

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-75-83>

Современные представления о базовой терапии диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез

И.В. Высоцкая¹, Е.А. Ким^{1, 2}, М.А. Кушнир¹¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24**Контакты:** Елена Анатольевна Ким helene-kim@yandex.ru

Работа посвящена современным представлениям о базовой терапии дисгормональной дисплазии – самого частого диффузного заболевания молочных желез. В России одним из наиболее востребованных лекарственных препаратов для специфической коррекции симптомов масталгии–мастодинии при данном заболевании является Мастодинон. Активный компонент препарата – экстракт Витекса священного (*Vitex agnus-castus*) – содержит флавоноид кастигин, обуславливающий терапевтический потенциал этого растения. Авторами приведены последние данные мировой литературы, касающиеся клинических и биологических эффектов кастигина, а также его молекулярных эффектов на процессы эпигенетических перестроек при доброкачественной дисплазии молочных желез. Оценена потенциальная роль кастигина в профилактике онкологических заболеваний.

Ключевые слова: дисгормональная дисплазия, молочная железа, масталгия, мастодиния, эпигенетическая перестройка, молекулярный механизм, химиопрофилактика, кастигин, рак молочной железы

Для цитирования: Высоцкая И.В., Ким Е.А., Кушнир М.А. Современные представления о базовой терапии диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(2):75–83. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-75-83>

Modern concepts of basic therapy for diffuse dyshormonal dysplasia of the mammary glands

I.V. Vysotskaya¹, E.A. Kim^{1, 2}, M.A. Kushnir¹¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia**Contacts:** Elena Anatolyevna Kim helene-kim@yandex.ru

The presented work is devoted to modern concepts of basic therapy of dyshormonal dysplasia – the most common diffuse disease of the mammary glands. In Russia, one of the most popular medications for the specific correction of mastalgia–mastodynia associated with this disease is Mastodinon. The active component of the drug – the extract of *Vitex agnus-castus* (chaste tree, monk's pepper) contains the flavonoid casticin, which determines the therapeutic potential of this plant. The authors present the latest data from the world literature on the clinical and biological effects of casticin as well as its molecular effects on the processes of epigenetic rearrangements in benign breast dysplasia. Also the potential role of casticin in the prevention of cancer was assessed.

Keywords: benign breast dysplasia, mammary gland, mastalgia, mastodynia, epigenetic rearrangement, molecular mechanism, chemoprophylaxis, casticin, breast cancer

For citation: Vysotskaya I.V., Kim E.A., Kushnir M.A. Modern concepts of basic therapy for diffuse dyshormonal dysplasia of the mammary glands. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(2): 75–83. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-75-83>

Диффузная дисгормональная дисплазия молочных желез (ДДМЖ), или мастопатия, является наиболее частой причиной обращения женщин к профильным специалистам. По существующим данным, число пациенток с мастопатией, нуждающихся в динамическом наблюдении и лечении, более чем в 30 раз превышает число больных раком молочной железы (РМЖ), составляя значительную часть женского населения. При клиническом исследовании проявления мастопатии обнаруживаются у 20 % больных, тогда как при маммографическом и ультразвуковом – в 50 % случаев. Наиболее часто заболевание отмечается в возрастных группах до 40 лет (50–60 % случаев) и 41–50 лет (70–80 % случаев) [1–4].

Обычно о мастопатии говорят в контексте снижения качества жизни из-за симптомов масталгии—мастодинии, требующих медикаментозной коррекции. Вторая причина, по которой интерес к данному заболеванию не ослабевает, состоит в том, что ДДМЖ является фактором риска развития РМЖ.

Современные подходы к выбору терапевтических стратегий при мастопатии хорошо известны, хотя до сих пор не стандартизованы. Лечебный алгоритм учитывает клиническую симптоматику и степень ее выраженности, данные клинического осмотра в комплексе с результатами лучевой диагностики, а также

результаты лабораторных тестов. В итоге выбирается базовая терапия, включающая в основном негормональные средства, либо используются различные гормональные препараты.

Ведущая роль в базовой терапии ДДМЖ принадлежит так называемой фитотерапии. Согласно отчетам Всемирной организации здравоохранения, около 80 % людей во всем мире используют лекарственные растения в различных медицинских целях.

Препарат Мастодион компании «Бионорика СЕ» (Германия) давно с успехом применяется в базовой терапии ДДМЖ. В многочисленных исследованиях отечественных и зарубежных авторов были зафиксированы основные эффекты препарата, оказывающие положительное влияние на симптомы масталгии—мастодинии: антиангинальный, антипролиферативный, антиоксидантный, нейропротекторный, ноотропный, антиэстрогеновый [5–13].

За последние 5 лет в мировой литературе было опубликовано несколько метаанализов, посвященных эффективности различных препаратов базовой терапии (в том числе на основе Витекса свяшенного (*Vitex agnus-castus*)) в коррекции симптомов мастопатии. Приводим результаты некоторых из них.

В 2019 г. в метаанализе А. Niyazi и соавт. [14], включившем 19 исследований, была оценена клиническая

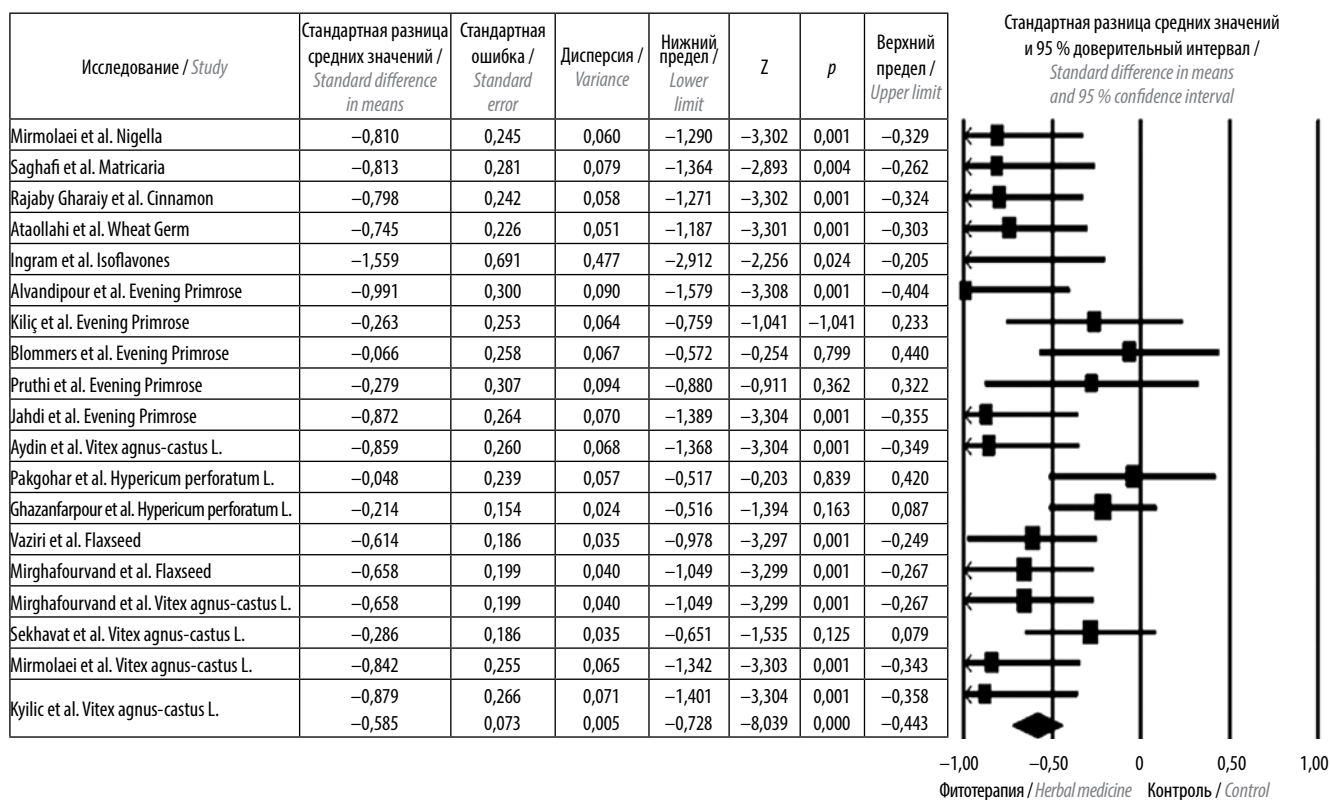


Рис. 1. Эффективность растительных препаратов в снижении симптомов масталгии в сравнении с контрольной группой

Fig. 1. Efficacy of herbal preparations in reducing the symptoms of mastalgia compared to the control group

Исследование / Study	Стандартная разница средних значений / Standard difference in means	Стандартная ошибка / Standard error	Дисперсия / Variance	Нижний предел / Lower limit	Z	p	Верхний предел / Upper limit
Mirghafourvand et al.	-0,658	0,199	0,040	-1,049	-3,299	0,001	-0,267
Sekhavat et al.	-0,286	0,186	0,035	-0,651	-1,535	0,125	0,079
Mirmolaei et al.	-0,842	0,255	0,065	-1,342	-3,303	0,001	-0,343
Kyilic et al.	-0,879	0,266	0,071	-1,401	-3,304	0,001	-0,358
Aydin et al.	-0,895	0,271	0,073	-1,426	-3,305	0,001	-0,364
	-0,642	0,101	0,010	-0,841	-6,327	0,000	-0,443

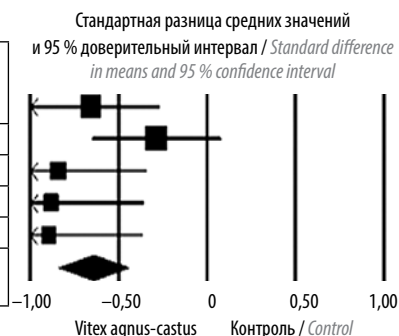


Рис. 2. Эффективность *Vitex agnus-castus*

Fig. 2. Efficiency of *Vitex agnus-castus*

значимость различных препаратов негормональной терапии в лечении в том числе мастодинии—масталгии (рис. 1).

Ретроспективный анализ представленных работ демонстрирует снижение выраженности болевых ощущений в группе фитотерапии по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). При подгрупповом анализе в зависимости от использованного лекарственного средства получены следующие результаты (рис. 2).

Выраженность боли была ниже в группе витекса по сравнению с контрольной группой (стандартизованная разность средних (standardized mean difference, SMD) $-0,642$; 95 % доверительный интервал (ДИ) $-0,84...-0,44$; $p < 0,001$).

Общий вывод анализа: витекс (SMD $-0,642$; 95 % ДИ $-0,84...-0,44$; $p < 0,001$; $I^2 = 32$ %), льняное семя (SMD $-0,63$; 95 % ДИ $-0,901...-0,367$; $p = 0,871$; $I^2 = 0$ %) и энотеры (SMD $-0,485$; 95 % ДИ $-0,84...-0,12$; $p = 0,008$; неоднородность; $p = 0,06$; $I^2 = 56$ %) могут оказывать эффективное и полезное воздействие на симптомы циклической масталгии.

Еще один крупный метаанализ был опубликован годом позже. В него были включены 30 статей, посвященных циклической масталгии, в целях коррекции которой использовались не только фитопрепараты, но и другие терапевтические подходы. Для оценки качества применялся оксфордский контрольный список (рис. 3) [15].

Результатом проведенного анализа явились следующие выводы:

1. Средства на основе витекса, льняного семени и ромашки значительно превосходят плацебо в отношении облегчения симптомов масталгии и имеют минимальные побочные эффекты.
2. Средства на основе витекса значительно сокращают продолжительность масталгии по сравнению с витамином Е.
3. Продолжительность масталгии в группах, получавших льняное семя ($p = 0,001$) и витекс ($p = 0,001$), значительно ниже, чем в контрольной группе,

в течение 1-го и 2-го месяцев после начала приема. Статистически значимой разницы между 2 группами не отмечено ($p = 0,163$).

4. Масло примулы вечерней рекомендовано при легкой масталгии.
5. Не отмечено статистической разницы между группой, получавшей растительные препараты, и группой, получавшей другие лекарственные средства, с точки зрения купирования циклической масталгии (SMD $-0,27$; 95 % ДИ $-0,76...-0,23$; $p = 0,29$).

К схожим выводам пришли авторы вышедшего в 2022 г. аналогичного метаанализа, где при выборе объектов были использованы электронные ресурсы, такие как Кокрейновская библиотека, ISI Web of Science, Scopus и PubMed.

Ответы на вопрос об эффективности любого лекарственного средства, в том числе и фитопрепаратов, логичнее искать в тех механизмах, которые они демонстрируют на молекулярном уровне. Это нашло отражение в экспериментальных работах I декады нашего века, где были выявлены некоторые закономерности, с одной стороны, характерные для ДДМЖ, с другой — практически всегда отмечающиеся при переходе ДДМЖ к более выраженным изменениям. Они сводились к следующему: уровни рецепторов к эстрогенам и прогестерону выше при предопухолевой патологии, чем в норме, особенно при пролиферативных вариантах; активность ароматазы, стероидсульфатазы и 17β -гидро-стероиддегидрогеназы I при предопухолевой патологии выше, чем в норме. Активность эстрогенсульфотрансферазы при доброкачественных заболеваниях ниже, чем в норме. Выявленные закономерности не зависели от результатов гистологического исследования при доброкачественном процессе.

Помимо этого отмечалось накопление в клетках мутантного белка p53, образование которого связано с мутациями в гене *TP53* (во 2-м и 11-м экзонах). Такие мутации ассоциированы с 5–7-кратным повышением риска развития РМЖ в группе женщин с предопухолевой патологией. И, наконец, наблюдался дефект

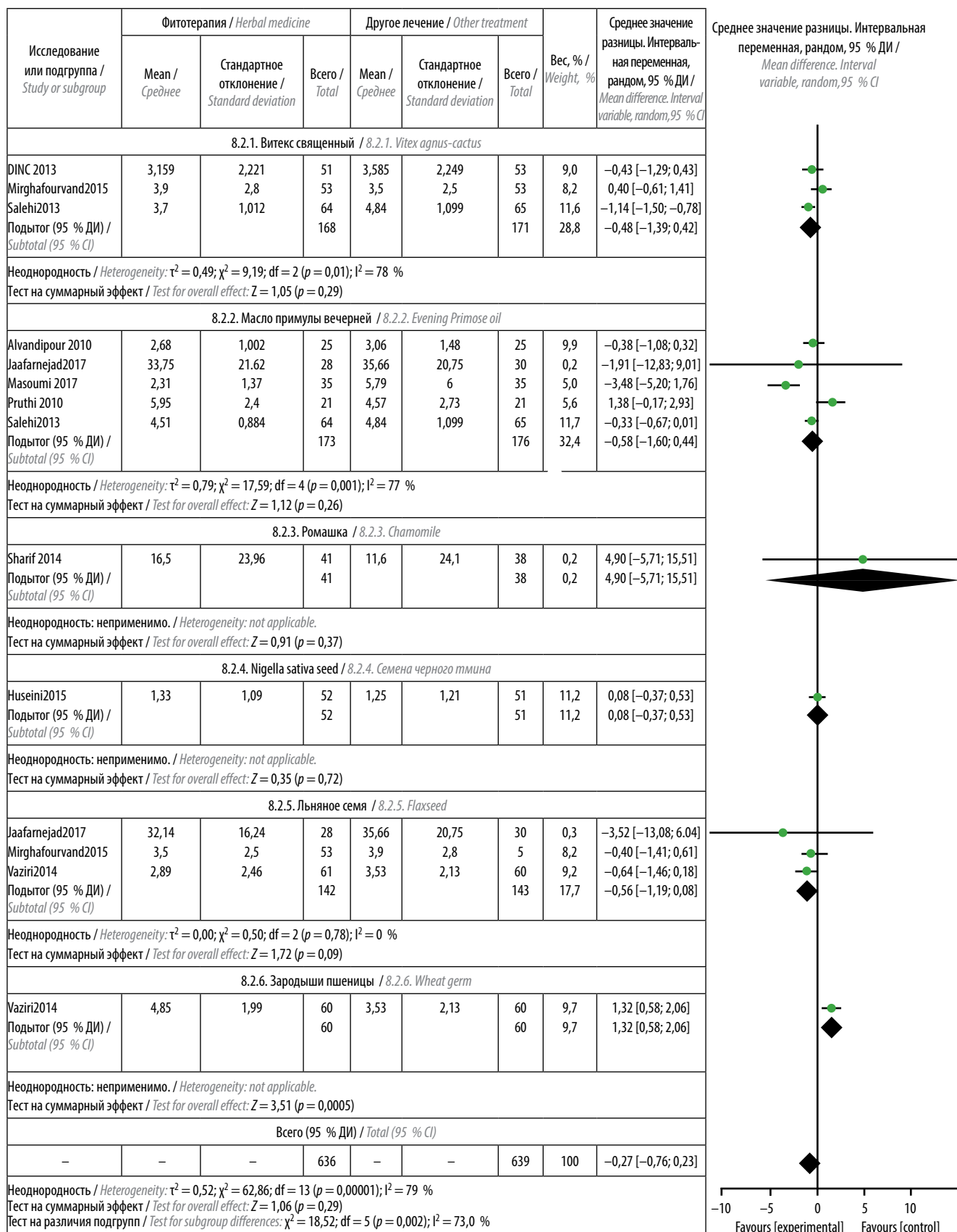


Рис. 3. Сравнительный анализ эффективности различных препаратов в лечении циклической масталгии. ДИ — доверительный интервал
Fig. 3. Comparative analysis of the effectiveness of various drugs in the treatment of cyclic mastalgia. CI — confidence interval

ферментов системы детоксикации CYP 1A1 и GSTP1, кодируемых одноименными генами, что влечет за собой сниженную инактивацию токсических метаболитов, итогом которой является оксидативный стресс [16, 17].

Еще более интересные данные были получены при изучении ранних эпигенетических перестроек, характеризующих предопухолевую патологию.

При ДДМЖ активированы гены стволовости (Wnt), а также факторы гипоксии и воспаления (NF-κB), что способствует активации эпителиально-мезенхимального перехода. При сравнительном анализе T. Fleischer и соавт. метилирования образцов тканей, полученных от здоровых женщин контрольной группы, тканей протоковой карциномы *in situ* и инвазивного РМЖ обнаружены радикальные изменения в профилях метилирования от прогрессирования одного клеточного заболевания к следующему. При этом большинство изменений метилирования, как увеличивающихся, так и уменьшающихся, произошли во время прогрессирования от здоровой ткани молочной железы к протоковой карциномы *in situ*. Изменение паттерна метилирования от протоковой карциномы *in situ* к инвазивному РМЖ оказалось довольно незначительным [18, 19].

В отличие от генетических дефектов, которые сложно устранить, на нарушенные эпигенетические пути можно эффективно воздействовать, поскольку это нарушение обратимо. Вопрос: как или с помощью чего?

Ответом на данный вопрос стало создание эпигенетических препаратов различного действия. Часть из них к настоящему времени одобрена для клинического использования. Но по мере накопления клинического опыта стало очевидно, что проблема далека от окончательного решения. Общая проблема заключалась в целевой неспецифичности с глобальным воздействием на эпигеном и реальной возможности вызвать общее гипометилирование с потенциально вредным воздействием. Вторая проблема — дозозависимые механизмы и возможная токсичность. К примеру, в низких дозах препараты могут ингибировать клоногенность линий опухолевых клеток посредством эпигенетического перепрограммирования, опосредованного деметилированием. Цитотоксичности удастся избежать. В более высоких дозах нежелательная прямая цитотоксичность вполне вероятна, что приводит к усилению побочных эффектов [20].

Поиск возможных альтернатив привел к тому, что многие исследователи обратились к возможностям фитотерапии. Как известно, многие фитохимические соединения положительно изменяют неблагоприятную эпигенетическую регуляцию, включая изменение метилирования ДНК и модификацию гистонов, модулируют экспрессию микроРНК, стимулируют экспрес-

сию фермента фазы II детоксикации, уравнивают реакцию воспаления, т. е. ремодулируют ключевые механизмы эпигенетических перестроек [21].

В разных исследованиях различные фитохимические соединения изучались с позиций возможных влияний на эпигенез. Не был обойден вниманием и витекс (один из основных компонентов препарата Мастодинон). И вот тогда в качестве ведущего «игрока» выступил кастицин — биологически активное вещество в составе витекса.

Средства на основе витекса издавна использовались во многих традиционных медицинах, таких как унани, аюрведа, сиддха, китайская и римская, в то время как недавние исследования подчеркнули его противоопухолевый потенциал [22–25]. Основные направления подобных исследований: 1) возможный механизм действия кастицина на клеточных линиях, в частности, участие в передаче апоптотических сигналов и митохондриальной физиологии; 2) изучение противоопухолевой и антипролиферативной активности кастицина не только отдельно, но и в сочетании с химиотерапевтическими противоопухолевыми средствами, например цисплатином.

На основании фармакологических данных, касающихся активности кастицина *in vitro* и *in vivo*, было продемонстрировано, что он является биологически активным соединением, эффективным против некоторых типов злокачественных новообразований, таких как РМЖ, рак мочевого пузыря, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак желудка, глиомы, гепатоцеллюлярный рак, лейкоз, рак легких, меланома, рак носоглотки, рак слизистой оболочки полости рта, рак яичников, рак поджелудочной железы и рак предстательной железы, которые характеризуются многоцелевыми клеточными механизмами на множественных молекулярных путях [26–29].

Следующим этапом оценки молекулярных влияний соединения было рассмотрение его с точки зрения эффекта на эпигенетические перестройки (рис. 4) [30–32].

Как оказалось, кастицин способен влиять на ключевые механизмы эпигенеза: модификацию гистонов, метилирование ДНК и регуляцию экспрессии генов через некодирующие РНК.

В клетках рака желудка MGC803 при воздействии кастицина резко снижались уровни мРНК и белка ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1) [33, 34]. Описанный механизм был продемонстрирован также на стволовых клетках рака шейки матки человека (CCSLC): при подавлении кастицином DNMT1 отмечалось снижение уровней биомаркеров стволовости CD133, CD44, Nanog и Sox2, тогда как сверхэкспрессия DNMT1 показала противоположный эффект. Обработка кастицином снижала активность фермента DNMT1, уровни

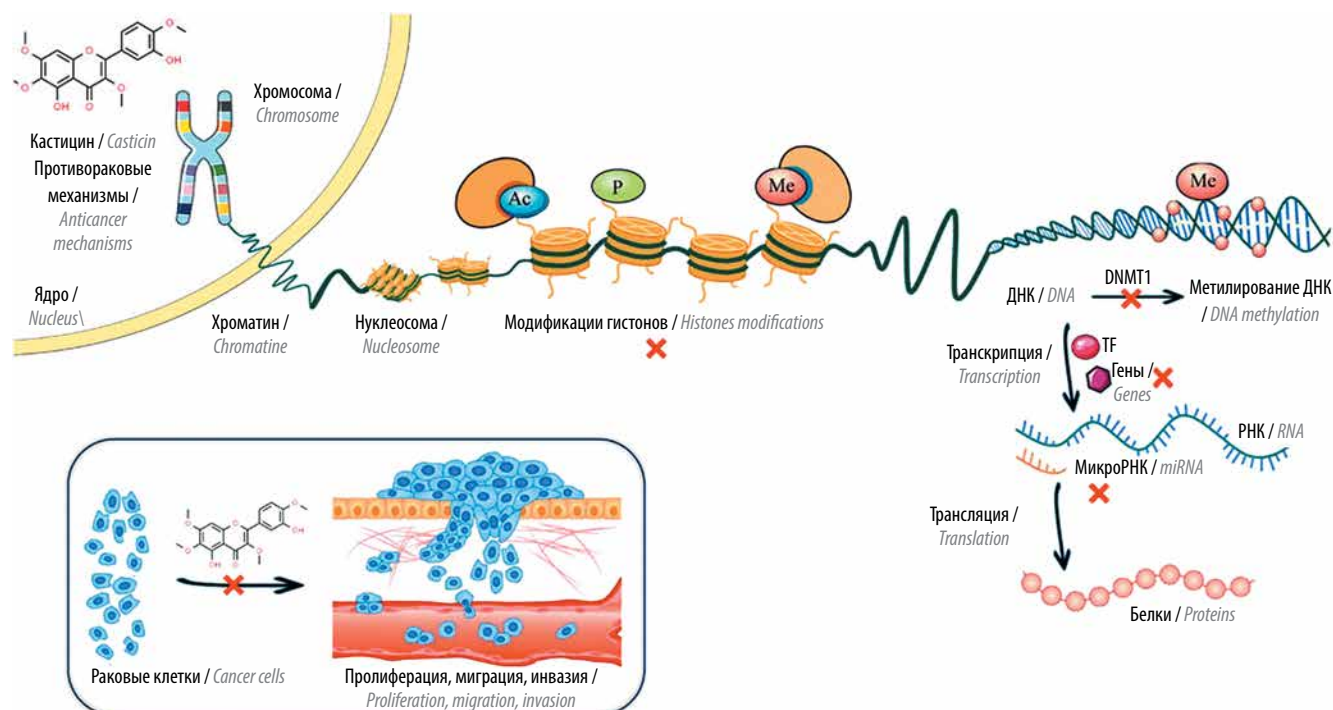


Рис. 4. Эпигенетические влияния кастичина [30–32]

Fig. 4. Epigenetic effects of casticin [30–32]

мРНК и стволовость в CCSLC. Таким образом, кастичин является перспективным кандидатом для воздействия не только на опухолевые клетки, но и на стволовые опухолевые клетки – субпопуляцию, характеризующуюся рецидивированием, метастазированием, гетерогенностью, множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к лучевой терапии [35, 36].

Другой механизм действия кастичина был продемонстрирован Е.М. Galan-Moya и соавт. в 2018 г. [37]. Авторы показали, что соединение действует как ингибитор топоизомеразы II α в клетках немелкоклеточного рака легких человека. Ген *TOP2A*, кодирующий белки топоизомеразы II α (Торо II α), участвует в регуляции репликации ДНК, транскрипции генов и топологии ДНК в клетках. Кастичин индуцировал двухцепочечные разрывы в ДНК посредством снижения регуляции *TOP2A*, что было подтверждено в более позднем исследовании С. Fu и соавт. (2022) [38].

Еще одна клеточная линия позволила определить возможный механизм эпигенетических влияний кастичина. Клетки HeLa (рак шейки матки) подвергались обработке различными концентрациями кастичина (0, 10, 30, 100 нмоль) для оценки его влияния на стволовость и развитие опухоли. В результате исследования была обнаружена регуляция генов, связанных со стволовыми клетками, через miR-342-3p. Кастичин снизил *in vitro* стволовость, дозозависимо понизил экспрессию белков, ассоциированных со стволовостью, включая

CD133, CD49f, Nanog и Sox2. По мнению Х. Cao и соавт., кастичин ингибировал *in vivo* канцерогенез, значительно замедлив рост опухолей у мышей с ксено-трансплантатами клеток HeLa. Соединение способно подавлять самообновление стволовых клеток посредством подавления экспрессии FoxM1, опосредованно-го miR-342-3p, в клетках рака шейки матки [39].

В работе М. Xiang и соавт. [40], посвященной оценке потенциальных молекулярных воздействий кастичина при трижды негативном РМЖ, было показано, что кастичин имеет 37 генетических мишеней и связан с 67 сигнальными каскадами, включая сигнальный путь HIF-1, регуляцию клеточного цикла, аутофагию, экспрессию PD-L1 и путь контрольной точки PD-1 при раке, а также сигнальный путь тиреоидных гормонов.

В опубликованном несколько раньше обзоре [29] было продемонстрировано, что кастичин ингибирует инвазию, миграцию и пролиферацию и индуцирует апоптоз (кастичин-индуцированный, ROS-опосредованный и митохондриально-зависимый) и арест клеточного цикла (G0/G1, G2/M) через пути PI3K/Akt, NF- κ B, STAT3 и FOXO3a/FoxM1 (рис. 5).

Это позволило авторам высказать предположение о его возможных химиопрофилактических свойствах при ряде онкологических заболеваний, в том числе при РМЖ.

Безусловно, представленные выше сведения внушают определенный оптимизм с точки зрения поиска

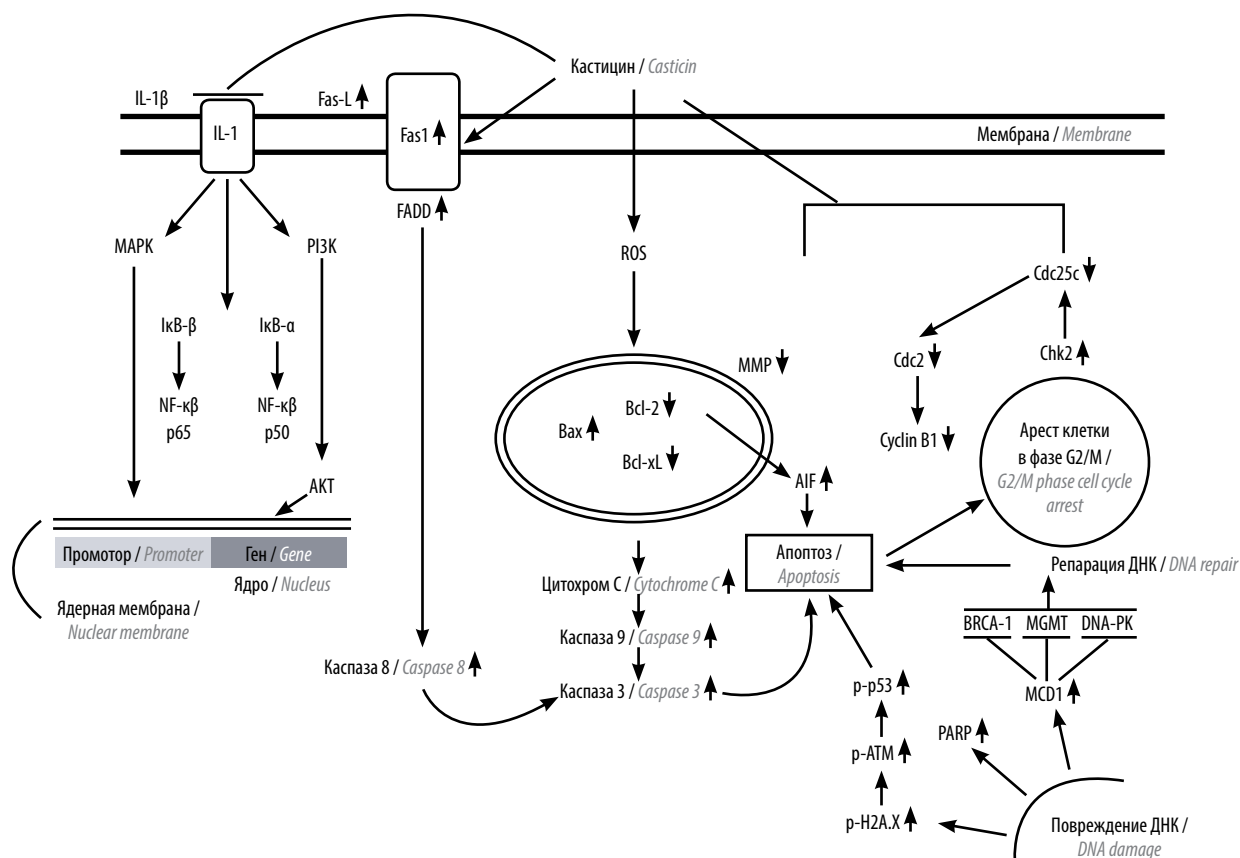


Рис. 5. Молекулярные влияния кастицина [29]

Fig. 5. Molecular effects of casticin [29]

новых терапевтических и, возможно, профилактических подходов. Однако необходимо отметить ряд обстоятельств, с которыми нельзя не считаться. Важное терапевтическое ограничение использования кастицина связано с недостаточными данными о его биодоступности в организме человека. Кроме того, не очень понятны взаимодействия кастицина с другими природными биоактивными соединениями, которые могут снизить или повысить его терапевтическую эффективность. И, безусловно, нельзя не учитывать отсутствие клинических и доклинических трансляционных исследований для точного определения эффективной терапевтической дозы кастицина.

Однако поскольку было показано, что препараты на основе витекса (Мастодинон) эффективны в коррекции симптомов мастопатии, что выразилось в достоверном ослаблении болевых ощущений в группе фитотерапии по сравнению с контрольной группой, а также обнаружено, что содержащийся в данных препаратах метоксилированный флавоноид кастицин является биологически активным соединением, эффективным против некоторых типов злокачественных новообразований, и способен влиять на ключевые механизмы эпигенеза, очевидна необходимость дальнейшего разностороннего изучения кастицина и подобных ему биологически активных веществ для более широкого их использования в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зубкин В.И. Патогенез, диагностика, комплексное лечение и профилактика рецидивов доброкачественных дисплазий молочных желез. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 209 с. Zubkin V.I. Pathogenesis, diagnostics, complex treatment and prevention of relapses of benign dysplasia of the mammary glands. Author's abstract of thesis ... of doctor of medicine. Moscow, 2004. 209 p. (In Russ.).
2. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Предменструальный синдром и доброкачественные дисплазии молочных желез — реалии и перспективы. Современная медицинская наука 2011;(1):5–19. Radzinskiy V.E., Ordiyants I.M. Premenstrual syndrome and benign dysplasia of the mammary glands — realities and prospects. Sovremennaya meditsinskaya nauka = Modern Medical Science 2011;(1):5–19. (In Russ.).
3. Овсянникова Т.В. Доброкачественные гиперплазии молочных желез: антипролиферативная терапия. Русский медицинский журнал. Мать и дитя 2018;1(1):67–70. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-67-70. Ovsyannikova T.V. Benign hyperplasia of the mammary glands: antiproliferative therapy. Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat i ditya = Russian Medical Journal. Mother and Child 2018;1(1):67–70. (In Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-67-70
4. Бурдина Л.М. Доброкачественные гиперплазии молочных желез, особенности развития, дифференциальная диагностика. Радиология — практика 2007;(3):44–8. Burdina L.M. Benign hyperplasia of mammary glands, development features, differential diagnostics. Radiologiya — praktika = Radiology — Practice 2007;(3):44–8. (In Russ.).
5. Zeigler R.G., Faupel-Badger J.M., Sue I.Y. et al. A new approach to measuring estrogen exposure and metabolism in epidemiologic studies. J Steroid Biochem Mol Biol 2010;121(3–5):538–45. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.068
6. 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.
7. Сутурина Л.В., Попова Л.Н. Динамика клинических симптомов и коррекция антиоксидантной недостаточности у больных дисгормональной дисплазией молочных желез препаратом «Мастодинон». Акушерство и гинекология 2012;8(1):1–4. Suturina L.V., Popova L.N. Dynamics of clinical symptoms and correction of antioxidant deficiency in patients with dysgормонаl dysplasia of the mammary glands using the drug “Mastodynon”. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology 2012;8(1):1–4. (In Russ.).
8. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям. Здоровье женщины 2013;6(113):104–9. Radzinskiy V.E., Ordiyants I.M. Mammary glands and gynecological diseases: from common pathogenetic views to practical solutions. Zdorovye zhenshchiny = Women's Health 2013;6(113):104–9. (In Russ.).
9. Сотникова Л.С., Сотников А.А., Удут Е.В. Диагностика диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез. Гинекология. Эндокринология 2015;1(102):17–20. Sotnikova L.S., Sotnikov A.A., Udut E.V. Diagnostics of diffuse dysgормонаl dysplasia of the mammary glands. Ginekologiya. Endokrinologiya = Gynecology. Endocrinology 2015;1(102):17–20. (In Russ.).
10. Galati G., Teng S., Moridani M. et al. Cancer chemoprevention and apoptosis mechanisms induced by dietary polyphenolics. Drug Metabol Drug Interact 2000;17(1–4):311–49. DOI: 10.1515/dmdi.2000.17.1-4.311
11. Высоцкая И.В., Лetyagin В.П. Фармакологические эффекты и молекулярные механизмы действия лечебного фитопрепарата на основе *Vitex agnus-castus*. Опухоли женской репродуктивной системы 2017;13(1):14–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-1-14-19. Vysotskaya I.V., Letyagin V.P. Pharmacological effects and molecular mechanisms of action of a herbal medicine based on *Vitex agnus-castus*. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2017;13(1):14–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-1-14-19
12. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Масленникова М.Н. и др. Возможности терапии сочетания миомы матки и доброкачественной дисплазии молочных желез. Акушерство и гинекология 2013;(4). Radzinskiy V.E., Ordiyants I.M., Maslennikova M.N. et al. Possibilities of therapy for the combination of uterine fibroids and benign breast dysplasia. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology 2013;(4). (In Russ.).
13. Mirmolaei S., Olfatbakhsh A., Fallahhosseini H. et al. The effect of *Vitagnus* on cyclic breast pain in women of reproductive age. Journal of Babol University of Medical Sciences 2016;18(9):7–13.
14. Niazi A., Baradaran Rahimi V., Hatami H. et al. Effective medicinal plants in the treatment of the cyclic mastalgia (breast pain): A review. J Pharmacopuncture 2019;22(3):131–9. DOI: 10.3831/KPI.2019.22.017
15. Osouli Tabrizi Sh., Meedy Sh., Ghassab-Abdollahia N. et al. The effect of the herbal medicine on severity of cyclic mastalgia: A systematic review and meta-analysis. J Complement Integr Med 2021;19(4):855–68. DOI: 10.1515/jcim-2020-0531
16. Sasaki K., Miki Y., Hirakawa H. et al. Immunolocalisation or estrogen-producing and metabolizing enzymes in benign breast disease: Comparison with normal breast and breast carcinoma. Cancer Sci 2010;101(10):2286–92. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01673.x
17. Коган И.Ю. Мастопатия: новые подходы к диагностике и патогенетической терапии. Журнал акушерства и женских болезней 2010. Kogan I.Yu. Mastopathy: new approaches to diagnostics and pathogenetic therapy. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases 2010. (In Russ.).
18. Fleischer T., Frigessi A., Johnson K.C. et al. Genome-wide DNA methylation profiles in progression to *in situ* and invasive carcinoma of the breast with impact on gene transcription and prognosis. Genome Biol 2014;15(8):435.
19. Fleischer T., Klajic J., Aure M.R. et al. DNA methylation signature (SAM40) identifies subgroups of the luminal A breast cancer samples with distinct survival. Oncotarget 2017;8(1):1074–82.
20. Rothstein M.A., Cai Y., Marchant G. Ethical implications of epigenetics research. Nat Rev Genet 2009;10(4):224. DOI: 10.1038/nrg2562
21. Ma L., Zhang M., Zhao R. et al. Plant natural products: Promising resources for cancer chemoprevention. Molecules 2021;26(4):933. DOI: 10.3390/molecules260409
22. Rasul A., Zhao B.J., Liu J. et al. Molecular mechanisms of action of casticin: Updated information on its antitumor functions. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15:9049–58. DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.21.9049
23. Husna N., Van Ahmad V.A.N., Layli N. et al. Coastal medicinal plant *Vitex rotundifolia*: A mini-review of its bioactive compounds and pharmacological activity. Trad Med Res 2021;6:11. DOI: 10.53388/TMR20201128209
24. Kamal N., Mio Asni N.S., Rozlan I.N.A. Traditional medical uses, phytochemistry, biological properties and plant health applications

- Vitex* sp. Plants (Basel) 2022;11(15):1944.
DOI: 10.3390/plants11151944
25. 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
 26. 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
 27. Kikuchi H., Yuan B., Nishimura Y. et al. Cytotoxicity of *Vitex agnus-castus* fruit extract and its main component, casticin, correlates with differentiation status in leukemia. Int J Oncol 2013;43(6):1976–84. DOI: 10.3892/ijo.2013.2133
 28. Chan E.W.C., Wong S.K., Chan H.T. Casticin from *Vitex* species: A brief overview of its antitumor and anti-inflammatory properties. J Integr Med 2018;16(3):147–52. DOI: 10.1016/j.joim.2018.03.001
 29. Ramchandani S., Naz I., Lee J.H. et al. An overview of the potential antitumor effects of casticin. Molecules 2020;25(6):1287.
DOI: 10.3390/molecules25061287
 30. Li S., Wang L., Cao S. et al. Casticin inhibits hepatocellular carcinoma stem cells by disrupting reciprocal negative regulation between DNMT1 and miR-148a-3p. Toxicol Appl Pharmacol 2020;396:114998. DOI: 10.1016/j.taap.2020.114998
 31. Wang S., Umrath F., Cen W. et al. Pre-conditioning with IFN- and hypoxia enhances the angiogenic potential of iPSC-derived MSC secretome. Cells 2022;11:988.
DOI: 10.3390/cells11060988
 32. Da Silva Costa P.M., Leyenne Alves Sales S., Pascoalino Pinheiro D. et al. Epigenetic reprogramming in cancer: From diagnosis to treatment. Front Cellular Dev Biol 2023;11:116805.
DOI: 10.3389/fcell.2023.1116805
 33. Yang J., Song Y.C., Dang C.X. et al. Serum peptidoma profiling in patients with gastric cancer. Clean Exp Med 2012;12:79–87.
DOI: 10.1007/s10238-011-0149-2
 34. Forney C., Rossi M., Borromeo I. et al. Flavonoids: Myth or reality for cancer therapy? Molecules 2021;26(12):3583.
DOI: 10.3390/molecules26123583
 35. Chan E.W.C., Kuin Wong S., Tuck Chan H. Casticin from *Vitex* species: A short review on its anticancer and anti-inflammatory properties. J Integr Med 2018;16(3):147–52.
DOI: 10.1016/j.joim.2018.03.001
 36. Moloney J.N., Kotter T.G. ROS signaling in cancer biology. Semin Cell Dev Biol 2018;80:50–64.
 37. Galan-Moya E.M., Alcaraz-Sanabria A., Nieto-Jimenez C. et al. Pharmacological screening reveals synthetic lethality interactions with Chk1 inhibitors in basal-like breast and ovarian cancer. Cancer Res 2018;78(13 Suppl):1608.
DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-1608
 38. Fu C., Zhang K., Wang M., Qiu F. Casticin and chrysosplenol D from *Artemisia annua* L. induce apoptosis by inhibiting topoisomerase II α in human non-small-cell lung cancer cells. Phytomedicine 2022;100:154095. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154095
 39. Cao X., Hu X., Xu X. et al. Casticin suppresses the stem system associated with self-renewal through miR-342-3p-mediated suppression of FoxM1 in cervical cancer cells. Phytomedicine 2024;135:56036. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.156036
 40. Wu T., Xiang M., Li Y. et al. Exploration of the pharmacological mechanism of vitexicarpin against triple-negative breast cancer in network pharmacology. Front Biosci (Landmark Ed) 2023;28(12):341. DOI: 10.31083/j.fbl2812341

Вклад авторов

И.В. Высоцкая: сбор и анализ данных, написание статьи;
Е.А. Ким: анализ результатов, дизайн работы, редактирование статьи;
М.А. Кушнир: концепция, дизайн работы.

Authors' contributions

I.V. Vysotskaya: data collection and analysis, article writing;
E.A. Kim: analysis of results, design of the work, article editing;
M.A. Kushnir: concept, design of the work.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Высоцкая / I.V. Vysotskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8814-636X>
Е.А. Ким / E.A. Kim: <https://orcid.org/0000-0003-4893-8770>
М.А. Кушнир / M.A. Kushnir: <https://orcid.org/0009-0008-1424-597X>

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.

Статья поступила: 23.06.2025. **Принята к публикации:** 23.07.2025. **Опубликована онлайн:** 31.07.2025.

Article submitted: 23.06.2025. **Accepted for publication:** 23.07.2025. **Published online:** 31.07.2025.