклинкиназу CDK1, тем самым тормозя цикл деления клеток. Кроме того, кастицин регулирует уровни циклина A [61].

Витексин-1 ингибирует рост и ангиогенез опухолей за счет инактивации протеинкиназы B [62]. Витексин-6 индуцирует аутофагию и апоптоз раковых клеток путем дозозависимой активации Jun-киназы [63]. Витектрифолин D индуцирует никотинамидадениндинуклеотидфосфат-хиноноксидоредуктазу-1, что важно для химиопрофилактики [13]. Апигенин ингибирует устойчивые к антиэстрогенам линии клеток рака молочной железы [64].

Подчеркнем, что проблемы репродуктивного здоровья женщин в существенной степени ассоциированы со снижением противоопухолевого иммунитета, приводящим к эндометриозу, развитию опухолей молочной железы и яичников.

ВЫВОДЫ

Традиционно прегравидарная подготовка женщины включает санацию очагов хронической инфекции (в том числе заболевания, передающиеся половым путем) и назначение фолиевой кислоты. Использование стандартизированных фитозащитных экстрактов является относительно новым и перспективным направлением прегравидарной подготовки.

Стандартизированные экстракты *VAC* используются для облегчения симптомов предменструального синдрома,

циклической масталгии, гиперпролактинемии, синдрома поликистозных яичников, а также для иммуномодуляции. В настоящей работе представлены результаты систематического анализа состава и фармакологических свойств основных компонентов экстрактов витекса. Эти вещества характеризуются противовоспалительным, антипролиферативным, антиоксидантным, противомикробным, сердечно- и вазопротекторным действием. Ряд веществ также

характеризуются антикоагулянтными и антиагрегантными, анксиолитическими, ранозаживляющими и антигиперпролактинемическими свойствами.

Список литературы можно найти в оригинале статьи по адресу:
<https://cyberleninka.ru/article/n/sistematicheskij-analiz-sostava-i-mehanizmov-molekulyarnogo-vozdeystviya-standartizirovannyh-ekstraktov-vitex-agnus-castus> □

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОСТАВА И МЕХАНИЗМОВ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ СТАНДАРТИЗИРОВАННЫХ ЭКСТРАКТОВ *VITEX AGNUS-CASTUS*

Обзор литературы

И.Ю. Торшин, к. мед. н., консультант Российского спутникового центра Института микроэлементов ЮНЕСКО, г. Москва, Российская Федерация

О.А. Громова, д. мед. н., профессор кафедры фармакологии с клинической фармакологией, заведующая курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Минсоцразвития РФ», заместитель директора по научной работе РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО, г. Москва, Российская Федерация

О.А. Лиманова, к. мед. н., доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Минсоцразвития РФ», г. Иваново, Российская Федерация

Экстракты *Vitex Agnus-castus* применяются для регуляции менструального цикла, в терапии синдрома предменструального напряжения, лечения гиперпролактинемии и бесплодия. Метаболомные анализы показали наличие в экстрактах таких соединений, как витексин, ротундифуран, кастисцин, артеметин и ряда фитоэстрогенов. Компоненты экстрактов характеризуются противовоспалительным, антипролиферативным, антиоксидантным, противомикробным (в частности, противогрибковым), вазопротекторным и обезболивающим действием. Описаны роли компонентов экстрактов в модуляции опиоидных и дофаминовых рецепторов. В статье также рассмотрены эстрогеномодулирующие и антигиперпролактинемические свойства экстрактов витекса.

Ключевые слова: стандартизированные экстракты *Vitex agnus-castus*, фитоэстрогены, модуляция дофаминовых рецепторов, снижение гиперпролактинемии.

СИСТЕМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ СКЛАДУ І МЕХАНІЗМІВ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВПЛИВУ СТАНДАРТИЗОВАНИХ ЕКСТРАКТІВ *VITEX AGNUS-CASTUS*

Огляд літератури

І.Ю. Торшин, к. мед. н., консультант Російського супутникового центру Інституту мікроелементів ЮНЕСКО, м. Москва, Російська Федерація

О.О. Громова, д. мед. н., професор кафедри фармакології з клінічною фармакологією, завідувачка курсом клінічної фармакології ДБНУ ВПО «Івановська державна медична академія Мінісоцразвитіу РФ», заступник директора з наукової роботи РСЦ Інституту мікроелементів ЮНЕСКО, м. Москва, Російська Федерація

О.А. Ліманова, доцент кафедри фармакології ДБНУ ВПО «Івановська державна медична академія Мінісоцразвитіу РФ», м. Іваново, Російська Федерація

Екстракти *Vitex agnus-castus* застосовуються для регуляції менструального циклу, в терапії синдрому передменструального напруження, лікування гіперпролактинемії і безпліддя. Метаболомні аналізи показали наявність в екстрактах таких сполук, як вітексин, ротундифуран, кастіцин, артеметин і ряду фітоестрогенів. Компоненти екстрактів характеризуються протизапальною, антипроліферативною, антиоксидантною, протимікробною (зокрема протигрибковою), вазопротекторною і знеболюючою дією. Описано роль компонентів екстрактів у модуляції опіоїдних і допамінових рецепторів. У статті також розглянуто естрогеномодулюючі і антигіперпролактинемічні властивості екстрактів вітексу.

Ключові слова: стандартизовані екстракти *Vitex agnus-castus*, фітоестрогени, модуляція допамінових рецепторів, зниження гіперпролактинемії.

SYSTEMATIC ANALYSIS OF COMPOSITION AND MOLECULAR MECHANISMS OF ACTION OF THE *VITEX AGNUS-CASTUS* STANDARDIZED EXTRACTS

Literature review

I.Y. Torshin, PhD, consultant, Russian Satellite Centre of Trace Element – Institute for UNESCO, Moscow, Russian Federation

O.A. Gromova, MD, professor, Department of Pharmacology with Clinical Pharmacology, head of the Course of Clinical Pharmacology, Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Social Health of the Russian Federation, deputy director for research work, Russian Satellite Centre of Trace Element – Institute for UNESCO, Moscow, Russian Federation

O.A. Limanova, PhD, associate professor, Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Social Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russian Federation

Extracts of *Vitex agnus-castus* are used to regulate the menstrual cycle, in the treatment of premenstrual tension syndrome, hyperprolactinemia, and infertility. Vitex extracts component analysis showed the presence of such compounds as vitexin, rotundifuran, kastsitsin, artemetin and some phytoestrogens. Extracts components are characterized with antiinflammatory, antiproliferative, antioxidant, antimicrobial (particularly antifungal), vasoprotective and analgesic effects. The role of the extracts components in modulation of opioid and dopamine receptors has been described. The paper also reviews estrogen modulating and anti-hyperprolactinemic properties of Vitex extracts.

Keywords: *Vitex agnus-castus*, standardized extracts, phytoestrogens, dopamine receptors modulation, hyperprolactinemia reduction.