

Систематический анализ состава и механизмов молекулярного воздействия стандартизированных экстрактов Vitex Agnus-castus

И.Ю.Торшин, О.А.Громова, О.А.Лиманова
Российский центр института
микроэлементов ЮНЕСКО, Москва
Ивановская государственная медицинская
академия

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, кастицин, 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 эстроген-модулирующие и антигиперпролактинемические свойства экстрактов витекса.

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

Systematic Analysis of Composition and Molecular Mechanisms of Action of the Vitex Agnus-castus Standardized Extracts

I.Yu.Torshin, O.A.Gromova, O.A.Limanova
Russian Center of UNESCO Institute
for Microelements, Moscow
Ivanovo State Medical Academy

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, kastitsin, 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.

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 нарушения гормонального баланса 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 модуляции гормонального баланса, исключающих возможность тератогенеза. Одним из таких «мягких» средств является использование стандартизированных экстрактов Vitex Agnus-castus.

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

Растение Vitex Agnus-castus известно, прежде всего, как лекарственное растение, хотя может применяться и в агропромышленности. В частности,

Рис. 1. Растение Vitex Agnus-castus



Сведения об авторах:

Торшин Иван Юрьевич – к.м.н., консультант Российского центра института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор кафедры фармакологии с клинической фармакологией, заведующая курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Минсоцразвития РФ», заместитель директора по научной работе РСПЦ Института Микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

SPEROTON
СПЕРОТОН

PREGNOTON
ПРЕГНОТОН®

КОМПЛЕКС ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПАРЫ, ПЛАНИРУЮЩЕЙ РОЖДЕНИЕ РЕБЕНКА



♂ СПЕРОТОН

Комбинированный препарат
**для увеличения количества
и подвижности сперматозоидов.**

Содержит L-карнитин, витамин E, цинк,
фолиевую кислоту, селен.

Форма выпуска:
30 саше-пакетов

БЕЗ ГОРМОНОВ

♀ ПРЕГНОТОН

Комбинированный препарат
**для прегравидарной подготовки
женского организма.**

Содержит экстракт витекса священного,
L-аргинин, фолиевую кислоту, витамин E
и другие витамины и минералы,
необходимые при подготовке к зачатию.

Форма выпуска:
30 саше-пакетов

БЕЗ ГОРМОНОВ

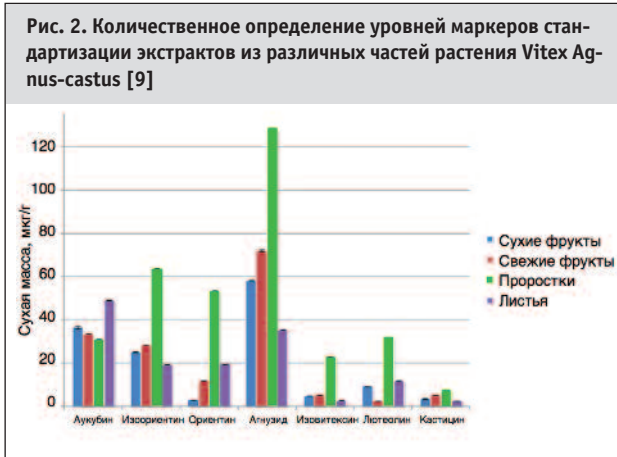


8-800-200-86-86
бесплатная горячая линия
www.plan-baby.ru

СРР № RU.7799.11.003.E.006698.07.14 от 16.07.2014 г.,
СРР № RU.7799.11.003.E.009353.10.14 от 15.10.2014 г. Реклама.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

Таблица 1. Встречаемость основных компонентов экстрактов <i>Vitex Agnus-castus</i> 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
Кастицин	16–263	31–45
Гидроксикемпферол тетраметилловый эфир	2–46	2,1–4,3
Витетрифоллин D	12–63	7,8–15,9



эфирные масла *Vitex Agnus-castus* привлекательны для *H. obsoletus* (насекомого, переносящего возбудитель «желтой болезни» виноградников). В то же время, эфирные масла *Vitex Agnus-castus* 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 фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрогенов во время овуляции.

Вещества в составе экстрактов *Vitex Agnus-castus* включают:

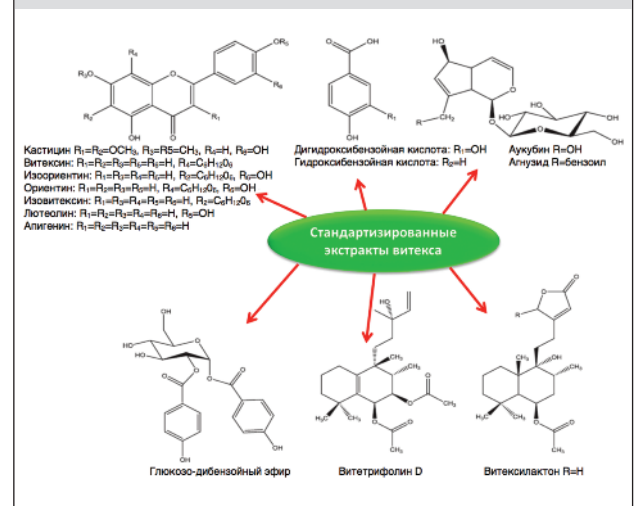
- 1) полифенолы, флавоноиды, О-дифенолы и антоцианы [5];
- 2) фитостероиды (β -розастерол, β -ситостерол, β -даукостерол [6], в т.ч. такие экистероиды, как витикостерон E [7]);
- 3) иридоидные гликозиды (например, аукубин и агнузид);
- 4) дитерпеноиды и лигнаны.

Комплексное действие экстрактов витекса обусловлено фармакологическими свойствами этих компонентов.

В настоящей работе представлены результаты систематизации данных современных метаболомных исследований состава экстрактов *Vitex Agnus-castus* и фармакологических свойств отдельных компонентов экстрактов. Затем, последовательно рассматриваются эстроген-модулирующие, антигиперпролактинные, дофаминергические, опиоидергические, противомикробные, противовоспалительные и противоопухолевые эффекты стандартизированных экстрактов витекса.

Метаболомные анализы состава экстрактов *Vitex Agnus-castus*

Рис. 3. Химическая структура основных соединений, обнаруженных в составе экстрактов *Vitex Agnus-castus*



Экстракты *Vitex Agnus-castus* могут быть стандартизованы с использованием ряда характерных для данного растения «маркерных» соединений – гидроксibenзойных кислот, агнузида, производных кемпферола, метокси-витексилактона и витетрифоллина D [8, 9]. Также для стандартизации экстрактов используются аукубин, ориентин, изовитексин и кастицин (рис. 2). Содержание этих соединений в различных стандартизированных экстрактах *Vitex Agnus-castus* приведено в табл. 1.

Современные технологии метаболомного анализа (т.е. параллельного определения многих веществ в одном образце) позволили систематизировать данные о составе стандартизированных экстрактов *Vitex Agnus-castus*. В ряде исследований было проведено метаболомное профилирование водно-спиртовых 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, витексилактам, витексилактон, ротундифуран, витетрифоллин D, кастицин, артематин, витеагнузины, агнукастозиды [10–13]), фитостероиды β -ситостерол, витикостерон [9], а также полифенолы, повсеместно встречающиеся и в других растительных экстрактах (хлорогеновая кислота, лютеолин, апигенин, кемпферол, рутин, дикаффеилохиновые кислоты [8, 9]). Химические структуры характерных для *Vitex Agnus-castus* соединений в составе экстрактов приведены на рис. 3.

Вещества в составе экстрактов можно условно подразделить на полифенолы, флавоны и другие соединения «нелетучей» фракции и терпеноиды в «летучей» фракции («эфирные масла»). Фармакологические свойства соединений, обнаруженных в составе экстрактов витекса суммированы в табл. 2, 3.

Анализ 36 основных компонентов «летучей фракции» *Vitex Agnus-castus* показал, что она состоит преимущественно из соединений терпенового ряда

Таблица 2. Соединения из «нелетучей» фракции стандартизированных экстрактов плодов, листьев и побегов <i>Vitex Agnus-castus</i> и их фармакологические свойства	
Соединения	Фармакологические эффекты
Витексин	Антипролиферативный, вазодилаторный, кардиопротекторный, нейропротекторный, ноотропный, противовоспалительный, обезболивающий
Витекслактам	Антипролиферативный
Витексилактон	Антипролиферативный, трипаноцидный
Ротундифуран	Антипролиферативный (индуцирует апоптоз), эстрогенный
Витетрифолин D	Антипролиферативный (индуцирует апоптоз)
Лютеолин	Антиоксидантный, иммуномодуляторный, противодиабетический
Кастицин	Антипролиферативный, обезболивающий, иммуномодуляторный, противовоспалительный, опиоидергический, противомаларийный, антигиперпролактинемический
Артеметин	Антиоксидантный, антипролиферативный, гепатопротекторный, гипотензивный, противоотечный, противовоспалительный, противомаларийный
Изорамнетин	Антипролиферативный (индуцирует апоптоз), гепатопротекторный, противовоспалительный, кардиопротекторный, антикоагулянтный, анти-адипогенез, сосудозащитный
Аукубин	Нейропротекторный, нейротрофический, противовоспалительный, антибактериальный, ранозаживляющий
Агнузид	Противовоспалительный, эстрогенный
β -ситостерол	Фитоэстроген
Ориентин	Противовоспалительный, сосудозащитный, кардиопротекторный, анти-адипогенез, вазодилаторный
Изоориентин	Противовоспалительный, ранозаживляющий, антипролиферативный (индуцирует апоптоз), сосудозащитный, гепатопротекторный, обезболивающий
Изовитексин	Антиоксидантный
Хлорогеновая кислота	Антиоксидантный, гипотензивный, ноотропный, противовоспалительный
Апигенин	Антипролиферативный (индуцирует апоптоз), нефропротекторный, анксиолитический, седативный, активатор транспортера моноаминов, лиганд бензодиазепиновых, глутаматных и гамк рецепторов, нейротрофический
Иристорин	Антиоксидантный
Кемпферол	Антиоксидантный, противовоспалительный, противомикробный, антипролиферативный, противоаллергический, кардиопротекторный, нейропротекторный, противодиабетический, антиостеопоротический, успокаивающий, обезболивающий, эстрогенный
Сирингетин	Антиагрегантный, алгицидный, регулирует дифференцировку остеобластов и метаболизм ксенобиотиков
Рутин	Антиоксидантный, антибактериальный, антиагрегантный, противовоспалительный, улучшает кровообращение, увеличивает поглощение йодида щитовидной железой
Цинарин	Антиоксидантный, гепатопротекторный, антиатеросклеротический, нефропротекторный
Розмариновая кислота	Анксиолитический (ингибитор гамк-трансаминазы), ноотропный (ингибитор ацетилхолинэстеразы), противовоспалительный (ингибитор циклооксигеназы), противовирусный, антибактериальный
Лимоцитрин	Антиоксидантный
Кверцетлагетин	Противовоспалительный (метаболизм простагландинов), кардиопротекторный, антипролиферативный (ингибитор <i>rip1</i> -киназы), антибактериальный
Пендулетин	Антипролиферативный, противовоспалительный (ингибитор липоксигеназы)
Витеагнузины	Антибактериальный, противогрибковый, противовоспалительный
Агнукастозиды	Антибактериальный, противовоспалительный
Мусаенозидовая кислота	Противовоспалительный (липоксигеназа), антипротозойный, антипролиферативный
Мизодендрон	Антиоксидантный, антибактериальный, противовоспалительный, антипролиферативный
Витикостерон	Фитоэстроген

(пинен, сабинен, филандрен и др.). В «летучую» фракцию (т.н. «эфирные масла») экстрактов *Vitex Agnus-castus* также входят 1,8-цинеол, α -терпинил ацетат, (E)-кариофиллен, (E)- 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]. В табл. 3 суммирована информация о компонентах эфирных масел *V. Agnus-castus* и их известных фармакологических свойствах. 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 *Vitex Agnus-castus* (см. табл. 2, 3), эти вещества характеризуются, в первую очередь, противовоспалительным, антипролиферативным, антиоксидантным, противомикробным (в частности, противогрибковым), кардио- и вазопротектор-

ным действием (рис. 4). Ряд веществ также характеризуются антикоагулянтными и антиагрегантными, анксиолитическими, ранозаживляющими и антигиперпролактинемическими свойствами.

Противомикробные эффекты экстрактов витекса

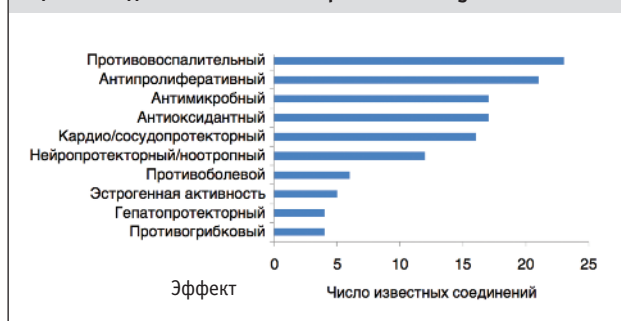
В период прекоцептуальной подготовки важное значение уделяется санации имеющихся очагов инфекции, в том числе хронической. Поэтому подготовка к зачатию и беременности включает, по необходимости, антибактериальную терапию. Стандартизированные экстракты витекса характеризуются антибактериальными свойствами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

Экстракты *Vitex Agnus-castus* и других представителей рода *Vitex* содержат значительное количество веществ с бактерицидными свойствами. Поэтому, экстракты витекса проявляют широкий спектр антимикробного действия (бактерицидное, антимико-

Таблица 3. Количественный состав эфирных масел *V. Agnus-castus* и фармакологические свойства основных компонентов. Приведены значения «хроматографической площади пика» (%) для каждого из соединений в экстрактах, полученных посредством гидродистилляции. Идентификация соединений осуществлялась путем сравнения масс-спектров, индексов хроматографического удержания и сравнением с хроматографическим стандартом.

Соединение	Экстракты			Фармакологические эффекты
	листьев	цветов	плодов	
α-Пинен	2,5	1,0	4,1	Бронхолитик
Сабинен	5,6	1,2	4,9	Антиоксидант
β-фелландрен	2,2	0,9	2,7	Антипролиферативный
Эвкалиптол	8,1	1,5	7,4	Бронхолитик
Терпин-4-ол	1,4	–	0,4	Сосудорасширяющее
α-Терпинил ацетат	4,1	2,0	4,9	Антиоксидант
α-Гурджунен	1,7	0,8	1,0	Антиоксидант
β-Кариофиллен	5,0	3,0	2,5	Ноотроп
(Е)-фарнезин	10	5,2	14,4	Антиоксидант
Бициклогермакрен	16	9,7	14,0	Нейропротектор
Спатуленол	0,3	1,4	1,1	Антиоксидант
Глобулол	0,7	1,1	0,6	Иммуномодулятор
Химахалол	–	1,6	–	Антиоксидант
Виридофлорол	1,9	–	1,2	Спазмолитик
α-Кадиол	0,7	–	1,8	Антиоксидант
β-Бисаболол	0,1	0,6	–	Антипролиферативный
Бицикловетивенол	2,0	6,4	4,3	Противовоспалительный
Эпи-лорин	1,7	5,2	–	Антиоксидант
Сандаракопимарадиен	0,2	4,1	–	Антипролиферативный
Скарлен	5,9	–	–	Противовоспалительный
Маноол	2,0	7,9	4,0	Антиоксидант

Рис. 4. Наиболее частые фармакологические свойства веществ, найденных в составе экстрактов *Vitex Agnus-castus*



бактериальное, фунгицидное, антипротозойное).

В частности, для лабдановых дитерпеноидов в составе экстрактов был установлен противотуберкулезный эффект [21]. Флавонолы листьев *Vitex Rotundifolia* 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, МИС: 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 *V. Agnus-castus* 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 (табл. 4) [15], которые, зачастую, устойчивы к большинству антибиотиков.

Противогрибковая активность эфирного масла листьев *V. Agnus-castus* (в количествах ~0,6 мкл/мл) наблюдалась для большинства штаммов таких микроорганизмов как *T. mentagrophytes*, *Microsporum Canis*, *Trichophyton Rubrum*, *M. gypseum*, *Epidermophyton floccosum* [14]. Применение противогрибковых антибиотиков в период прекоцепции и в первом триместре запрещено, так как данные фармакологические препараты приводят к тератогенезу.

Эстроген-модулирующие свойства экстрактов витекса

Экстракты *Vitex Agnus-castus* и других представителей *Vitex* характеризуются выраженной эстроген-модулирующей активностью. Это обусловлено как входжением в состав экстрактов фитоэстрогенов витекостерона [7], β-розатерола, β-ситостерола, β-даукостерола [6], так и эстрогено-подобными эффектами таких флавононов, как апигенин, витексин, пендулетин [24], а также кемпферола, ротундифурана и агнузида (см. табл. 2).

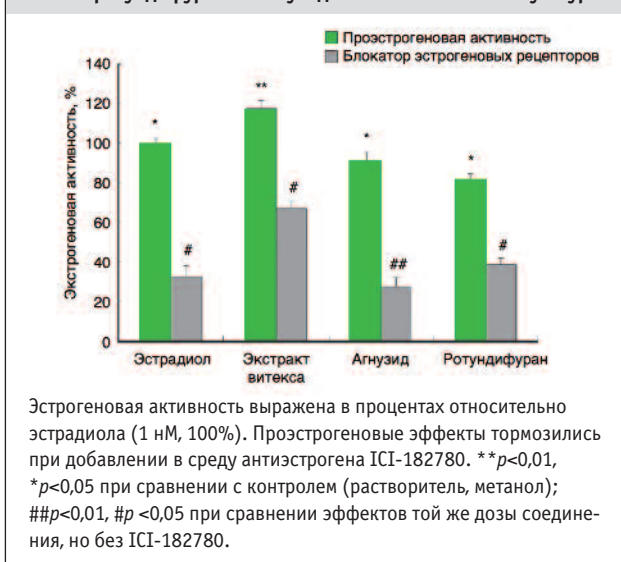
Эстрогенное действие экстракта *Vitex Agnus-castus* осуществляется посредством взаимодействий с рецепторами эстрогенов (ERα, ERβ). Разделение экстрактов на фракции показало, что с рецепторами взаимодействуют, в частности, флавоноиды апигенин [24], ориентин и иридоид *аукубин*. Эстрогенная активность 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

Микроорганизмы	1	1/2	1/4	Амоксициллин (25 мкг)	Хлорамфеникол (30 мкг)
<i>P.aeruginosa</i>	41,0±0,7	31,0±3,4	27,0±5,6	27,1±0,2	19,2±0,2
<i>S.aureus</i>	50,0±0,0	42,8±3,2	22,3±3,2	39,5±0,1	28,7±0,3
<i>B.subtilis</i>	11,0±0,7	8,5±0,7	–	23,0±0,1	16,8±0,1
<i>S.enteritidis</i>	9,0±0,0	–	–	16,1±0,3	14,6±0,6
<i>L.monocytogenes</i>	–	–	–	35,0±0,1	16,0±0,2

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)

Рис. 5. Эстрогеновая активность экстракта витекса и его компонентов ротундифурана и агнузида на клетках MCF-7 в культуре



экспрессии эстрогеновых и прогестеронового рецепторов. При обработке клеток в культуре ротундифураном и агнузидом в течение 24 ч уровни мРНК эстрогеновых рецепторов альфа и рецепторов прогестерона повышались. Воздействие на эстрогеновые рецепторы подтверждалось тем, что эффект существенно снижался при использовании специфического анти-эстрогенового ингибитора ICI-182780 (рис. 5) [26].

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

Предменструальный синдром (ПМС) представляет собой сложное сочетание различных симптомов, включая перепады настроения, тревоги, депрессии, болезненность груди, заметно влияющие на повседневную жизнь и работоспособность. Рандомизированные исследования показали, что эффективность экстрактов Vitex Agnus-castus достоверно выше плацебо. При этом применение экстрактов витекса также нормализует избыточную секрецию пролактина, длительность укороченной лютеальной фазы менструального цикла, поднимает уровни прогестерона и 17β-эстрадиола в середине

лютеальной фазы [28, 29], т.е. повышает репродуктивный потенциал. Соответствующие доказательные исследования и мировой опыт использования экстрактов витекса в клинической практике будут рассмотрены в отдельной статье.

Антигиперпролактиновый эффект экстрактов витекса

Отмеченная в клинических исследованиях эффективность экстрактов Vitex Agnus-castus 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 анти-гиперпролактинемических эффектов экстрактов витекса показал, что эти эффекты стимулируются компонентами флавоной фракции экстракта: флавоновая фракция 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. 6). Эти эффекты кастицина ассоциированы с ингибированием экспрессии гена рецептора ER и повышения экспрессии гена рецептора ERβ [32]. При этом кастицин как бы «программирует» клетки гипофиза на секрецию нормальных, а не повышенных уровней пролактина (рис. 7).

Антигиперпролактиновый эффект экстрактов витекса

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

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.

Рис. 6. Эффекты кастицина на клетки гипофиза животных с моделью гиперпролактинемии

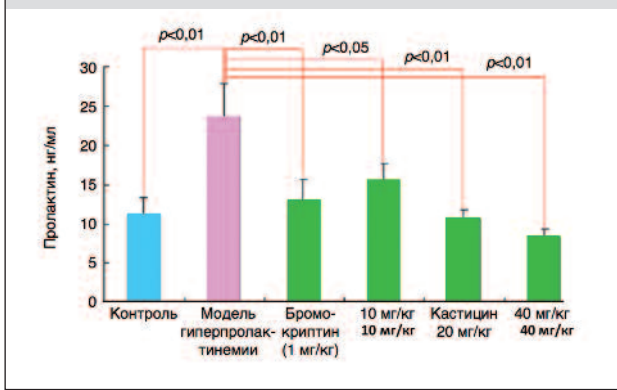
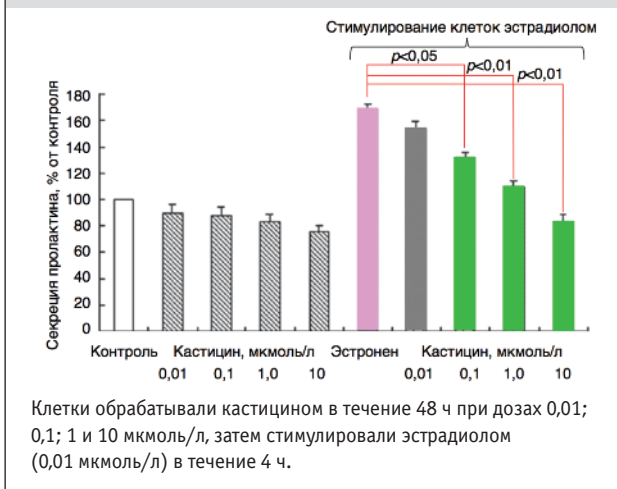


Рис. 7. Эффекты кастицина на секрецию пролактина при стимулировании клеток гипофиза эстрадиолом



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 *Vitex Agnus-castus* при высоких концентрациях (20–100 мг/мл) содержат кастицин, витексилактон, ротундифуран и дозозависимо вытесняют ингибиторы дофаминовых рецепторов типа D₂, D₃ и D₄ [38] (рис. 8).

Модуляцией дофаминовых рецепторов обусловлены, в частности, упомянутые ранее антигиперпролактинемические эффекты экстрактов витекса. В эксперименте внутрибрюшинные инъекции 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 противоположное действие экстрактов витекса связано с модуляцией активности опиоидных рецепторов. Модуляция опиоидных рецепторов, в частности, способ-

Рис. 8. Вытеснение антагониста рецепторов дофамина (спиперона) при различных концентрациях стандартизированного экстракта витекса

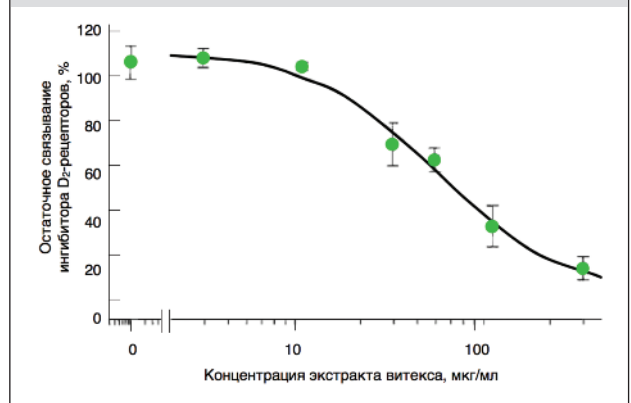
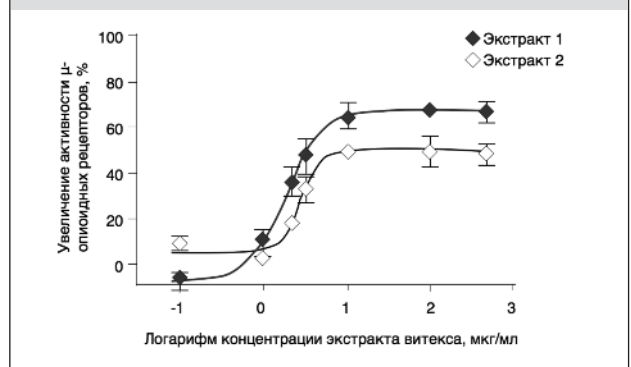


Рис. 9. Стимулирование активности μ-опиоидных рецепторов различными экспериментальными экстрактами витекса.

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



ствует эффективности экстрактов витекса в терапии ПМС [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 табл. 5.

Стандартизированные экстракты *Vitex Agnus-castus* активируют μ-опиоидные рецепторы. При концентрации экстракта 70 мкг/мл достигалась 50–60% от полной активности рецептора (рис. 9) [40].

Стандартизированные экстракты витекса активируют преимущественно μ- и δ-опиоидные рецепторы, что обеспечивает обезболивающий и антидепрессивный эффекты. В частности кастицин, который используется как маркер стандартизации экстрактов витекса, является селективным агонистом δ-опиоидных рецепторов [43] (рис. 10). 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].

Антиноцицептивный эффект экстрактов витекса связан также и с активацией опиоидных рецепторов флавонового гликозида витексина, также обладающего вазодилаторными, нейропротекторными и противовоспалительными свойствами [45]. Витексин вводили

Рис. 10. Активность δ -опиоидных рецепторов стимулируется кастицином.

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



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 (налуксон). 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 *Vitex Agnus-castus* 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].

Противовоспалительный эффект и иммуномодуляция

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

Большинство из перечисленных в табл. 1–3 компонентов экстрактов *Vitex Agnus-castus* 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 снижаются на фоне снижения уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5 и 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* – *V. Agnus-castus*, *V. negundo*, *V. trifolia*, *V. rotundifolia*. Например, был показан терапевтический эффект стандартизированного экстракта семян *Vitex Ne-*

Рис. 11. Эффекты экстракта витекса на гистопатологические изменения в модели артрита. Окраска H&E, увеличение $\times 50$.

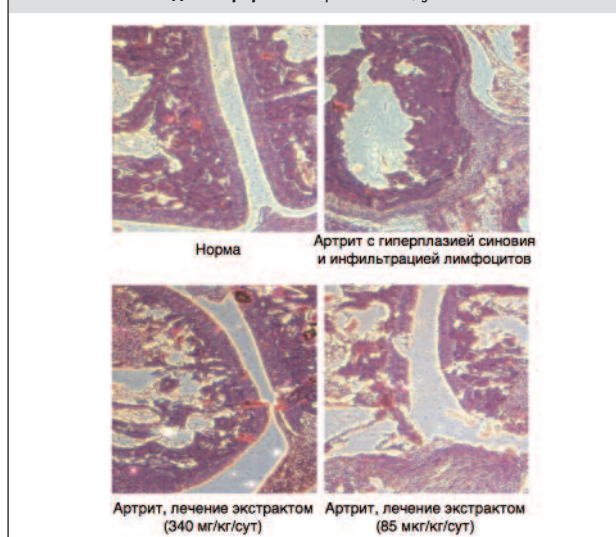
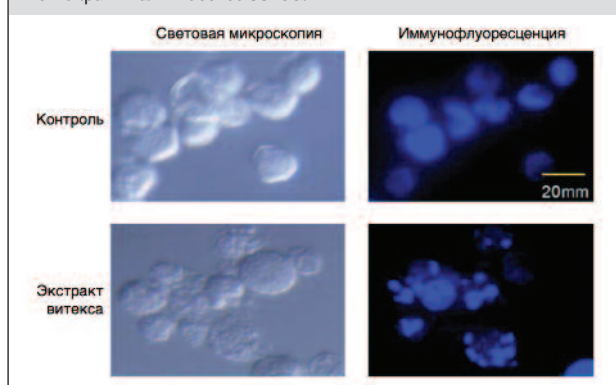


Рис. 12. Морфологические изменения в ядрах онкотрансформированных клеток линии КАТО-III под воздействием экстракта витекса.

Клетки инкубировали со 100 мкг/мл экстракта в течение 48 ч, затем окрашивали Hoechst-33258.



gundo 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 (рис. 11) на фоне снижения провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 и повышения уровней противовоспалительного ИЛ-10. Отмечено достоверное снижение активности ЦОГ-2 и 5-липоксигеназы – основных ферментов метаболизма простагландинов [52].

Среди компонентов экстрактов *Vitex Agnus-castus*, артеметин, пендулетин и кастицин непосредственно модулируют метаболизм простагландинов (ингибируют 5-липоксигеназы) [53]. Кастицин также ингибирует хемотаксис нейтрофилов [54]. На метаболизм простагландинов также воздействуют розмариновая кислота (ингибитор циклооксигеназы), мусаенозидовая кислота и кверцетегетин (см. табл. 2).

Антипролиферативный и другие противоопухолевые эффекты экстрактов витекса

Дополнительным преимуществом стандартизированных экстрактов витекса являются противоопухолевые эффекты. Более 20 из перечисленных в табл. 1, 2 и 3 компонентов экстрактов витекса обла-

дают 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 *Vitex Agnus-castus* для клеток рака молочной железы, карциномы желудка (КАТО-III), рака ободочной кишки (COLO 201), рака легкого (Lu-134-АН), промиелолейкоза HL-60 [55], клеток гиперплазии предстательной железы и рака простаты (ВРН-1, LNCaP, РС-3) [56] и др. Цитотоксическую активность экстрактов витекса связывают с индукцией апоптоза раковых клеток за счет увеличения внутриклеточного окисления [57].

В частности, экстракт плодов *Vitex Agnus-castus* дозозависимо индуцирует апоптоз карциномы желудка человека (клеточная линия КАТО-III) через регуляцию внутриклеточного окислительного стресса. При этом фрагментация ДНК при активации процессов апоптоза сопровождается подавлением избыточной активности Мп-супероксиддисмутазы и каталазы, активации каспаз 3, 8, и 9 [58] (рис. 12).

Противоопухолевые свойства проявляют такие характерные для экстрактов витекса соединения, как кастицин, витексины, витестрифолины. 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 циклин-киназу 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 В [62]. *Витексин-6* индуцирует аутофагию и апоптоз раковых клеток путем дозозависимой активации Jун-киназы [63]. *Витестрифолин D* индуцирует НАДФ (Н):хинон оксидоредуктазу-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.

Заключение

Традиционно прегравидарная подготовка женщины включает санацию очагов хронической инфекции (включая ЗППП) и назначение фолиевой кислоты. Использование стандартизированных фитоэкстрактов является относительно новым и перспективным направлением прегравидарной подготовки.

Стандартизированные экстракты *Vitex Agnus-castus* используются для облегчения симптомов предменструального синдрома, циклической масталгии, гиперпролактинемии, синдрома поликистозных яичников и 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 анти-

агрегантными, анксиолитическими, ранозаживляющими и антигиперпролактинемическими свойствами. Результаты экспериментальных и клинических исследований стандартизированных экстрактов витекса будут рассмотрены в последующих работах.

Для прегравидарной подготовки женщин с гиперпролактинемией в России зарегистрирован витаминно-минеральный комплекс Прегнотон, обогащенный стандартизированным экстрактом витекса. Препарат выпускается в форме порошка для приготовления напитка. Наряду с экстрактом витекса (40 мг), в состав препарата входят: фолиевая кислота (600 мкг), йод (150 мкг), цинк (12 мг), витамин С (90 мг), витамин Е (15 мг), селен (55 мкг), витамин В₂ (1 мг), витамин В₆ (2 мг), магний (80 мг) и L-аргинин (915 мг). Компоненты Прегнотона способствуют снижению риска пороков развития и патологии беременности в ранних сроках, обеспечивают профилактику внутриутробной инфекции, позволяют нормализовать менструальный цикл, улучшают состояние эмоциональной сферы.

Литература

1. *Vitex agnus-castus*. Monograph. Altern Med Rev. 2009;14 (1): 67–71.
2. Tandon S., Mittal A.K., Pant A.K. Insect growth regulatory activity of *Vitex trifolia* and *Vitex agnus-castus* essential oils against *Spilosoma obliqua*. Fitoterapia. 2008;79 (4): 283–6.
3. Sharon R., Soroker V., Wesley S.D. et al. *Vitex agnus-castus* is a preferred host plant for *Hyalesthes obsoletus*. J Chem Ecol. 2005; 31 (5): 1051–1063.
4. Rani A., Sharma A. The genus *Vitex*: A review. Pharmacogn Rev. 2013; 7 (14): 188–98.
5. 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. 2014; 28 (1): 67–9.
6. Liu Q.Y., Chen Y.S., Wang F. et al. Chemical of *Vitex trifolia*. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2014; 39 (11): 2024–2028.
7. Sena Filho J.G., Düringer J., Maia G.L. et al. Ecdysteroids from *Vitex* species: distribution and compilation of their ¹³C-NMR spectral data. Chem Biodivers. 2008; 5 (5): 707–13.
8. Hogner C., Sturm S., Seger C., Stuppner H. Development and validation of a rapid ultra-high performance liquid chromatography diode array detector method for *Vitex agnus-castus*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2013; 927: 181–90.
9. Mari A., Montoro P., D'Urso G. et al. Metabolic profiling of *Vitex agnus-castus* leaves, fruits and sprouts: Analysis by LC/ESI/(QQ)MS and (HR) LC/ESI/(Orbitrap)/MS J Pharm Biomed Anal. 2014; 102C: 215–221. Dec; 31(12):1564–8.
10. Kuruzum-Uz A., Stroch K., Demirezer L.O., Zeeck A. Glucosides from *Vitex agnus-castus*. Phytochemistry. 2003; 63 (8): 959–964.
11. Ono M., Yamasaki T., Konoshita M. et al. Five new diterpenoids, vitagnusins A–E, from the fruit of *Vitex agnus-castus*. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2008; 56 (11): 1621–1624.
12. Hirobe C., Qiao Z.S., Takeya K., Itokawa H. Cytotoxic flavonoids from *Vitex agnus-castus*. Phytochemistry. 1997; 46 (3): 521–524.
13. Li S., Qiu S., Yao P. et al. Compounds from the Fruits of the Popular European Medicinal Plant *Vitex agnus-castus* in Chemoprevention via NADP(H):Quinone Oxidoreductase Type 1 Induction. Evid Based Complement Alternat Med. 2013; 2013: 432829.
14. Marongiu B., Piras A., Porcedda S. et al. Extraction, separation and isolation of volatiles from *Vitex agnus-castus* L. (Verbenaceae) wild species of Sardinia, Italy, by supercritical CO₂. Nat Prod Res. 2010; 24 (6): 569–79.
15. Ghannadi A., Bagherinejad M., Abedi D. et al. Antibacterial activity and composition of essential oils from *Pelargonium graveolens* L'Her and *Vitex agnus-castus* L. Iran J Microbiol. 2012; 4 (4): 171–176.
16. Sorensen J.M., Katsiotis S.T. Parameters influencing the yield and composition of the essential oil from Cretan *Vitex agnus-castus* fruits. Planta Med. 2000; 66 (3): 245–250.
17. Pan J.G., Xu Z.L., Fan J.F. GC-MS analysis of essential oils from fo-

- ur Vitex species. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 1989; 14 (6): 357–9, 383.
18. Wollenweber E., Mann K. Flavonols from Fruits of *Vitex agnus-castus*. *Planta Med.* 1983; 48 (2): 126–127.
 19. Sirait M., Rimpler H., Haensel R. Flavonoids from *Vitex agnus castus* L. *Experientia.* 1962; 18: 72.
 20. Li M.M., Su X.Q., Sun J. et al. Anti-inflammatory Ursane- and Oleane-Type Triterpenoids from *Vitex negundo* var. *cannabifolia*. *J Nat Prod.* 2014; 77 (10): 2248–54.
 21. Tiwari N., Thakur J., Saikia D., Gupta M.M. Antitubercular diterpenoids from *Vitex trifolia*. *Phytomedicine.* 2013; 20 (7): 605–10.
 22. Rudrapaul P., Sarma I.S., Das N. et al. New flavanol methyl ether from the leaves of *Vitex peduncularis* exhibits potential inhibitory activity against *Leishmania donovani* through activation of iNOS expression. *Eur J Med Chem.* 2014; 87C: 328–335.
 23. Kamruzzaman M., Bari S.M., Faruque S.M. In vitro and in vivo bactericidal activity of *Vitex negundo* leaf extract against diverse multidrug resistant enteric bacterial pathogens. *Asian Pac J Trop Med.* 2013; 6 (5): 352–9.
 24. Jarry H., Spengler B., Porzel A. et al. Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of *Vitex agnus-castus* and isolated flavones. *Planta Med.* 2003; 69 (10): 945–947.
 25. 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.* 2008; 22 (6): 537–46.
 26. Hu Y., Hou T.T., Zhang Q.Y. et al. Evaluation of the estrogenic activity of the constituents in the fruits of *Vitex rotundifolia* L. for the potential treatment of premenstrual syndrome. *J Pharm Pharmacol.* 2007; 59 (9): 1307–1312.
 27. Liu J., Burdette J.E., Xu H., Gu C. et al. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem.* 2001; 49 (5): 2472–2479.
 28. 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.* 2013; 79 (7): 562–75.
 29. Blumenthal M. *The ABC Clinical Guide to Herbs.* New York, NY: Thieme; 2003:61–72.
 30. Carmichael A.R. Can *Vitex Agnus Castus* be Used for the Treatment of Mastalgia? What is the Current Evidence? *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008; 5 (3): 247–50.
 31. Hu Y., Xin H.L., Zhang Q.Y. et al. Anti-nociceptive and anti-hyperprolactinemia activities of *Fructus Viticis* and its effective fractions and chemical constituents. *Phytomedicine.* 2007; 14 (10): 668–74 Epub 2007 Ma.
 32. Ye Q., Zhang Q.Y., Zheng C.J. et al. Casticin, a flavonoid isolated from *Vitex rotundifolia*, inhibits prolactin release in vivo and *in vitro*. *Acta Pharmacol Sin.* 2010.
 33. Azarnia M., Ejtmaei-Mehr S., Shakoar A., Ansari A. Effects of *Vitex agnus-castus* on mice fetus Development. *Acta Med Iran.* 2007; 45: 264–70.
 34. 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.* 2014; 39 (4): 707–18.
 35. Shen W., Qi R., Zhang J. et al. Chlorogenic acid inhibits LPS-induced microglial activation and improves survival of dopaminergic neurons. *Brain Res Bull.* 2012; 88 (5): 487–94.
 36. 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.* 2008; 448 (2): 175–9.
 37. Wang J., Xu H., Jiang H. et al. Neurorescue effect of rosmarinic acid on 6-hydroxydopamine-lesioned nigral dopamine neurons in rat model of Parkinson's disease. *J Mol Neurosci.* 2012; 47 (1): 113–9.
 38. Meier B., Berger D., Hoberg E. et al. Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts *in vitro*. *Phytomedicine.* 2000; 7 (5): 373–381.
 39. 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.* 2007; 10 (14): 2300–2307.
 40. 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.* 2006; 106 (2): 216–21 Epub 2006 Ja.
 41. Dhawan B.N., Cesselin F., Raghuraj R. et al. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev.* 1996; 48 (4): 567–592.
 42. Janecka A., Fichna J., Janecki T. Opioid receptors and their ligands. *Curr Top Med Chem.* 2004; 4 (1): 1–17.
 43. Webster D.E., He Y., Chen S.N. et al. Opioidergic mechanisms underlying the actions of *Vitex agnus-castus* L. *Biochem Pharmacol.* 2011; 81 (1): 170–7.
 44. Katzung B. *Basic & clinical pharmacology.* 10th edition. McGraw-Hill Medical. 2007; 489–490:1200: ISBN 0071604057.
 45. Demir Ozkay U., Can O.D. Anti-nociceptive effect of vitexin mediated by the opioid system in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013; 109: 23–30.
 46. Chen S.N., Friesen J.B., Webster D. et al. Phytoconstituents from *Vitex agnus-castus* fruits. *Fitoterapia.* 2011; 82 (4): 528–33.
 47. Katsuyama S., Mizoguchi H., Kuwahata H. et al. Involvement of peripheral cannabinoid and opioid receptors in beta-caryophyllene-induced antinociception. *Eur J Pain.* 2013; 17 (5): 664–75.48. Макарова М.Н., Макаров В.Г. Молекулярная биология флавоноидов. СПб.: Лема, 2010; 438.
 49. Sohn S.H., Ko E., Oh B.G. et al. Inhibition effects of *Vitex rotundifolia* on inflammatory gene expression in A549 human epithelial cells. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103 (2): 152–9.
 50. Bae H., Kim Y., Lee E. et al. *Vitex rotundifolia* L. prevented airway eosinophilic inflammation and airway remodeling in an ovalbumin-induced asthma mouse model. *Int Immunol.* 2013; 25 (3): 197–205.
 51. Chattopadhyay P., Hazarika S., Dhiman S. et al. *Vitex negundo* inhibits cyclooxygenase-2 inflammatory cytokine-mediated inflammation on carrageenan-induced rat hind paw edema. *Pharmacognosy Res.* 2012; 4 (3): 134–7.
 52. Zheng C.J., Zhao X.X., Ai H.W. et al. Therapeutic effects of standardized *Vitex negundo* seeds extract on complete Freund's adjuvant induced arthritis in rats. *Phytomedicine.* 2014; 21 (6): 838–46.
 53. Choudhary M.I., Jalil S., Nawaz S.A. et al. Antiinflammatory and lipoxygenase inhibitory compounds from *Vitex agnus-castus*. *Phytother Res.* 2009; 23 (9): 1336–9.
 54. Mesaik M.A., Murad S., Khan K.M. et al. Isolation and immunomodulatory properties of a flavonoid, casticin from *Vitex agnus-castus*. *Phytother Res.* 2009; 23 (11): 1516–20.
 55. 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. *Int J Oncol.* 2014; 45 (2): 843–52.
 56. Weisskopf M., Schaffner W., Jundt G. et al. A *Vitex agnus-castus* extract inhibits cell growth and induces apoptosis in prostate epithelial cell lines. *Planta Med.* 2005; 71 (10): 910–916.
 57. 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.* 2003; 26 (1): 10–18.
 58. 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.* 2005; 37 (7): 1496–1510.
 59. 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.* 2013; 43 (6): 1976–84.
 60. 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.* 2014; 8 (5): 1494–1500 Epub 2014.
 61. Haidara K., Zamir L., Shi Q.W., Batist G. The flavonoid Casticin has multiple mechanisms of tumor cytotoxicity action. *Cancer Lett.* 2006; 242 (2): 180–90 Epub 2006 Ja.
 62. Wang J., Zheng X., Zeng G. et al. Purified vitexin compound 1 inhibits growth and angiogenesis through activation of FOXO3a by inactivation of Akt in hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Med.* 2014; 33 (2): 441–8.
 63. 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.* 2013; 24 (9): 928–36.
 64. Long X., Fan M., Bigsby R.M., Nephew K.P. Apigenin inhibits anti-estrogen-resistant breast cancer cell growth through estrogen receptor-alpha-dependent and estrogen receptor-alpha-independent mechanisms. *Mol Cancer Ther.* 2008; 7 (7): 2096–108.