Зайченко А.В.¹, Процька В.В.², Журавель И.А.², Кисличенко В.С.², Ходаковская О.В.¹

¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

² Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Zaychenko G.¹, Protska V.², Zhuravel I.², Kyslychenko V.², Khodakivska O.¹

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Перспективы применения лекарственных средств на основе экстракта плодов витекса священного для коррекции симптомов гормонального дисбаланса у женщин*

Prospects for the Use of Drugs Based on Vitex Fruit Extract for the Correction of Symptoms of Hormonal Imbalance in Women

Резюме

Масталгия является одним из распространенных симптомов предменструального синдрома и считается маркерным симптомом предопухолевых патологий молочных желез. Основной причиной такого состояния считают гормональный дисбаланс эстрогена, прогестерона и пролактина, что приводит к усилению пролиферативных процессов в молочных железах. Обзор литературных источников показал, что наиболее эффективными и безопасными средствами для коррекции подобных состояний являются негормональные препараты на основе экстракта витекса священного. Анализ Государственного реестра лекарственных средств Украины продемонстрировал, что на отечественном фармацевтическом рынке только 2,5% препаратов для коррекции гормонального дисбаланса у женщин содержат активные фармацевтические ингредиенты природного происхождения (фитоэстрогены). Биоциклин (АО «Гербаполь», Польша) является монокомпонентным препаратом на основе стандартизированного по требованиям Государственной фармакопеи и Европейской фармакопеи сухого экстракта витекса священного. Уникальная технология производства таблеток Биоциклин, содержащих 45 мг стандартизированного экстракта плодов витекса священного, обеспечивает высокую биодоступность БАВ, что ускоряет достижение дофаминергического эффекта, восстановление гормонального баланса в организме женщины, эффективно уменьшает проявления предменструального синдрома и масталгии.

Ключевые слова: масталгия, Биоциклин, предменструальный синдром, витекс священный.

* На правах рекламы.

Abstract

Mastalgia is one of the common symptoms of premenstrual syndrome and is considered a marker symptom of pre-tumor breast pathologies. The main cause of this condition is thought to be a hormonal imbalance of estrogen, progesterone and prolactin, which leads to an increase in proliferative processes in the mammary glands.

The review of literature sources has shown that the most effective and safe remedies for the correction of such conditions are non-hormonal drugs on the basis of Vitex extract. Analysis of the State Register of Medicines of Ukraine showed that only 2.5% of preparations for correction of hormonal imbalance in women on the domestic pharmaceutical market contain active pharmaceutical ingredients of natural origin (phytoestrogens). Biocycline (Herbapol SA, Poland) is a monocomponent drug based on standardized according to State Pharmacopoeia and European Pharmacopoeia of dry extracts of Vitex. A unique production technology of tablets Biocycline containing 45 mg of standardized extract of Vitex fruit ensures high bioavailability of BAS, which accelerates achievement of dopaminergic effect, restores hormonal balance in a woman's body, effectively reduces symptoms of premenstrual syndrome and mastalgia.

Keywords: mastalgia, Biocycline, premenstrual syndrome, Vitex.

■ ВВЕДЕНИЕ

В гинекологической практике достаточно распространенной проблемой является предменструальная масталгия (или, как ее еще называют, мастодиния) – болевые ощущения в молочных железах. Часто у женщин интенсивные боли в молочных железах сопровождаются нагрудием молочных желез, отеками, мигренью, тошнотой, слабостью, депрессией, тревожными состояниями и канцерофобией [10].

По данным литературы, мастодинией страдают от 48% до 81% женщин [10]. Это заболевание считается маркерным среди предопухолевых патологий молочных желез [3]. Развитие заболевания связывают с нарушением эстроген-прогестеронового равновесия и латентной гиперлактинемией. Такие пациентки не болеют пролактиномой, но обычные неблагоприятные факторы стимулируют продукцию пролактина в предменструальный период, что стимулирует работу молочных желез и приводит к развитию мастодинии. Секреция гипофизарного пролактина находится под влиянием тонизирующего гипоталамического торможения дофамином, выделяемого тубероинфундибулярными нейронами в вены, соединяющие гипоталамус с гипофизом. Повышение уровня пролактина в крови нарушает секрецию гонадотропинов, созревание фолликулов, овуляцию и переход к лютеиновой фазе, что, в свою очередь, вызывает дисбаланс эстрадиола и прогестерона. Кроме того, установлено, что нарушения функционирования нигростриальных и мезолимбических дофаминергических систем также вызывают изменения уровня половых гормонов в крови [2].

Ключевым фактором для понимания происходящих изменений в молочных железах является знание механизмов влияния стероидных гормонов на женскую половую систему [3].

Молочная железа является мишенью для большого количества гормонов и факторов роста. Одну из ведущих ролей играют половые стероидные гормоны и экспрессия соответствующих рецепторов [10].

Во время менструального цикла в тканях молочной железы эндогенными эстрадиолом и прогестероном стимулируются последовательные волнообразные процессы пролиферации и апоптоза клеток, васкуляризации, синтеза протеогликанов, вызывающих чувство дискомфорта из-за накопления жидкости и увеличения маммографической плотности тканей в лютеиновую фазу. Лютеиновая фаза характеризуется большим количеством митозов в клетках молочных желез, экспрессирующих эстрогеновый рецептор (ER). При этом пролиферативные процессы почти не выражены. Активация митозов происходит в нормальном эпителии молочной железы, клетках, не содержащих эстрогенных (ER-отрицательных) и прогестероновых (PR-отрицательных) рецепторов, которые активно пролиферируют за счет паракринных воздействий от клеток с ER. В мутированных ER- и PR-положительных клетках пролиферация регулируется аутокринными механизмами [3, 10]. В тканях молочной железы выделяют две изоформы ядерных эстрогеновых рецепторов – ER- α и ER- β , которые имеют подобную химическую структуру, но разные биологические функции. Оба рецептора состоят из трех основных доменов (N-концевого, ДНК-связывающего и лиганд-связывающего), каждый из которых выполняет специфические функции. На N-концевой области рецептора находится домен транскрипционной активаторной функции AF1 – участка рецептора, отвечающего за белок-белковые взаимодействия и транскрипционную активацию генов-мишеней, независимо от связывания с лигандом. Сравнительный анализ AF1-доменов эстрогеновых рецепторов в разных клетках показал, что в ER- α этот домен эффективнее стимулирует репортерные гены различных эстроген-чувствительных элементов, в ER- β активность этого участка является низкой. Функциональные исследования показали, что чрезмерная экспрессия ER- β вызывает проапоптотический и антипролиферативный эффект [10].

В тканях молочных желез локально происходят процессы биосинтеза и метаболизма половых гормонов. К процессам локального синтеза относятся ароматазный путь через конверсию андрогенов в эстрогены, контролируемый ароматазой. Переход неактивных форм эстрогенов в активные обеспечивается ферментом сульфатазой, образование сульфатных форм – сульфотрансферазой. Превращение эстрогена в эстрадиол и наоборот осуществляется с участием 17 β -гидроксистероиддигидрогеназы I и II типов. Изменение активности ферментов на локальном уровне блокирует последовательное превращение эстрадиола в неактивный эстрон-сульфат и приводит к снижению концентрации эстрадиола в тканях молочных желез. Кроме того, усиливается продукция патологических недоокисленных форм (гидроксиметаболитов) эстрогенов 16 α -гидроксистерона и 2-гидроксистерона, которые через прочные ковалентные связи с ядерными эстрогеновыми рецепторами индуцируют клеточные пролиферативные процессы, длительный канцерогенный эффект и генотоксические повреждения наследственного аппарата [10].

Эстрадиол, взаимодействуя с эстрогенными рецепторами в фолликулярной фазе менструального цикла, стимулирует клеточную пролиферацию соединительной ткани и протоков молочных желез за счет влияния ауто- и паракринных факторов роста на их эпителий и угнетение секреции факторов роста. Прогестерон индуцирует клеточную

дифференциацию, ингибирует клеточный митоз и препятствует чрезмерной проницаемости капилляров, стимулирует рост и дифференциацию молочных протоков и ацинусов, снижает продукцию протоонкогенов и катепсина D, стимулирует синтез и повышает активность 17β -гидроксистероиддегидрогеназы II типа и эстронсульфотрансферазы [3, 10].

Полипептидный гормон пролактин характеризуется высокой рецепторсвязывающей и биологической активностью. Ген, кодирующий этот гормон, располагается в 6-й хромосоме, имеет общее происхождение и схожую структуру с геном гормона роста и испытывает влияние посттранскрипционных и посттрансляционных модификаций, вследствие чего появляются различные формы пролактина. В организме существует много клеток, синтезирующих пролактин. В основном он синтезируется в ацидофильных клетках пролактофорах передней доли гипофиза. Кроме того, в гипофизе присутствуют мамосоматотрофы – промежуточные клетки, которые в присутствии эстрогенов дифференцируются в лактотрофы, но и до дифференциации они могут продуцировать пролактин. Лактотрофы разделяют на два типа: дофамин-зависимые и более чувствительные к тиреотропин-рилизинг-фактору. Известно также, что способность синтезировать пролактин имеют клетки плаценты, эндометрия в лютеиновой фазе, миометрия, шишковидная железа и молочные железы, Т-лимфоциты, эпителиоциты тонкого кишечника, легкие и почки. Период полувыведения пролактина составляет около 30 мин., но из-за крепкой связи с лактогенными рецепторами этот период удлиняется и наступает длительный физиологический эффект. Поэтому биологическая активность пролактина определяется не только его количеством, но и состоянием рецепторов в органах-мишенях [9].

Пролактин способствует развитию лактоцитов и секреции молока [3]. В отличие от эстрогена и прогестерона, пролактин оказывает также прямое стимулирующее действие на пролиферативные процессы в молочных железах, усиливая образование соединительной ткани и расширяя молочные протоки. Снижение уровня пролактина приводит к обратному развитию патологических процессов в молочных железах и способствует уменьшению болевого синдрома [2].

Секреция пролактина контролирует ряд физиологически активных веществ. Лактотрофы обладают высокой спонтанной секреторной активностью, поэтому они постоянно находятся под влиянием гипоталамуса, синтезирующего различные ингибирующие факторы. Основным из них является дофамин, оказывающий прямое влияние на гипофизарные лактотрофы. Дофамин по нейронам тубероинфундибулярной системы поступает через портальную систему в лактотрофы аденогипофиза, где связывается с двумя изоформами D2-рецепторов, локализованными на мембранах лактотрофов. Взаимодействуя с каждой изоформой рецепторов, дофамин ингибирует активность аденилатциклазы с последующим снижением уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, уменьшение транспорта кальция через кальциевые каналы, нарушение метаболизма фосфоинозитида и, соответственно, снижение секреции пролактина. При уменьшении количества D2-рецепторов на поверхности клеточных мембран синтез пролактина не угнетается и возникает гиперпролактинемия. Кроме дофамина, секрецию пролактина несколько тормозят нейротрансмиттеры, глюкокортикоиды.

При этом секреция пролактина является мультифакторной. Есть множество гормонов и нейротрансмиттеров, стимулирующих продукцию пролактина, в частности серотонин, гистамин, окситоцин, ангиотензин и эндогенные опиоиды. К стимуляторам секреции пролактина относится также инсулин. Он косвенно влияет на клетки молочных желез путем стимуляции инсулиноподобных факторов роста [3].

Тиреоидные гормоны щитовидной железы обладают способностью как стимулировать, так и тормозить секрецию пролактина, влияют на морфогенез и функциональную дифференциацию эпителиальных клеток молочных желез. Кортизол способствует образованию рецепторов пролактина в молочных железах и стимулирует рост эпителиальных клеток в синергизме с пролактином [3].

Основными причинами гормонального дисбаланса считают нарушение ритма секреции гонадотропинов, абсолютную или относительную гиперпродукцию эстрогена, дефицит прогестерона, увеличение количества рецепторов эстрадиола, повышение уровня пролактина или простагландинов. Когда баланс гормонов нарушается, запускаются патологические процессы в молочных железах. В результате таких изменений происходит морфофункциональная перестройка железистого и стромального компонентов, увеличивается пролиферация эпителиальных структур молочных желез и возникает клинический симптомокомплекс масталгии, что со временем приводит к развитию дисплазии и кистозных образований [2, 3, 10].

Пути коррекции дисгормональных состояний предполагают использование гормонотерапии, которая характеризуется высокой эффективностью и быстрым наступлением терапевтического эффекта. Однако существует множество противопоказаний к применению таких препаратов, поэтому возникает необходимость поиска альтернативных, негормональных лекарственных средств, способных влиять на все звенья патогенеза мастодинии [3, 27].

Исследования британских ученых подтвердили эффективность использования синтетического антагониста дофамина бромкриптина для уменьшения не только болевых симптомов и ощущения тяжести в молочных железах, но и других психосоматических симптомов предменструальной депрессии, раздражительности, эмоциональной реактивности и сенсорной чувствительности. Однако в ходе эксперимента было отмечено повышение частоты побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта [28]. Поэтому для лечения предменструальной масталгии путем ингибирования дофаминергических факторов предпочтение отдается мягким и эффективным средствам на растительной основе [2]. В состав такого лекарства часто входит экстракт плодов витекса священного [7].

Таксономическое положение витекса священного (*Vitex agnus-castus* L.) до сих пор неоднозначно. До 1992 года филогенетические и хемотаксономические признаки указывали на принадлежность этого растения к семейству вербеновых (*Verbenaceae* J. St.-Hil.) [7, 14, 18, 21, 28, 30, 32, 40], хотя в настоящее время его считают представителем семейства глухокропивные (*Lamiaceae* L.) [14, 15, 26, 33]. Традиционно это растение называют прутняк обыкновенный, Авраамово дерево, дерево чистоты, монашеский перец и целомудренное дерево [14, 28, 36].

Латинское название растения переводится как «целомудренный ягненок», что связано с уменьшением полового влечения после употребления напитка, изготовленного из его плодов [28, 33].

Витекс священный (*Vitex agnus-castus* L.) – древовидный кустарник со стержневой корневой системой. Листья ланцетовидные, пальчато-сложные, черешковые, супротивные, цельнокрайние, с нижней стороны густоопушенные, расположены на четырехгранных веточках бурого цвета. Цветки мелкие, многочисленные, двугубые, собраны в развесистую колосовидную метелку. Чашечка пятичленная, сросшаяся, трубчатой формы, покрытая многоклеточными волнистыми волосками. Цвет венчика варьируется от бледно-голубого до темно-фиолетового. Плод – шарообразная, четырехгнездная костянка темно-фиолетового цвета с желтоватой мякотью и четырьмя семенами, подобными черному перцу [28, 31, 35, 40]. Ареал произрастания этого растения охватывает Средиземноморские страны Европы, Северную Африку, Центральную Азию [28, 40]. Кроме того, растение культивируется как декоративное [14, 33].

По данным литературы, химический состав витекса священного представлен иридоидами, фенольными (флавоноиды, гидроксикорические кислоты, лигнаны), стероидными и терпеновыми соединениями [11, 14, 27, 28].

Содержание фенольных соединений в метанольных вытяжках плодов витекса священного составляет около 48,05 мг/г в пересчете на галловую кислоту и абсолютно сухое сырье [21]. Среди полифенольных соединений преобладают флавоноиды, гидроксикоричные кислоты и *p*-гидроксibenзойная кислота [14].

Химический состав флавоноидов плодов витекса священного представлен агликонами, О- и С-гликозидами флавонов (ориентин, изоориентин, гомоориентин, витексин, изовитексин, апигенин, лютеолин, цинарозид) и флавоноидов (кемпферол, кверцетегетин, кастицин, изокемпферид, сантин), суммарное содержание которых не превышает 1,5% [14, 21, 28].

Итальянские исследователи методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в 70% этанольном экстракте плодов витекса священного идентифицировали иридоид ангузид (0,37%), флавоноиды кастицин (0,58%), патулетин (0,18%), изовитексин (0,66%) и лютеолин (0,23%) [6, 27, 39]. В аналогичном исследовании российские ученые идентифицировали в витекса священного плодов экстракте сухом 22 соединения, среди которых иридоиды аукубин и ангузид, протокатеховая, хлорогеновая, *p*-гидроксibenзойная, хлорогеновая, изохлорогеновая, цикориевая гидроксикорические кислоты, флавоноиды кастицин, витексин, апигенин, лютеолин, лютеолин-7-глюкозид, пендулетин и артемитин [7, 38]. Кроме того, в экстракте обнаружены лигнаны, антоцианы, фитостероиды (розастерол, ситостерол, даукостерол, витаминостерон Е) и дитерпеноиды (ротундифуран, 8,13-дигидрокси-14-лябден и клеродадиен-13-ол) [2, 3].

Методом ВЭЖХ турецкими исследователями установлено, что содержание кофейной кислоты в плодах витекса священного достигало 0,09%, хлорогеновой – 0,34% [14, 34].

Американские ученые в экстракте плодов витекса священного методом ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) идентифицировали

3-эпи-коросоловую кислоту, р-гидроксифенилэтанол-р-кумарат, 5,7,3',5'-тетра-гидроксифлаванон, кастицин, пендулетин, апигенин, лютеолин, кемпферол, илелатифол D, 3,7-диметилкверцетин, 3-О-метилкемпферол, фикусал и баланофонин [30].

Секоиридоиды считаются одной из основных групп БАВ витекса священного. Маркерным соединением этого растения является ангузид, содержание которого в плодах витекса священного превышает 0,5%. Кроме того, в плодах витекса священного выявлено до 0,3% аукубина и 0,1% эуростозида [8, 14].

Терпеноиды в плодах витекса священного представлены специфическими для этого сырья дитерпенами лабданового типа витеагузином, ротундифураном, витексилактоном, 6 β ,7 β -диацетокси-13-гидрокси-лябда-8,14-диеном и дитерпеновым алкалоидом витеклактамом [23, 28–30].

Из плодов витекса священного получают до 2% эфирного масла, химический состав которого представлен монотерпенами 1,8-цинеолом, лимоненом, борнилацетатом, α - и β -пиненами, β -кариофиленом, α -терпинилацетатом, камфорой, п-цименом, сабиненом, β -фарнезеном, 4-терпинеолом, гермакреном и сесквитерпеноидами 4а,10а-дигидроксиаромадендраном, кариофиленом, фарнезеном, кадином, ледолом [14, 28].

По литературным данным, для плодов витекса священного характерно наличие тритерпеновых сапонинов, доминирующими среди которых являются 3-эпи-коросоловая и урсоловая кислоты [14].

Американские ученые при исследовании стероидных соединений витекса священного установили, что в плодах этого растения в небольших количествах содержатся прогестерон, 17- α -гидроксипрогестерон, тестостерон, эпитестостерон и андростендион [14, 30].

Жирнокислотный состав плодов витекса священного представлен пальмитиновой, олеиновой, линолевой и стеариновой кислотами, среди которых доминирует α -линоленовая кислота [12, 14].

Государственная фармакопея Украины регламентирует качественный состав и количественное содержание БАВ витекса священного плодов сухого экстракта, что гармонизировано с Европейской фармакопеей. Согласно монографии ГФУ, содержание метоксилированного флавонола кастицина в сухом экстракте плодов витекса священного при экстракции водно-этанольными смесями в концентрации от 40% до 80% должно быть не менее 0,10% [5]. Содержание кастицина по требованиям Европейской фармакопеи должно быть не ниже 0,6% [20, 28].

С химической точки зрения кастицин (3',5-дигидрокси-3,4',6,7'-тетраметоксифлаван) (см. рисунок), также называемый витексикарпином, является биоактивным флавонолом с четырьмя метоксильными группами [13, 15, 26]. Это желтые кристаллы с температурой плавления 186 °С, не растворимые в воде и растворимые в метаноле, этаноле и этилацетате [24, 25, 27, 32].

Витекс священный используется в традиционной медицине Египта, Ирана, Греции и Италии уже в течение 2500 лет как мочегонное, противогрибковое, спазмолитическое, седативное, анальгезирующее средство [28, 36, 40]. Плоды этого растения широко используются как средство с гормоноподобным действием для снятия симптомов

Структурная формула кастикина

Structural formula of casticin

предменструальных расстройств, улучшения психоэмоционального состояния, нормализации менструального цикла [7, 28, 30], угнетения синтеза пролактина при мастопатии и как средство для снижения либидо [28, 40].

В традиционной персидской медицине плоды витекса священного употребляют для устранения менструальной боли, при глазных заболеваниях, дисменорее, пониженной лактации, расстройствах пищеварения, для лечения угрей, змеиных укусов и укуса скорпиона, а также как противоэпилептическое, ветрогонное, успокаивающее средство, противосудорожное и эмменагоговое средство (улучшающее кровообращение в области органов малого таза) [28].

В настоящее время экстракты витекса священного широко используют в комплементарной и альтернативной медицине США и Европы [20]. Европейское агентство по лекарственным средствам подтвердило способность лекарственных препаратов на основе витекса священного регулировать менструальный цикл и признало их эффективность при лечении предменструального синдрома и масталгии. В Европе и Северной Америке такие средства используют в качестве эффективной и безопасной альтернативы синтетическим гормональным препаратам при лечении угрей, бесплодия и для усиления лактации [22, 28].

Иранскими учеными доказано, что БАВ экстракта плодов витекса священного имеют селективное родство к эстрогеновым рецепторам [28].

Лекарственные средства на основе 50% или 70% водно-этанольных плодов экстрактов витекса священного назначают для облегчения симптомов предменструального синдрома, обусловленного недостаточностью прогестерона [14, 27]. Лекарственные препараты и диетические добавки на их основе используют для патогенетической и симптоматической терапии при фиброзно-кистозной мастопатии и мастодинии, предменструальном синдроме, сопровождающихся отеками, болевыми ощущениями в молочных железах, мигренью, повышенной раздражительностью, для лечения гормонозависимой формы акне, а также при нарушении менструального цикла и бесплодии, причиной которого является функциональная недостаточность желтого тела [3, 14, 21, 27]. Рандомизированные клинические исследования подтвердили способность водно-этанольного экстракта плодов витекса священного улучшать

репродуктивные функции, нормализовать лютеиновую фазу менструального цикла, уменьшать секрецию пролактина, повышать уровень прогестерона и 17β -эстрадиола [3]. В некоторых работах отмечена способность экстракта плодов витекса священного влиять на сократительную активность миометрия [30] и облегчать проявление симптомов гипострогении в климактерический период [14].

В исследовании *in vivo* иранские ученые установили, что фитостерогены экстракта плодов витекса священного (апигенин, витексин, кастицин) взаимодействуют с эстрогеновыми рецепторами и являются ER- β -селективными. После терапии самок крыс этим экстрактом в дозе 80 мг/кг наблюдали положительные изменения в поведении животных, улучшение когнитивных функций, увеличение уровня плазменного прогестерона и эстрогена, снижение уровня пролактина в лютеиновой фазе эстрального цикла [28].

При проведении в США клинических исследований препарата на основе экстракта плодов витекса священного в суточной дозе 20 мг 42,5% пациенток почувствовали уменьшение проявлений симптомов предменструального синдрома (головная боль, раздражительность, изменение настроения и боль в молочных железах). При применении препарата в суточной дозе 40 мг эффективность терапии отмечали около 67,8% опрошенных. Следовательно, лечебный эффект экстракта является дозозависимым и наиболее выражен в дозе 40 мг.

Почти 33% пациентов заявляли, что применение комбинации из 500 мг экстракта плодов витекса священного и 300 мг экстракта травы зверобоя в период климакса значительно улучшило их эмоциональное состояние, способствовало уменьшению ночного потоотделения, приливов. Еще почти 36% пациентов сообщали о легком и среднем улучшении симптомов менопаузы [28].

Исследование антиоксидантной активности *in vitro* показало, что метанольные экстракты плодов этого растения проявляли дозозависимую антирадикальную активность. В максимальной ингибирующей концентрации 1 мг/мл исследуемый экстракт снижал активность стабильного радикала 2,2-азино-бис-3-этилбензотиазолин-6 сульфатной кислоты на 92,1% [21, 23].

Итальянскими учеными методом диффузии в агар установлено, что экстракт плодов витекса священного в минимальной ингибирующей концентрации 0,39 мг/мл подавлял рост *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus salivarius*, *Bacillus cereus* и *Candida albicans* по сравнению с антибиотиками [14, 17, 21].

Иранские исследователи провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование, в ходе которого группа женщин с переломом берцовой кости получала препарат на основе 4 мг экстракта плодов витекса священного и 250 мг магния оксида. Результаты показали, что применение такой комбинации ускоряло заживление переломов и улучшало состояние костной ткани, в частности биомеханические свойства [28].

Противовоспалительную эффективность экстракта плодов витекса священного подтвердили в опытах *in vivo*. Сообщалось, что применение 40 мг/кг экстракта плодов витекса священного или 10 мг/кг полученного

из него биологически активного флавоноида кастицина уменьшало количество макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов в сыворотке крови крыс, а также снижало уровень провоспалительных цитокинов и уменьшало инфильтрацию иммунокомпетентными клетками слизистой бронхов [16, 28].

Научные исследования иранских и немецких ученых доказывают, что экстракты плодов витекса священного уменьшают воспаление (индуцированный карагенином отек у крыс), проявляют антиоксидантную, иммуномодулирующую, цитотоксическую, противоопухолевую, антимуtagenную, антипротозойную (ларвицидную), остеопротекторную, антиноцицептивную и противозипелептическую активность [14, 28].

Данные литературы свидетельствуют, что побочные эффекты препаратов на основе плодов витекса священного являются мягкими, носят обратное действие и возникают довольно редко. К частым проявлениям нежелательных побочных реакций от приема таких лекарственных средств относятся бессонница, головная боль, тошнота, сыпь на коже и слизистых оболочках, межменструальные кровотечения и усиление интенсивности менструальных кровотечений [14, 28]. Кроме того, они могут препятствовать действию дофаминергических антагонистов. Не рекомендуют применять лекарства на основе плодов витекса священного во время беременности [28].

Лекарственное средство Биоциклин (АО «Гербаполь», Польша) на основе 60% этанольного экстракта плодов витекса священного по АТС-классификации относится к подгруппе G03X «Другие половые гормоны и средства, влияющие на половую систему». Согласно Государственному реестру лекарственных средств Украины на фармацевтическом рынке зарегистрировано 204 препарата этой группы, из них 5 лекарственных средств на растительной основе. Это преимущественно препараты производства немецкого СЕ Бионорика (Циклодинон, Мастодинон) и КГ ДХУ-Арцнаймиттель (Дисменорм), швейцарского АГ Макс Целлер Зьо-не (Префемин) и польского Вроцлавского предприятия лекарственных трав АО «Гербаполь» (Биоциклин). Это моно- и поликомпонентные лекарственные средства, в состав которых входит сухой экстракт плодов витекса священного. Кроме того, на его основе существуют также диетические добавки отечественного (Витекс, Эпигалин Брест, Индомирол-М, Мастофемин, Оваримедин, Гиноклин, Мастолек, Миоцикл, Маммолен форте, Вименс, Маммодол, Депапилин) и зарубежного производства (Нормоменс, Фемименс, Комфовита, Мастогол, Брестажин, Меналин), показанием к применению которых являются расстройства менструального цикла, климактерический синдром и проявления гормонального дисбаланса у женщин [1]. Основным отличием в их составе является доза сухого экстракта плодов витекса священного и способ его получения.

Активные вещества экстрактов плодов витекса священного, входящие в состав этих лекарственных средств, нормализуют менструальный цикл путем воздействия на созревание фолликулов и овуляцию за счет восстановления баланса между уровнем прогестерона и эстрадиола, снижения продукции пролактина, что устраняет проявления мастодинии и уменьшает чувство дискомфорта в молочных железах [4, 14].

В основе механизма фармакологического действия суммарных экстрактов плодов витекса священного лежит их влияние на нейромедиаторную систему гормональной регуляции. Компоненты экстракта плодов витекса священного защищают дофаминергические нейроны, модулируют активность рецепторов дофамина второго типа (D2) в клетках гипофиза и имеют высокую аффинность к эстрогеновым рецепторам ER- β [3, 7, 10]. Так, флавоноиды апигенин, рутин и пендулетин ингибируют проапоптотические сигнальные пути активации внутриклеточных протеинкиназ, хлорогеновая кислота и лютеолин повышают эффективность работы и выносливость дофаминергических нейронов, кастицин способен на 50% снижать уровень пролактина в сыворотке крови [3, 19, 27]. При блокаде дофаминергических рецепторов фенольными соединениями экстракта витекса повышается секреция дофамина и снижается образование пролактина. Благодаря этому тормозятся пролиферативные изменения в молочных железах, которые часто являются причиной недостаточности лютеиновой фазы и бесплодия [3, 7]. Антиноцицептивный и нейропротекторный эффекты экстракта плодов витекса священного обусловлены модуляцией активности опиоидных рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы флавоновым гликозидом витексином [7, 38]. Исследователи из США установили родство метанольных экстрактов плодов витекса священного к опиоидным μ -, δ - или κ -рецепторам [30].

Установлено, что соединения кастицин, витексин и витетрифолин выступают ингибиторами фосфатидилинозитол-3-киназы, индуцируют остановку цикла клеточного деления, за счет модуляции ферментов и цитокинов, провоцируют митохондриально-зависимый апоптоз путем регуляции продукции активных форм кислорода в клетках, активируют каспазы и ингибируют активность манган-зависимой супероксиддисмутазы и каталазы. Кастицин также индуцирует аутофагию, ингибирует циклин-зависимую киназу, регулирует уровень циклина A, тормозит цикл деления клеток, в результате чего проявляет цитотоксическую активность при лейкозе, меланоме, злокачественных опухолях печени, мочевого пузыря, легких, молочной железы, яичников, простаты и толстой кишки [3, 15, 26].

Дитерпены экстракта плодов витекса священного имеют способность связываться с дофаминовыми рецепторами 2-го типа. Они угнетают выделение гипофизарного пролактина, обладают липофильными свойствами и могут легко проходить через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, они обладают способностью влиять на дофаминергические нейроны головного мозга и их постсинаптические рецепторы, формирующие нигростриарную и мезолимбическую дофаминергические системы. Эти системы участвуют в регулировании опорно-двигательной и поведенческой активности [2].

Дитерпены, в частности клеродадиенолы, наиболее важны для супрессивных эффектов пролактина. По своей способности подавлять высвобождение пролактина они почти идентичны дофамину. Следовательно, дофаминергические соединения, присутствующие в *Vitex agnus castus*, являются фармакологически важными соединениями, уменьшающими проявления предменструальной мастодинии и, возможно, другие симптомы [37].

В ряде зарубежных публикаций сообщается, что стандартизированный экстракт плодов витекса священного в опытах *in vitro* с увеличением его концентрации от 20 до 100 мг/мл способен вытеснять блокаторы дофаминовых рецепторов D2, D3, D4 типа и снижать уровень тестостерона [3]. При пероральном введении этого экстракта в дозе от 10 до 30 мг/кг наблюдалось дозозависимое увеличение времени реакции животных на болевой раздражитель [7]. Скрининговая оценка фракций экстракта плодов витекса священного различной полярности *in vitro* на модели ингибирования тирозингидроксилазы показала, что этилацетатная фракция оказывала максимальное дофаминергическое действие. При исследовании химического состава этой фракции методом ВЭЖХ было установлено, что доминирующими соединениями субстанции были иридоид ангузид и ряд соединений фенольной природы (кастицин, витексин, лютеолин, лютеолин-7-глюкозид, хлорогеновая кислота), которые, очевидно, и отвечают за дофаминергический эффект экстракта [7].

Исследования американских ученых доказали, что обезболивающий эффект отдельных компонентов был слабее, чем при использовании нативного экстракта, что указывает на синергизм его биологически активных веществ (БАВ) [30].

Новые перспективы экстракта витекса священного могут открыться после тщательного изучения фармакологических свойств, связанных с наличием в его составе коросоловой кислоты. Последние 10 лет лечебное действие коросоловой кислоты интенсивно исследуется. Установлено, что она оказывает противовоспалительное действие (особенно при хроническом воспалении), противодиабетическое действие, увеличивает чувствительность к инсулину, способствует снижению массы тела, проявляет противоопухолевую активность [16, 41].

Противоопухолевое действие экстракта витекса священного также может быть связано с витексином и изовитексином, которые проявили активность по отношению к различным видам экспериментальной онкопатологии, показано, что механизм такого действия связан с влиянием этих соединений на проапоптотические процессы и/или аутофагию [42].

Биоциклин – фитопрепарат, разработанный на основе витекса священного плодов 60% этанольного экстракта. Дозировка препарата 45 мг на таблетку стандартизированного сухого экстракта плодов витекса священного в соответствии с требованиями ГФУ и Европейской фармакопеи обеспечивает идеальный баланс природных БАВ фенольной природы в рациональной концентрации для восстановления баланса эстрадиола и прогестерона и достижения быстрого обезболивающего эффекта. Уникальная технология производства таблеток Биоциклин отличается улучшенной солюбилизацией, что обеспечивает высокую пероральную абсорбцию, благодаря чему достигается высокая биодоступность БАВ, что, соответственно, усиливает их терапевтическую эффективность [27]. Дофаминергический эффект стандартизированного экстракта из плодов витекса священного в составе Биоциклина вызывает модуляцию секреции пролактина, что особенно важно для поддержания пиковых концентраций фолликулостимулирующего гормона и эстрогенов во время овуляции без риска развития побочных реакций, непременно сопровождающих терапию гормональными препаратами [3, 27].

■ ВЫВОДЫ

Анализ данных литературы подтверждает эффективность и безопасность использования лекарственных средств на основе стандартизированного экстракта плодов витекса священного для лечения масталгии и ряда состояний, связанных с гормональным дисбалансом у женщин. Такая терапия также снижает риск возникновения опухолевых заболеваний молочных желез. В состав многих из этих лекарственных средств входит 60% или 70% этанольный экстракт плодов витекса священного в разовой дозе от 4 до 20 мг.

Лекарственное средство Биоциклин, в отличие от многих аналогичных препаратов, является монокомпонентным препаратом на основе стандартизированного по требованиям ГФУ и Европейской фармакопеи витекса священного плодов 60% этанольного экстракта. Уникальная технология производства и рациональная дозировка (45 мг на таблетку) обеспечивают оптимальный комплекс природных БАВ плодов витекса священного для нормализации баланса эстрадиола, прогестерона и пролактина и быстрого устранения неприятных симптомов масталгии, предменструального и климактерического синдрома.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alejnyk S., Polova Zh. (2021) Relevance of the use of phytopreparations based on Vitex agnus-castus in gynecological practice. Modern achievements of pharmaceutical science in the creation and standardization of medicines and dietary supplements containing components of natural origin: Materials of the III International Scientific and Practical Internet-Conference (April 2, 2021, Kharkiv), pp. 45–46. (in Russian)
2. Wuttke W., Jarry H., Christoffel V., Spengler B. (2015) Vitex (Vitex agnus-castus). *Woman's health*, 2 (98), pp. 25–29. (in Russian)
3. Vysockaya I., Letyagin V. (2017) Pharmacological effects and molecular mechanisms of action of the phytopreparation based on Vitex agnus-castus. *Tumors of the female reproductive system*, 1 (13), pp. 14–19. (in Russian)
4. Gerasimova T. (2014) Optimization of diagnostics and treatment of the functional ovarian cysts. *Medical aspects of a woman's health*, 5 (80), pp. 14–20. (in Russian)
5. Gosudarstvennoe predpriyatie «Ukrainskij nauchnyj farmakopejnyj centr kachestva lekarstvennyh sredstv» (2014) *State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 volumes. / State Enterprise «Ukrainian scientific pharmacopoeial centre of drug quality». 2nd edition Kharkiv: State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Centre of Drug Quality»*, vol. 2, pp. 150–152. (in Russian)
6. Curkan A., Nizhenkovskaya I., Korableva O., Yushchishena O. (2013) Study of accumulation of phenol derivatives in leaves of Vitex agnus-castus L. and V. cannabifolia Sieb. at different stages of vegetation. *Development, research and marketing of new pharmaceutical products: collection of articles. scientific. pr. Pyatigorsk*, vol. 68, pp. 128–130. (in Russian)
7. Adamov G., Mel'nikov E., Lupanova I., Radimich A. (2020) Study of chemical composition and dopaminergic activity of Vitex fruits (Vitex agnus-castus L.). *Development and registration of medicines*, 9 (3), pp. 143–149. (in Russian)
8. Curkan A., Nizhenkovskaya I., Yushchishena O., Korableva O. (2014) Study of iridoids of Vitex agnus-castus L. and V. cannabifolia Sieb. *Medicinal plants: biodiversity, technologies, application: collection of scientific articles based on the materials of the 1st International Scientific and Practical Conference (Grodno, June 5–6, 2014). Grodno*, pp. 193–196. (in Russian)
9. Korickaya L. (2009) Mastodynon: pathophysiological and clinical substantiation of use for primary and secondary prevention of mammary gland pathology, including malignant neoplasms. *Oncology*, vol. 11, no 3, pp. 209–214. (in Russian)
10. Kulagina N. (2019) Phytotherapy of cyclic mastalgia in patients with diffuse benign breast dysplasia and premenstrual syndrome. *Health of Ukraine. Mammology*, 3, pp. 28–29. (in Russian)
11. Korableva O., Rahmetov D., Rys: M. (2013) Phytochemical features of the genus Vitex L. in the forest-steppe conditions of Ukraine. *Medicinal plants: fundamental and applied problems: Materials of the I International Scientific Conference (Novosibirsk, May 21–22, 2013). Novosibirsk*, pp. 173–175. (in Russian)
12. Yushchishena O. (2014) Determination of fatty acids of Vitex agnus-castus L. and V. cannabifolia Sieb. *Ukrainian scientific medical youth journal. spec. vol.*, 4, pp. 320–321. (in Russian)
13. Yushchishena O., Korableva O. (2013) Determination of casticin in Vitex agnus-castus L. and V. cannabifolia Sieb. *Ukrainian scientific medical youth journal. spec. vol.*, 4 (74), pp. 328–329. (in Russian)
14. Yushchishena O. (2016) *Pharmacognostic study of the above-ground parts of Vitex (Vitex agnus-castus L.) and Vitex cannabifolia (V. cannabifolia Sieb.)* (PhD Thesis), X., 23 p. (in Russian)
15. Ramchandani S., Naz I., Lee J.H., Khan M.R. (2020) An Overview of the Potential Antineoplastic Effects of Casticin. *Molecules*, 25, pp. 1287–1308.
16. Ahmad B., Azam S., Bashir S. (2010) Anti-inflammatory and enzyme inhibitory activities of a crude extract and a pterocarpan isolated from the aerial parts of Vitex agnus-castus. *Biotechnol J*, 5 (11), pp. 1207–1215.

17. Belić I., Asdadi A., Idrissi Hassani L.M., Chebli B. (2014) Chemical Composition and Antifungal Activity of Vitex agnus-castus L. seeds oil growing in Morocco. *J. Mater. Environ. Sci.*, 5 (3), pp. 823–830.
18. Abidin L., Mujeeb M., Mir S.R., Khan S.A. (2014) Comparative assessment of extraction methods and quantitative estimation of luteolin in the leaves of Vitex negundo Linn. by HPLC. *Asian Pac J Trop Med.*, 7 (1), pp. 289–293.
19. Budniak L., Vasenda M., Marchyshyn S., Kurylo K. (2020) Determination of the optimum extraction regime of reducing compounds and flavonoids of *Primula denticulata* Smith leaves by a dispersion analysis. *Pharmacia*, 67 (4), pp. 373–378.
20. European Union herbal monograph on Vitex agnus-castus L., fructus. EMA. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vitex-agnus-castus-l-fructus-revision-1_en.pdf
21. Cagil E.M., Uysal A., Yildiz S., Durak Y. (2010) Evaluation of antioxidant and antimicrobial activity of Vitex agnus castus L. *Fresenius Environmental Bulletin*, 19 (12), pp. 3094–3099.
22. Ibrahim N.A., Shalaby A.S., Farag R.S. (2008) Gynecological efficacy and chemical investigation of Vitex agnus- castus L. fruits growing in Egypt. *Nat Prod Res.*, 22 (6), pp. 537–546.
23. Hajdú Z., Hohmann J., Forgo P. (2007) Diterpenoids and flavonoids from the fruits of Vitex agnus-castus and antioxidant activity of the fruit extracts and their constituents. *Phytother Res.*, 21, pp. 391–394.
24. Mesaik M.A., Azizuddin M.S., Khan K.M. (2009) Isolation and immunomodulatory properties of a flavonoid casticin from Vitex agnus-castus. *Phytother Res.*, 23 (11), pp. 1516–1520.
25. Mesaik M.A., Azizuddin Murad S., Khan K.M., Tareen R.B. (2009) Isolation and immunomodulatory properties of a flavonoid, casticin from Vitex agnus-castus. *Phytotherapy Research*, 23 (11), pp. 1516–1520.
26. Rasul A., Bin-Ji Z., Liu J. (2014) Molecular Mechanisms of Casticin Action: an Update on its Antitumor Functions. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 15 (21), pp. 9049–9058.
27. Piazzini V., Monteforte E., Luceri C., Bigagli E. (2017) Nanoemulsion for improving solubility and permeability of Vitex agnus-castus extract: formulation and in vitro evaluation using PAMPA and Caco-2 approaches. *Drug Deliv.*, 24 (1), pp. 380–390.
28. Niroumand M.C., Heydarpour F., Farzaei M.H. (2018) Pharmacological and therapeutic effects of Vitex agnus-castus L.: A review. *Pharmacognosy Reviews*, 12 (23), pp. 103–114.
29. Ono M., Eguchi K., Konoshita M. (2011) A new diterpenoid glucoside and two new diterpenoids from the fruit of Vitex agnus-castus. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 59, pp. 392–396.
30. Chen S., Friesen B., Webster D. (2011) Phytoconstituents from Vitex agnus-castus fruits. *Fitoterapia*, 82 (4), pp. 528–533.
31. Pranom Chantaranonthai A. (2011) Revision of the Genus Vitex (Lamiaceae) in Thailand. *Tropical Natural History*, 11 (2), pp. 91–118.
32. (2001) Quantitative High Performance Liquid Chromatographic Analysis of Casticin in the Fruits of Vitex agnus-castus. *Pharmaceutical Biology*, vol. 39 (1), pp. 57–61.
33. Rani A. (2013) The genus Vitex: A review. *Pharmacogn Rev.*, 7(14), pp. 188–198.
34. Şarer E., Gokbulut A. (2008) Determination of Caffeic and Chlorogenic Acids in the Leaves and Fruits of Vitex agnus-castus. *Turk J. Pharm. Sci.*, 5 (3), pp. 167–174.
35. Sarikurku C., Arisoy K., Tepe B. (2009) Studies on the antioxidant activity of essential oil and different solvent extracts of Vitex agnus-castus L. fruits from Turkey. *Food Chem Toxicol.*, 47 (10), pp. 2479–2483.
36. Souto E.B., Durazzo A., Nazhand A., Lucarini M. (2020) Vitex agnus-castus L.: Main Features and Nutraceutical Perspectives. *Forests*, 11, pp. 761–777.
37. Webster D.E., Ying H., Shao-Nong C. Farnsworth and Zaijie Jim Wang (2011) Opioidergic mechanisms underlying the actions of Vitex agnus-castus L. *Biochem Pharmacol.*, 81 (1), pp. 170–177.
38. Wuttke W., Jarry H., Christoffel V., Spengler B., Seidlová-Wuttke D. (2003) Chaste tree (Vitex agnus-castus)-pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine*, 10 (4), pp. 348–57. doi: 10.1078/094471103322004866.
39. Yushchyshena O., Tsurkan O. (2014) Phenolic compounds content in Vitex agnus-castus L. and V. cannabifolia Sieb. growing in Ukraine. *Journal of Medicinal Plants Studies*, 2 (5), pp. 36–40.
40. Zahid H., Rizwani G.H., Ishaq S. (2016) Phytopharmacological Review on Vitex agnus-castus: A Potential Medicinal Plant. *Chinese Herbal Medicines*, 8 (1), pp. 24–29.
41. Zhao J., Zhou H., An Y., Shen K., Yu L. (2021) Biological effects of corosolic acid as an anti-inflammatory, anti-metabolic syndrome and anti-neoplastic natural compound. *Oncol Lett.*, 21 (2): 84. doi: 10.3892/ol.2020.12345. Epub 2020 Dec 2.
42. Ganesan K., Xu B. (2017) Molecular targets of vitexin and isovitexin in cancer therapy: a critical review. *Ann N Y Acad Sci.*, 1401 (1), pp. 102–113. doi: 10.1111/nyas.13446.

Подана/Submitted: 01.12.2021

Принята/Accepted: 06.12/2021

Контакты/Contacts: vvprowskaya@gmail.com