

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-107-111



Молекулярные эффекты препарата Мастодинон: реалии и перспективы для профилактики рака

И.В. Высоцкая, Е.А. Ким, В.Ю. Кирсанов, С.Б. Поликарпова, В.Е. Пономарев*ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2***Контакты:** Ирина Викторовна Высоцкая vyotskaya.irina@mail.ru

В статье приводятся обновленные данные, касающиеся молекулярных механизмов влияния хорошо известного в клинической практике лекарственного препарата «Мастодинон». Освещаются работы, свидетельствующие о значительном влиянии соединений, входящих в его состав, на клеточные линии ряда злокачественных новообразований: рака молочной железы, гепатоцеллюлярной карциномы, лейкемии и др. Полученные данные являются чрезвычайно привлекательными в перспективе использования препарата в качестве профилактического агента.

Ключевые слова: профилактика рака, ангиогенез, апоптоз, молекулярные эффекты, Витекс священный, прутняк, кастицин, Мастодинон

Для цитирования: Высоцкая И.В., Ким Е.А., Кирсанов В.Ю. и др. Молекулярные эффекты препарата Мастодинон: реалии и перспективы для профилактики рака. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):107–11. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-107-111

Molecular effects of Mastodynon: realities and prospects for cancer prevention

I.V. Vysotskaya, E.A. Kim, V.Yu. Kirsanov, S.B. Polikarpova, V.E. Ponomarev*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia***Contacts:** Irina Viktorovna Vysotskaya vyotskaya.irina@mail.ru

The article presents updated data concerning the molecular mechanisms of influence of the well-known in clinical practice drug Mastodynon. The paper provides evidence of a significant effect of the compounds containing in its composition on the cell lines of a number of malignant neoplasms: breast cancer, hepatocellular carcinoma, leukemia and others. The data obtained are extremely attractive in the perspective of using the drug as a preventive agent.

Keywords: cancer prevention, angiogenesis, apoptosis, molecular effects, *Vitex agnus-castus*, chasteberry, casticin, Mastodynon

For citation: Vysotskaya I.V., Kim E.A., Kirsanov V.Yu. et al. Molecular effects of Mastodynon: realities and prospects for cancer prevention. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18(3):107–11. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-107-111

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире в 2020 г. рак молочной железы (РМЖ) был диагностирован у 2,3 млн женщин, при этом количество смертей составило 685 тыс. случаев. На конец 2020 г. в живых оставались 7,8 млн женщин, у которых за последние 5 лет был диагностирован РМЖ, а это означает, что данный вид рака является самым распространенным в мире. Число утраченных лет здоровой жизни женщин с данным диагнозом в мире превышает аналогичный показатель в отношении любого другого вида рака в женской популяции [1].

Существует достаточное количество фактов, чтобы проблема РМЖ оставалась актуальной по сей день. Вот несколько из них:

1. РМЖ встречается во всех странах мира у женщин любого возраста после достижения ими половой зрелости, однако в более старшем возрасте уровень заболеваемости возрастает.
2. Показатели смертности от РМЖ в период 1930–1970 гг. практически не изменялись.
3. Увеличение выживаемости началось в 1980-е годы в странах, где имелись программы раннего выявления

в сочетании с различными методами лечения в целях искоренения инвазивной болезни.

4. Стандартизированная по возрасту смертность от РМЖ за период 1980–2020 гг. в странах с высоким уровнем дохода сократилась на 40 %.
5. Страны, которые преуспели в сокращении смертности от РМЖ, смогли добиться ежегодного снижения данного показателя на 2–4 %.
6. Если бы во всем мире ежегодно происходило сокращение смертности на 2,5 %, в период между 2020 и 2040 г. удалось бы избежать 2,5 млн случаев смерти от рака данной локализации [1].

И еще один интересный факт: даже если бы все потенциально поддающиеся изменению факторы риска можно было контролировать, это уменьшило бы риск развития РМЖ не более чем на 30 %.

Учитывая вышеперечисленное, закономерными представляются не только изучение новых мишеней противоопухолевого лечения и создание высокоэффективных препаратов направленного действия, и совершенствование методов ранней диагностики, но и поиск возможностей как можно более разнонаправленной первичной профилактики.

Сразу следует оговориться, что до настоящего времени это нерешенный вопрос. Существующие подходы химиопрофилактики, а также профилактической хирургии носят далеко не популяционный характер.

Пациентки с предопухолевыми заболеваниями — чрезвычайно перспективная в этом отношении когорта. В ряде фундаментальных исследований была продемонстрирована общность факторов риска развития диффузной дисгормональной дисплазии молочной железы (ДДМЖ) и РМЖ. Более того, само заболевание с активным пролиферативным потенциалом эпителиального компонента — значимый фактор риска развития последующей неоплазии.

Изучение молекулярных изменений при диффузной предопухолевой патологии также продемонстрировало их инициальную общность с изменениями при РМЖ. Черда отечественных и зарубежных молекулярно-биологических исследований I и II декад нашего столетия наглядно продемонстрировала ряд фундаментальных закономерностей.

Сейчас хорошо известно, что при ДДМЖ отмечается дефект ферментов системы детоксикации, CYP 1A1 и GSTP1, кодируемых одноименными генами, который влечет за собой сниженную инактивацию токсических метаболитов, итогом чего является оксидативный стресс. Накопление мутации во 2-м и 11-м экзонах гена *p53* ассоциировано с 5,7-кратным повышением риска развития РМЖ в группе женщин с предопухолевой патологией [2, 3].

Активность ароматазы, стероидсульфотазы и 17 β -гидростероиддегидрогеназы 1 при предопухолевой патологии выше, чем в норме, а активность эстрогенсуль-

фотрансферазы при доброкачественных заболеваниях ниже, чем в норме. Данные закономерности не зависят от гистологии доброкачественного процесса. И, наконец, уровни рецепторов к эстрогенам и прогестерону выше при предопухолевой патологии, чем в норме, особенно при пролиферативных вариантах [2, 3].

В связи с этим в последние годы появилось множество рекомендаций, касающихся медикаментозной коррекции изменений, характерных, прежде всего, для пролиферативной формы мастопатии. Спектр препаратов достаточно широк, и у каждого практикующего специалиста есть свои «любимые» подходы в лечебном алгоритме.

Тем не менее одним из самых изученных растений, используемых в лечении различных гинекологических патологий и изменений в молочных железах, является Витекс священный (*Vitex agnus-castus*), или прутняк. Небольшой экскурс в историю: со времен Гиппократов это растение применялось при различных гинекологических заболеваниях. В XX веке немецкий ученый Герхард Мадаус стал первым, кто в 1938 г. с успехом начал применять *Vitex agnus-castus* [4].

Экстракт плодов Витекса священного остается актуальным и по сей день, он входит в состав ряда лекарственных препаратов, в том числе препарата «Мастодинон®» («Бионорика СЕ», Германия).

Клинические исследования эффективности и вариантов использования Мастодиона насчитывают не одно десятилетие. Практически во всех работах, как отечественных, так и зарубежных авторов, отмечается высокая эффективность препарата при ДДМЖ как в монотерапии, так и в различном комбинированном лечении.

В 2016 г. были представлены обновленные рекомендации Национальной ассоциации по лечению предменструального синдрома Великобритании, где уровень доказательности для препаратов на основе экстракта плодов Витекса отнесен к уровню В [5].

В рекомендациях Российского общества онкомаммологов (РООМ) основные варианты применения препаратов на основе Витекса связаны с коррекцией гиперпролактинемии, также рекомендовано использование их в комбинации с пероральными контрацептивами для купирования масталгии в первые месяцы приема комбинированных оральных контрацептивов [6, 7].

Диффузная ДДМЖ, а также циклическая масталгия — клинические ситуации, при которых препараты Витекса священного составляют основу лечебного алгоритма на основании клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ [8].

Тем не менее не зря существует поговорка: «Новое — это хорошо забытое старое». Последующие исследования соединений, содержащихся в стандартизованных экстрактах Витекса, продемонстрировали чрезвычайно интересные результаты [9–12]. Интерес авторов был

связан с кастицином — флавоноидом, экстрагированным из Витекса. Кастицин обладает широким спектром терапевтических свойств, включая обезболивающее, противовоспалительное, антиангиогенное, противоастматическое и противоопухолевое. Последнему была посвящена череда работ, проведенных на клеточных линиях ряда злокачественных опухолей. Молекулярные влияния кастицина изучались на клетках РМЖ, мочевого пузыря, полости рта, легких, гепатоцеллюлярной карциномы и лейкемии.

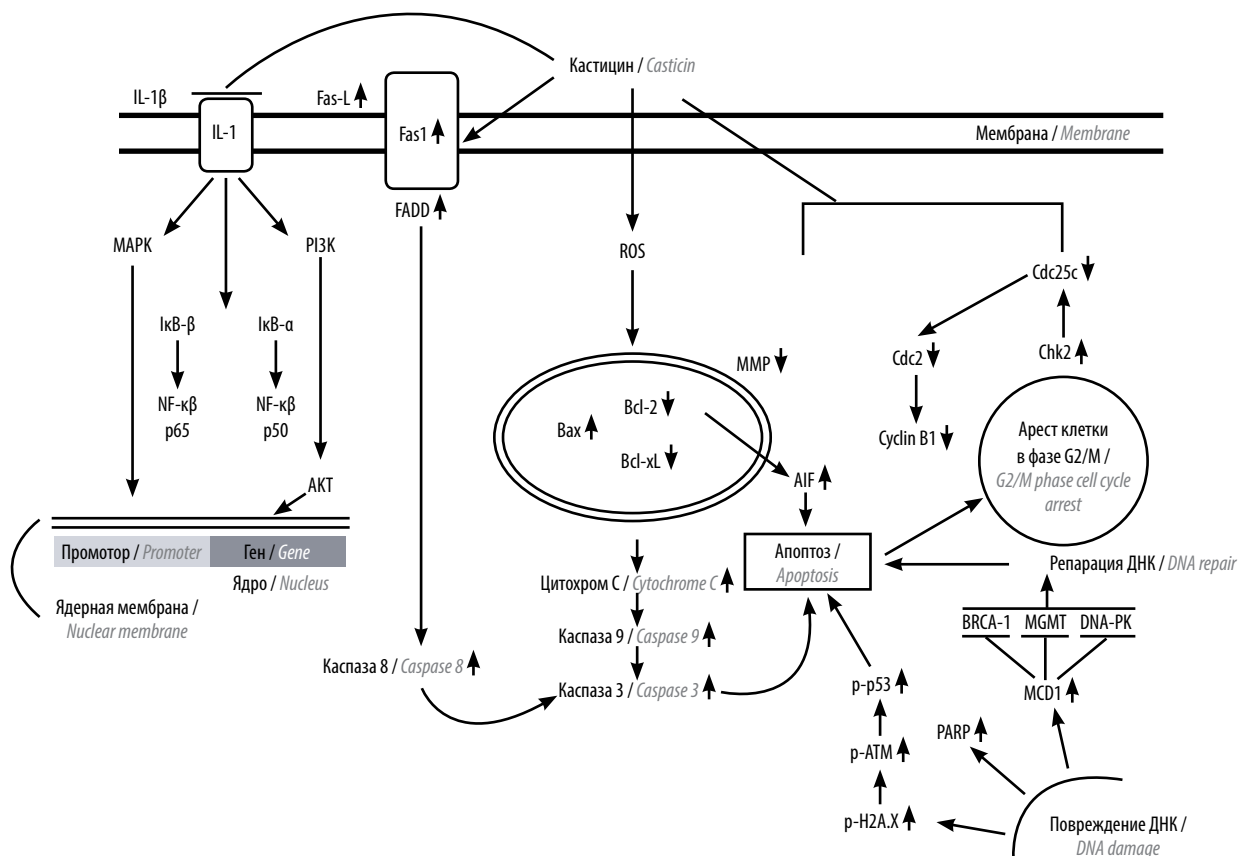
Кастицин значительно ингибировал рост клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека (PLC/PRF/5 и Hep G2) дозозависимым образом, увеличивая долю популяции суб-G1 в клетках гепатоцеллюлярной карциномы в зависимости от концентрации. Эффективность кастицина для клеток PLC/PRF/5 была выше, чем у 5-фторурацила (26,8 % $\pm$ 4,8 % против 17,4 % $\pm$ 5,1 %). Помимо этого, он увеличивал уровни фрагментации гистона/ДНК и уровни активных каспаз 3, 8 и 9 также в зависимости от концентрации. В клетках гепатоцеллюлярной карциномы, обработанных кастицином в течение 24 ч, уровень белка DR5 был увеличен [9, 10]. Данный белок является членом суперсемейства TNF-рецепторов и содержит домен внутриклеточной смерти, т.е. обладает способностью запускать апоптоз.

Еще один интересный факт: пролиферация лейкозных клеток, включая K562, Kasumi-1 и HL-60, ингибируется кастицином в зависимости от времени и дозы [11]. Влияние соединения приводит к значительному накоплению количества клеток в фазе клеточного цикла G2/M, притом что их доля увеличивается со временем воздействия, достигает своего максимума (75,3 %) через 12 ч и снижается до 27 % через 48 ч [12].

При добавлении кастицина отмечена индукция апоптоза, о чем свидетельствует увеличение доли AV-положительных PI-отрицательных клеток, а также расщепление PARP и каспазы 3. Кроме того, анализ фрагментации ДНК показал типичную апоптотическую лестницу в обработанных кастицином клетках K562, а также «митотическую катастрофу» и снижение уровня полимерного тубулина. Таким образом, сигнальный путь PI3K/AKT был активирован [10].

Следует отметить, что при разной степени дифференцировки клеточной линии влияние кастицина разнится. Так, линии с менее дифференцированным фенотипом были более восприимчивы к кастицину, чем дифференцированные.

В сумме эти результаты показали, что кастицин индуцирует гибель лейкозных клеток через апоптоз и «митотическую катастрофу» и может усиливать эффект



Молекулярные механизмы влияния кастицина [14]
Molecular mechanisms of the effect of casticin [14]

ингибитора PI3K/AKT, т.е. может быть многообещающим терапевтическим агентом против лейкемии [11, 13].

В вышедшей в 2020 г. работе «Обзор потенциальных противоопухолевых эффектов кастицина» S. Ramchandani и соавт. подытожили сведения о молекулярных механизмах влияния кастицина [14] (см. рисунок). Авторы продемонстрировали, что соединение ингибирует инвазию, миграцию и пролиферацию и индуцирует апоптоз (кастицин-индуцированный, ROS-опосредованный и митохондриально-зависимый), а также арест клеточного цикла (фазы G0/G1, G2/M) через сигнальные пути PI3K/AKT, NF-κB, белок STAT3 и факторы транскрипции FOXO3a/FoxM1. Все это вместе взятое наводит на мысль о присутствии некоторой химиопрофилактической составляющей, характерной для кастицина [14, 15].

Еще одно исследование, опубликованное в 2021 г. I. Bischoff-Kont и соавт., продемонстрировало несколько интересных молекулярных влияний экстракта плодов Витекса священного BNO 1095* с точки зрения противоопухолевой активности [16]. Исследование проводилось *in vitro* на культуре клеток эндотелия сосудов, которые обрабатывали экстрактом Витекса в различных концентрациях (1, 3, 10, 30 и 100 мкг/мл). В качестве контроля использовали клетки эндотелия, обработанные 0,1 % раствором диметилсульфоксида. Далее оценивали способность BNO 1095 влиять на функции эндотелиальных клеток, связанные с ангиогенезом: миграцию, пролиферацию с последующим явлением прорастания и, наконец, созревания сосудов. В результате были получены следующие данные:

1. BNO 1095 в концентрации 100 мкг/мл ослаблял направленную и ненаправленную миграцию эндотелиальных клеток на 40 и 75 % соответственно.
2. BNO 1095 в нарастающей концентрации, в отличие от диметилсульфоксида, ингибировал пролиферацию эндотелиальных клеток и образование трубчатых капиллярноподобных структур в матриксе.
3. BNO 1095 начиная с концентрации 3 мкг/мл уменьшал прорастание эндотелиальных клеток из сфероидов, предварительно обработанных фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), а в концентрации 100 мкг/мл приводил к полной блокаде VEGF-активированного формирования отростков.

Список сокращений:

CYP 1A1 — белок из суперсемейства ферментов цитохрома P450

GSTP1 — фермент, глутатион-S-трансфераза P1

PLC/PRF/5 — клеточная линия гепатоцеллюлярной карциномы человека, продуцирующая поверхностный антиген гепатита В (HBsAg)

Нер G2 — клеточная линия гепатоцеллюлярной карциномы человека

На основании полученных данных авторы сделали вывод о наличии у соединения антиангиогенной активности, что делает его чрезвычайно привлекательным с точки зрения профилактического использования у пациентов с высоким риском развития новообразований или при хронических воспалительных заболеваниях, которые характеризуются непрерывным ангиогенезом.

Проблема РМЖ не теряет своей актуальности в большинстве стран мирового сообщества. Несмотря на успехи фундаментальных исследований, нашедших свое выражение в совершенствовании лечебной тактики и увеличении числа излеченных пациенток, заболеваемость раком данной локализации продолжает оставаться высокой, поэтому одним из перспективных направлений поиска контроля над ним могла бы стать первичная профилактика. Ставшие стандартными в ряде стран подходы к химиопрофилактике (использование антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы) и превентивная хирургия (профилактическая мастэктомия), безусловно, вселяют некий оптимизм, но не могут считаться популяционными. С другой стороны, когорты пациенток с ДДМЖ многочисленна и разнообразна, а существующие данные достоверно демонстрируют общность молекулярно-биологических изменений, связывающих данное заболевание и неопластический процесс.

В контексте данного утверждения в последнее время появились работы, оценивающие возможности хорошо известных препаратов, широко применяемых для коррекции различных вариантов дисгормональной дисплазии молочных желез, одним из которых является Мастодинон.

Полученные данные по противоопухолевым эффектам кастицина и экстракта плодов Витекса священного вселяют определенный оптимизм. Соединения, входящие в состав препарата Мастодинон, способны индуцировать апоптоз, ингибировать инвазию, пролиферацию и ангиогенез, т.е. оказывать влияние на все ключевые процессы канцерогенеза. Перспективность полученных данных открывает новые возможности для дальнейших исследований в поисках противоопухолевых свойств растительных препаратов с целью профилактики РМЖ.

Белок DR5 — белок «Рецептор смерти» (death receptor)

Рецепторы TNF — рецепторы фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor)

Клетки K562 — клеточная линия хронического миелоидного лейкоза человека

Kasumi-1 — клеточная линия острого миелоидного лейкоза человека

HL-60 — клеточная линия лейкоза человека

Фазы клеточного цикла G0/G1 — фаза покоя/первая фаза роста

*Экстракт BNO 1095 входит в состав препарата компании «Бионорика».

Фазы клеточного цикла G2/M – вторая фаза роста/митоз
AV-положительные клетки – клетки, обработанные аннексином V (Annexin V-FITC), используются для выявления апоптоза

PI-отрицательные клетки – клетки, обработанные йодидом пропидия (propidium iodide), используются для выявления некроза

PARP – поли (АДФ-рибоза) – полимеразы, фермент, катализирующий образование линейных и/или разветвленных цепей поли (АДФ-рибозы)

Сигнальный путь PI3K/AKT – внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы AKT и mTOR; отвечает за уход от апоптоза, рост, пролиферацию клеток, метаболизм

ROS-опосредованный – опосредованный активными формами кислорода (reactive oxygen species, ROS)

Сигнальный путь NF-κB – внутриклеточный путь, центральным компонентом которого является транскрипционный фактор NF-κB (nuclear factor κB)

STAT3 – сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT (signal transducers and transcription activators)

Факторы транскрипции FOXO3a/FoxM1 – факторы, играющие антагонистическую роль в реакции на рак и повреждение ДНК

FOXO3a – супрессор опухолей

FOXM1 – онкоген

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Глобальный сайт Всемирной организации здравоохранения. Доступно по: <https://www.who.int/ru>
Global website of the World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/en>
2. Sasaki Y., Takagi K., Akashira J.-I. et al. Immunolocalisation of estrogen-producing and metabolizing enzymes in benign breast disease: comparison with normal breast and breast carcinoma. JCA 2010;101(10):2286–92. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01673.x
3. Коган И.Ю. Мастопатия: новые подходы к диагностике и патогенетической терапии. Журнал акушерства и женских болезней 2010;LIX(1):66–70.
Kogan I.Yu. Mastopathy, new approaches to diagnostics and pathogenetic therapy. Journal of Zhurnal akusherstva i zheskikh bolezney = Obstetrics and Women's Diseases 2010;LIX(1):66–70. (In Russ.)
4. Madaus G. Lehrbuch der biologischen Heilmittel. 4 Bände. Thieme, Leipzig, 1938.
5. Panay N. Guidelines on Premenstrual Syndrome. The National Association for Premenstrual Syndrome (NAPS), 2016. Available at: <http://www.pms.org.uk/assets/files/guidelinesfinal60210.pdf>
6. Высоцкая И.В., Лetyagin В.П., Черенков В.Г. и др. Клинические рекомендации Российского общества онкоммаммологов по профилактике рака молочной железы, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы 2016;3(12):43–52.
Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Cherenkov V.G. et al. Clinical recommendations of the Russian Society of oncomammalogists for the prevention of breast cancer, differential diagnosis, treatment of precancerous and benign diseases of the mammary glands. Opuhkholy zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2016;3(12):43–52. (In Russ.)
7. Высоцкая И.В., Лetyagin В.П. Доброкачественные заболевания молочных желез. 2-е изд.-е. М.: СИМК, 2019. 103 с.
Vysotskaya I.V., Letyagin V.P. Benign diseases of the mammary glands. 2nd edn. Moscow: SIMK, 2019. 103 p. (In Russ.)
8. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ, 2020 г. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/1027>.
Benign Dysplasia of the Mammary Gland. Clinical Recommendations of the Ministry of Health of Russia, 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/1027>. (In Russ.)
9. Zhou Y., Tian L., Long L. et al. Casticin potentiates TRAIL-induced apoptosis of gastric cancer cells through endoplasmic reticulum stress. PLoS One 2013;8(3):e58855. DOI: 10.1371/journal.pone.0058855
10. Zhou Y., Peng Y., Mao Q.Q. et al. Casticin induces caspase-mediated apoptosis via activation of mitochondrial pathway and upregulation of DR5 in human lung cancer cells. Asian Pac J Trop Med 2013;6(5):372–8. DOI: 10.1016/S1995-7645(13)60041-3
11. 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. DOI: 10.3892/ijo.2013.2133
12. Li W.X., Cui C.B., Cai B. et al. Flavonoids from *Vitex trifolia* L. inhibit cell cycle progression at G2/M phase and induce apoptosis in mammalian cancer cells. J Asian Nat Prod Res 2005;7(4):615–26. DOI: 10.1080/10286020310001625085
13. Chan E.W.C., Wong S.K., Chan H.T.J. Casticin from *Vitex* species: a short review on its anticancer and anti-inflammatory properties. Integr Med 2018;16(3):147–52. DOI: 10.1016/j.joim.2018.03.001
14. Ramchandani S., Naz I., Lee J.H. et al. An overview of the potential antineoplastic effects of casticin molecules. Molecules 2020;25(6):1287. DOI: 10.3390/molecules25061287
15. Jiang L., Cao X., Cao J. et al. Casticin induces ovarian cancer cell apoptosis by repressing FoxM1 through the activation of FOXO3a. Oncol Lett 2013;5:1605–10. DOI: 10.3892/ol.2013.1258
16. Bischoff-Kont I., Brabenec L., Ingelfinger R. BNO1095, a standardized dry extract from the fruits of *Vitex agnus-castus*, impairs angiogenesis-related endothelial cell function *in vitro*. Planta Med 2021;87:611–9. DOI: 1055/a-1351-1038

Вклад авторов

И.В. Высоцкая: концепция, обзор данных литературы и написание статьи;

Е.А. Ким: анализ данных, концепция и дизайн, редактирование статьи;

В.Ю. Кирсанов: анализ данных, редактирование статьи;

С.Б. Поликарпова, В.Е. Пономарев: концепция и дизайн.

Authors' contributions

I.V. Vysotskaya: concept, review of literature data and writing the article;

E.A. Kim: data analysis, concept and design, editing the article;

V.Yu. Kirsanov: data analysis, editing the article;

S.B. Polikarpova, V.E. Ponomarev: concept and design.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Высоцкая / I.V. Vysotskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8814-636X>

В.Ю. Кирсанов / V.Yu. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0003-0040-3136>

Е.А. Ким / E.A. Kim: <https://orcid.org/0000-0003-4893-8770>

С.Б. Поликарпова / S.B. Polikarpova: <https://orcid.org/0000-0003-3621-7394>

В.Е. Пономарев / V.E. Ponomarev: <https://orcid.org/0000-0003-0153-3311>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.