

# Лигнаны и другие компоненты фитоэкстрактов для лечения фиброзно-кистозной мастопатии

А.Н.Рубашкина<sup>1</sup>, О.А.Громова<sup>2</sup>, И.Ю.Торшин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ивановский государственный медицинский университет, Иваново, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

**Цель.** Сравнительный анализ данных о различных растительных экстрактах и их компонентах, характеризующихся противоопухолевыми и противовоспалительными эффектами.

**Материалы и методы.** Систематический анализ данных методами топологической теории распознавания, клиническое исследование пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией (ФКМ).

**Результаты.** Проведенный анализ показал, что противовоспалительные, антиоксидантные и противоопухолевые свойства экстрактов олеандра, хауттуйнии сердцевидной, омелы, горькой дыни, гинкго двулопастного, косточек винограда, цимицифуги ветвистой, витекса и ели обыкновенной могут быть полезны в лечении мастопатии и профилактики рака молочной железы. Из экстрактов ели обыкновенной выделен новый класс молекул-кандидатов с особыми противоопухолевыми свойствами – резиноловые лигнаны. В частности, 7-гидроксиматаирезинол может применяться при ФКМ, сопровождающейся различными проявлениями климактерического синдрома, в т.ч. масталгией. Приводимые результаты оригинального клинического исследования показали, что на фоне терапии ФКМ 7-гидроксиматаирезинолом отмечалось уменьшение или полное исчезновение климактерического синдрома, болезненности в молочных железах и других симптомов. Отмечена положительная динамика метаболизма эстрогенов, их соотношений и показателей липидного профиля крови, указывающая на нормализацию обмена эстрогенов. По данным ультразвукового исследования, после терапии 7-гидроксиматаирезинолом отмечено снижение количества и размера кистозных образований при ФКМ.

**Заключение.** Несмотря на то, что лигнаны из экстрактов ели наименее изучены, данная группа соединений перспективна для применения при ФКМ для нормализации обмена эстрогенов и снижения фиброзно-кистозных изменений молочных желез.

**Ключевые слова:** фитоэкстракты, фиброзно-кистозная мастопатия, масталгия, климактерический синдром, 7-гидроксиматаирезинол

**Для цитирования:** Рубашкина А.Н., Громова О.А., Торшин И.Ю., Лигнаны и другие компоненты фитоэкстрактов для лечения фиброзно-кистозной мастопатии. Вопросы диетологии. 2024; 14(1): 47–53. DOI: 10.20953/2224-5448-2024-1-47-53

## Lignans and other components of phytoextracts for the treatment of fibrocystic mastopathy

A.N.Rubashkina<sup>1</sup>, O.A.Gromova<sup>2</sup>, I.Yu.Torshin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russian Federation;

<sup>2</sup>Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

**Objective.** Comparative analysis of data on various plant extracts and their components, characterized by antitumor and anti-inflammatory effects.

**Materials and methods.** Systematic data analysis using topological recognition theory methods, clinical study of patients with fibrocystic mastopathy (FCM).

**Results.** The analysis showed that the anti-inflammatory, antioxidant and antitumor properties of extracts of oleander, haultuynia cordata, mistletoe, bitter melon, ginkgo biloba, grape seeds, cohosh, chasteberry and common spruce may be useful in the treatment of mastopathy and the prevention of breast cancer. A new class of candidate molecules with special antitumor properties, resinol lignans, has been isolated from Norway spruce extracts. In particular, 7-hydroxymatairesinol can be used for FCM, accompanied by various manifestations of menopausal syndrome, incl. mastalgia. The presented results of the original clinical study showed that during therapy with FCM 7-hydroxymatairesinol, there was a decrease or complete

### Для корреспонденции:

Рубашкина Анна Николаевна, аспирант, гинеколог кафедры онкологии, акушерства и гинекологии Ивановского государственного университета

Адрес: 153012, Иваново, Шереметевский пр-т, 8

Телефон: (493) 230-1766

ORCID: 0000-0002-9639-2525

Статья поступила 05.03.2024, принята к печати 29.03.2024

### For correspondence:

Anna N. Rubashkina, Gynecologist Department of Oncology, Obstetrics and Gynecology, Postgraduated Student of the Ivanovo State Medical Academy

Address: 8 Sheremetevsky ave., Ivanovo, 153012, Russian Federation

Phone: (493) 230-1766

ORCID: 0000-0002-9639-2525

The article was received 05.03.2024, accepted for publication 29.03.2024

disappearance of menopausal syndrome, pain in the mammary glands and other symptoms. Positive dynamics of estrogen metabolites, their ratios and blood lipid profile indicators were noted, indicating normalization of estrogen metabolism. According to ultrasound data, after therapy with 7-hydroxymatairesinol, a decrease in the number and size of cystic formations in FCM was noted.

**Conclusion.** Despite the fact that lignans from spruce extracts are the least studied, this group of compounds is promising for use in FCM to normalize estrogen metabolism and reduce fibrocystic changes in the mammary glands.

**Key words:** phytoextracts, fibrocystic mastopathy, mastalgia, menopausal syndrome, 7-hydroxymatairesinol

**For citation:** Rubashkina A.N., Gromova O.A., Torshin I.Yu. Lignans and other components of phytoextracts for the treatment of fibrocystic mastopathy. *Vopr. dietol. (Nutrition)*. 2024; 14(1): 47–53. (In Russian). DOI: 10.20953/2224-5448-2024-1-47-53

**М**астопатия и другие заболевания молочных желез – большая проблема женского здоровья, особенно в перименопаузу и в последующие периоды жизни. Наличие доброкачественного заболевания молочной железы может быть потенциальным риском развития рака молочной железы в дальнейшем. Наиболее часто встречающейся доброкачественной патологией молочных желез является фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ). К моменту наступления менопаузы встречаемость ФКМ составляет до 60% популяции. Основными жалобами при ФКМ являются масталгии (мастодинии) и выделения из сосков. При постановке диагноза учитываются результаты жалобы, результаты физических и инструментальных исследований пациентки [1].

Лечение ФКМ предполагает консервативную (медикаментозную и немедикаментозную) и хирургическую терапию. К медикаментозному направлению консервативной терапии относится заместительная гормональная терапия (ЗГТ), характеризующаяся значительными побочными эффектами. Кроме того, ЗГТ на основе эстрогенов не может использоваться при повышенном риске рака молочной железы (РМЖ). В отдельных случаях пациенткам могут быть назначены гормоны щитовидной железы.

Большое число препаратов для немедикаментозного лечения ФКМ и профилактики РМЖ имеют природное происхождение – прежде всего растительное. Фитотерапия представляет собой широко распространенную альтернативу ЗГТ при мастопатии. Фармакологические свойства стандартизированных экстрактов олеандра, хауттуйнии сердцевидной, омелы, горькой дыни, гинкго двулопастного, косточек винограда, цимицифуги ветвистой, витекса позволяют применять их у женщин в климактерии для терапии ФКМ. Перспективно изучение резиноловых лигнанов, входящих в состав экстрактов ели обыкновенной.

### Экстракты листьев олеандра

Оценен противораковый потенциал стандартизированного водного экстракта листьев олеандра (*Nerium oleander L.*). Основными компонентами экстракта являются моногликозидные карденолиды (адинерин, нериталозид, одорозиды А/Н, олеандрин, вандерозид), оказывающие противоопухолевое и противовоспалительное действие посредством ингибирования ядерного фактора В (NF-κB) [2–4]. Стандартизированный экстракт олеандра ингибировал рост 14 клеточных линий гемопоэтических опухолей и 5 видов карцином. Анализ фармакологии 153 противораковых препаратов на 74 линиях опухолевых клеток показал, что стандартизированный экстракт олеандра проявлял противоопухолевые свойства, сопоставимые с эффектами препаратов

для химиотерапии, направленных на ингибирование пролиферации. Более того, стандартизированный экстракт листьев олеандра не только ингибирует опухоль при подсадке ксенотрансплантата рака молочной железы *in vivo* (мышь), но и, в отличие от препаратов для химиотерапии, не формирует резистентность опухолевых клеток к терапии [3].

### Экстракты хауттуйнии сердцевидной

Стандартизированные экстракты *Houttuynia cordata* оказывают избирательный цитотоксический эффект на клетки РМЖ линии TNBC (treat triple-negative breast cancer), воздействуя на каспазу-3, стимулируя фрагментацию ДНК, гибель митохондрий и, в целом, апоптоз опухолевых клеток. Установлено преимущество использования нанофитосомальной доставки фитоэкстрактов *H. cordata* (PhytoS/*H. cordata* extract), в сравнении с обычными экстрактами для лечения тройного негативного РМЖ [5].

### Экстракты омелы

При проведении биоразведки лекарственных растений Индонезии на предмет противораковых активностей обнадеживающие результаты показали стандартизированные экстракты омелы. В экстрактах омелы содержатся γ-аминомасляная кислота, холин, терпеноиды, сапонины тритерпеновые, биофлавоноиды (изорамнетин, кверцетин, рамнетин), полифенольные соединения (кофейная, хлорогеновая кислоты), токоферолы и др. Проведен систематический анализ 102 клинических исследований пациентов ( $n = 19\ 441$ ), получавших стандартизированные экстракты омелы при любых типах рака. Наиболее распространенными видами рака были РМЖ, рак поджелудочной железы, колоректальный рак и злокачественная меланома. Стандартизированные экстракты омелы в виде фармацевтических препаратов и фитоэкстрактов проявляли противоопухолевое действие против различных видов опухолей [5, 6].

### Экстракты горькой дыни

Горькая дыня (Bitter melon) – овощ, распространенный в Азии и на ближнем Востоке, отличающийся своим необычно горьким вкусом (близким родственником этого растения почти что отравились ученики пророка Елисея, 4-я книга Царств, 4:40). В последние годы ряд исследований показали наличие у стандартизированных экстрактов данного растения противоопухолевого действия против многих видов рака, в т.ч. РМЖ и рака яичников [7]. Экстракты горькой дыни могут быть полезны для лечения мастопатии [7, 8]. Систематизированы эффекты экстрактов горькой дыни на клетки рака молочной железы, яичников и шейки

матки [9]. Экстракты горькой дыни ингибируют пролиферацию (разрастание ткани), индуцирует апоптоз и активирует протеинкиназы, снижающие экспрессию про-опухолевых белков [10].

#### Экстракты листьев гинкго двулопастного

Экстракты гинкго двулопастного (ЭГД) и их активные ингредиенты проявляют противоопухолевые свойства. При анализе данных в PubMed обнаружено 84 статьи, из которых 28 – систематические обзоры фармакологии ЭГД, а остальные – исследования противораковых свойств ЭГД и их компонентов [11]. Систематический анализ исследований по раку легких, гепатоцеллюлярной карциноме, раку желудка, РМЖ, колоректальному раку и раку шейки матки показал, что ЭГД оказывают противоопухолевое действие посредством модуляции различных сигнальных путей, инициируя остановку клеточного цикла, аутофагию и апоптоз опухолевых клеток, ингибируя метастазирование [12].

#### Экстракты косточек винограда

Виноград и виноградные косточки содержат процианидины, высокоактивный подкласс флавоноидов с действием, подобным фармацевтическим ингибиторам ароматазы, используемым в химиотерапии. Процианидины подавляют биосинтез эстрогена как *in vitro*, так и на животных моделях [13], проявляют выраженное антиоксидантное, провоспалительное, антиангиогенетическое и противоопухолевое действие [14].

#### Экстракты цимицифуги ветвистой (*Cimicifuga racemosa*)

Растения рода *Cimicifuga* (клопогон) долгое время используются в народной медицине. Результаты систематического анализа научной литературы по фармакологии клопогона, включившего более 800 публикаций, показал, что важной разновидностью фармакологического действия экстрактов цимицифуги является противоопухолевый эффект. Актеин и другие компоненты экстрактов *C. racemosa* потенцируют антипролиферативные эффекты химиотерапевтических агентов на культуре клеток опухолей молочной железы человека MDA-MB-453. В частности, актеин усиливал индукцию апоптоза опухолевых клеток паклитакселом, 5-флуороурацилом или доксорубицином [15]. Эффекты актеина и другого тритерпеноида из *C. racemosa*, цимигенола, осуществляются при увеличении уровней проапоптотических белков – каспаз типов 3 и 8 [16, 17].

#### Экстракты витекса священного

Витекс священный (*Vitex agnus-castus*) – древовидный кустарник, произрастающий в субтропиках, на юге Европы, в Азии, а также в северной Африке [18]. В лечении ФКМ активно используют экстракты из плодов витекса священного. Экстракты витекса проявляют пролактинингибирующие, эстрогенмодулирующие, противовоспалительные эффекты; показана возможность нейромодулятивного действия через воздействие на опиоидергическую и допаминергическую активности нейронов [19]. Один из важных эффектов витекса является противоопухолевый эффект [20]. Способствуя регуляции апоптоза, компоненты экстрактов витекса цито-

токсичны для онкотрансформированных клеток. Показано, что противоопухолевыми эффектами обладают и отдельные соединения в составе экстрактов витекса: кастицин, витексисины, витектрифолин. Кастицин продемонстрировал цитотоксическую активность при лейкозе (HL-60, U-937) [21], раке печени, раке толстого кишечника [22]. Противоопухолевые эффекты кастицина связаны с остановкой роста клеток в фазе деления G2/M с последующей инициацией апоптоза. Кастицин индуцирует белок p21, который ингибирует циклинзависимую киназу CDK1, регулирует уровни циклина A, тем самым тормозя пролиферацию [23]. Витексин-1 ингибирует опухолевый рост и ангиогенез за счет инактивации протеинкиназы B [24]. Витексин-6 индуцирует аутофагию и апоптоз злокачественных клеток путем дозозависимой активации Jip-киназы [25]. Стандартизированные экстракты витекса являются весьма перспективным средством повышения противоопухолевого иммунитета [26]. Установлена цитотоксичность экстракта для клеток злокачественных новообразований молочной железы [27]; показана перспективность применения стандартизированных экстрактов витекса при мастодии различной интенсивности, в т.ч. при предменструальный синдром (ПМС) и при ФКМ [28].

**Выбор объекта исследования:** Исходя из цели нашей работы, прежде чем начать исследование, мы провели тщательный анализ ряда растений, которые потенциально обладали противоопухолевыми и противовоспалительными свойствами. В результате анализа литературы было выявлено большое количество публикаций по исследованиям экстрактов листьев олеандра, хауттуйнии сердцевидной, омелы, горькой дыни, листьев гинкго двулопастного, косточек винограда, цимицифуги ветвистой и витекса священного. Публикаций по результатам исследования экстракта ели обычной или ели европейской было немного. В связи с этим было принято решение, что для изучения противоопухолевых и противовоспалительных эффектов нами будет взят экстракт ели обычной или ели европейской.

#### Экстракты ели европейской и ели обыкновенной

Особый интерес представляет экстракты, выделенные из сучков ели европейской, ели обыкновенной, пихты белой, дугласовой пихты и других хвойных деревьев. Из перечисленных выше фитоэкстрактов фармакология экстрактов ели и их компонентов наименее изучена. Анализы цитотоксичности *in vitro* (МТТ-тест) показали, что различные клеточные линии РМЖ (Kpl-1, MCF-7 и Mfm-223) реагируют на экстракты омелы, сосны, ели. Результаты анализа транскриптома указали на активацию генов противоопухолевого иммунитета, апоптоза и путей межклеточной адгезии [29].

Из экстрактов ели выделен лигнан 7-гидроксиматаирезинол, обладающий рядом фармакологических свойств, важных для противоопухолевой терапии. В частности, противоопухолевые свойства могут быть обусловлены ингибированием гемоксигеназы 2, циклинзависимых киназ 3 и 4, фактора роста эпидермиса, белка mTOR. 7-гидроксиматаирезинол и его метаболит энтеролактон ингибируют рост модели опухоли молочной железы [30]. При оценке эффектов на опухолевый узел карциномы Эрлиха у мышей-самок 7-гидроксиматаирезинол показал выраженное противоопухолевое действие, даже при совместном применении с эстради-

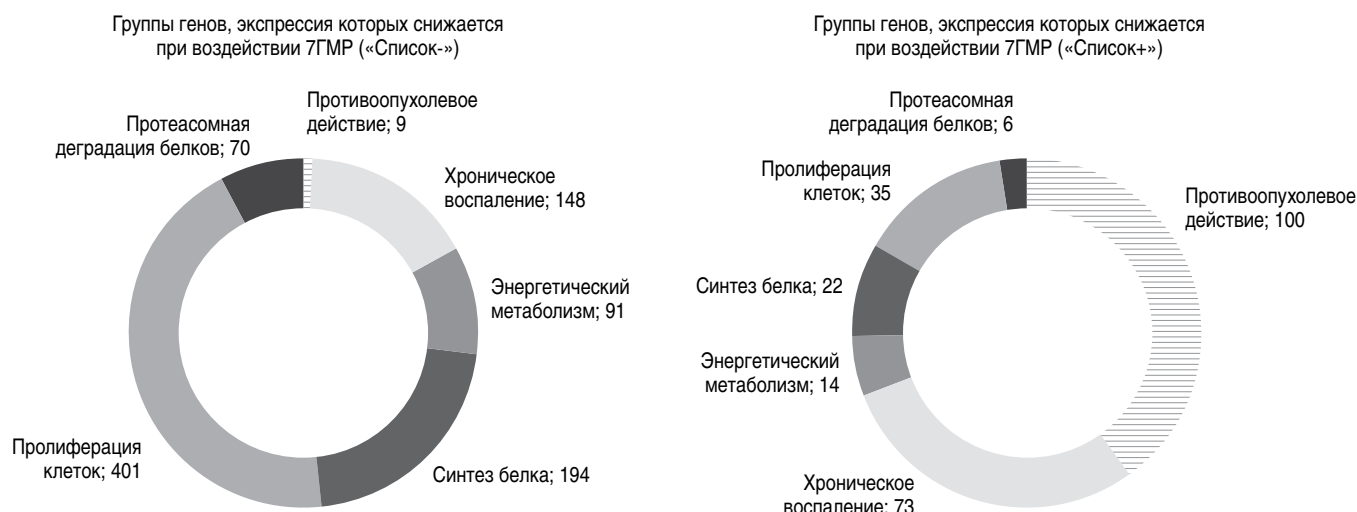


Рис. 1. Группы генов, транскрипция которых в клетках рака молочной железы достоверно изменяется (в соответствии с хемотранскриптомным моделированием) под воздействием 7-гидроксиматаирезинола.

ола валератом. Чем выше доза, тем сильнее была противоопухолевая активность [31].

Установление эффектов противоопухолевых средств на транскриптом – важная процедура постгеномной фармакологии, необходимая для комплексной оценки желательных и нежелательных эффектов лекарств-кандидатов. Хемотранскриптомный анализ 7-гидроксиматаирезинола при моделировании эффектов на клетки РМЖ (линия MCF7) указал на достоверное уменьшение транскрипции генов пролиферации клеток (401 ген), синтеза белка (194 гена), деградации белка (70 генов), энергетического метаболизма опухолевых клеток (91 ген) и хронического воспаления (148 генов) на фоне увеличения экспрессии противораковых групп генов (100 генов), в т.ч. генов противоопухолевого иммунитета [32] (рис. 1).

В представляемом в настоящей работе клиническом исследовании 60 пациенток с диффузной ФКМ оценены эффекты 7-гидроксиматаирезинола (60 мг/сутки, 1 мес.) на клинику ФКМ и на показатели эстрогенового баланса. С использованием иммуноферментного анализа осуществлен анализ эстрогеновых производных 16α-OHE1, 2-OHE2, 2-OHE1, 2-OMeE1, 4-OMeE2, 4-OHE1 и показано, что данный лигнан способствует нормализации метаболизма эстрогенов (снижение эстрадиола, эстрона, эстриола, 16α-OHE1), улучшению клинической симптоматики мастопатии. При количественной оценке показателей метаболитов эстрогенов и их соотношений на фоне приема 7-гидроксиматаирезинола отмечена положительная динамика в виде нормализации уровня эстрогенов, а также увеличения показателя соотношения метаболитов 2-гидроксиэстрона к 16α-гидроксиэстрону (рис. 2).

Визуальный анализ метрических карт показывает, что комплексным изменениям уровней эстрогенов соответствует «центростремительное» движение точек, обозначающих отдельные метаболиты, в область центрального кластера (рис. 2 В). Иначе говоря, до лечения точки были весьма разрознены, т.е. уровни различных метаболитов эстрогенов достаточно слабо коррелировали друг с другом. Этому соответствует состояние дисрегуляции метаболизма эстрогенов.

В то же время в результате применения 7-гидроксиматаирезинола точки становились менее разрозненными и собирались в центральный кластер диаграммы, т.е. корреляции между уровнями различных метаболитов эстрогенов усиливались. Соответственно, 7-гидроксиматаирезинол способствовал повышению координации метаболизма эстрогенов и, как следствие, осуществлению биологических эффектов эстрогенов. В результате приема 7-гидроксиматаирезинола также снижался уровень атерогенной активности и общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, при этом показатели липопротеинов высокой плотности становились выше. Уровень триглицеридов не выходил за пределы референсных значений [33].

На фоне применения 7-гидроксиматаирезинола у женщин с ФКМ в менопаузальном периоде отмечалось значительное уменьшение проявлений климактерического синдрома, в частности интенсивности приливов, уменьшалась болезненность в молочных железах, улучшалось общее самочувствие. При ультразвуковом исследовании отмечалась положительная динамика в виде уменьшения или исчезновения кистозных образований в молочных железах в 67,5% случаев (рис. 3).

### Заключение

Препараты для лечения ФКМ и профилактики РМЖ весьма разнообразны, единой схемы для лечения этого заболевания не существует. В то же время известно значительное количество фитозкстрактов, фармацевтически стандартизированные формы которых оказывают верифицированное противоопухолевое действие (в сочетании с антиоксидантным, противовоспалительным и др.). Активно изучаются свойства и внедряются в практику другие фитопрепараты листьев олеандра (*N. oleander L.*), хауттуйнии сердцевидной (*H. cordata*), горькой дыни (Bitter melon), витекса священного (*V. agnus castus*), листьев гинкго двулупастного (*Ginkgo Biloba folia*), цимицифуги (*C. racemosa*), косточек винограда, ели обыкновенной и другие. Лигнан 7-гидроксиматаирезинол, выделенный из экстракта ели обыкновенной, наименее исследован и в то же время представляет особый инте-

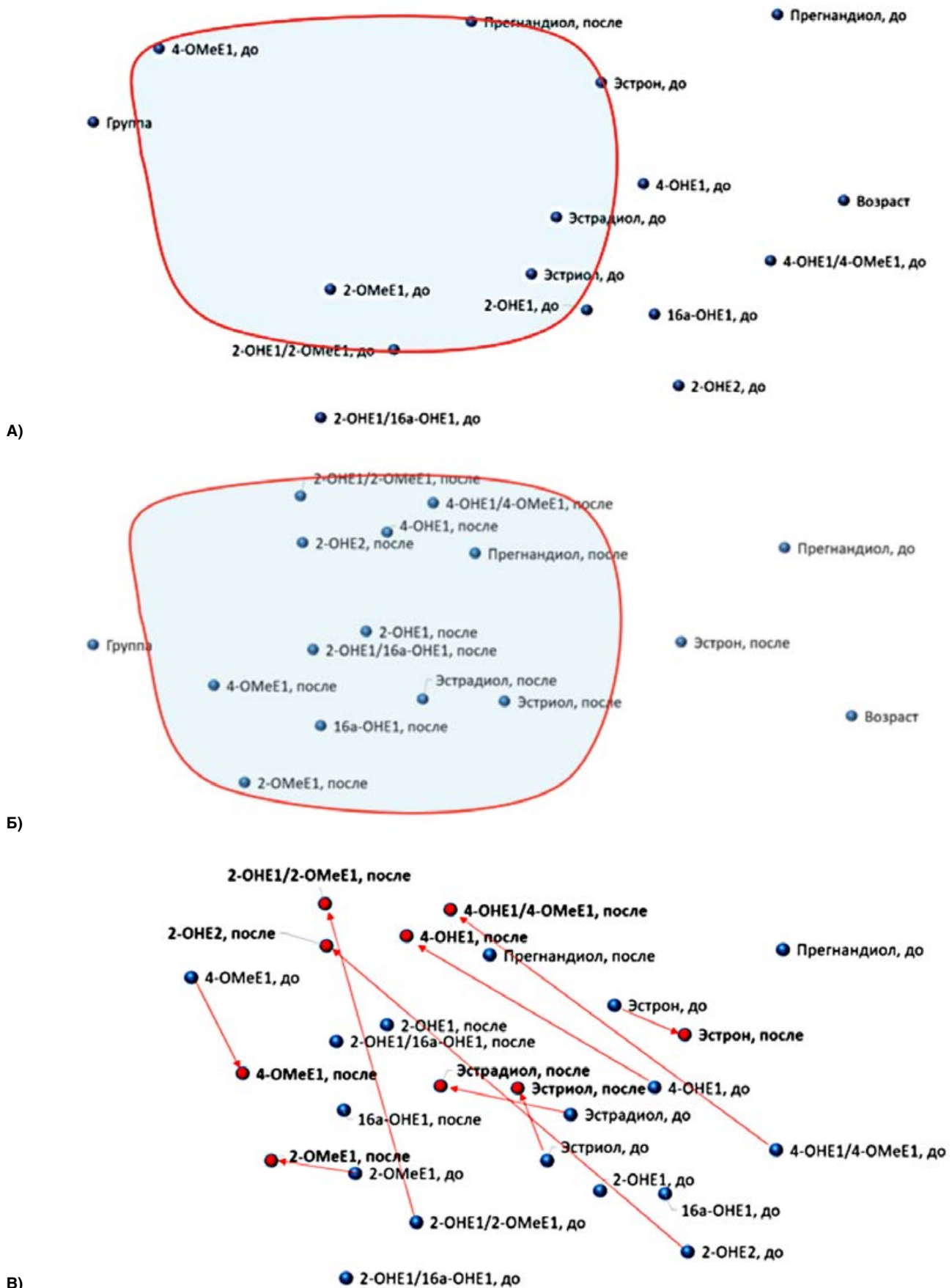


Рис. 2. Комплексные изменения концентраций метаболитов эстрогенов в динамике лечения 7-ГМР (60 мг/сутки, 1 мес.) пациенток с ФКМ. Выделен кластер, соответствующий корреляциям концентраций метаболитов эстрогенов. А) Метрическая диаграмма, день «0», Б) Метрическая диаграмма, день «30», В) Динамика перемещения точек, соответствующих различным метаболита эстрогенов. Красными стрелками отмечены статистически достоверные изменения показателей метаболизма эстрогенов.

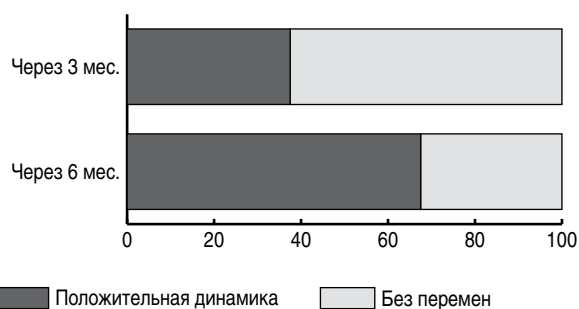


Рис. 3. Динамика состояния молочных желез через 3, 6 мес. после приема 7-гидроксиматаирезинола по данным ультразвукового исследования.

рес вследствие доказанных эстроген-модулирующих свойств. В процессе исследований выявилось множество свойств 7-гидроксиматаирезинола, в частности противоопухолевое и противовоспалительное. В экспериментах с карциномой Эрлиха 7-гидроксиматаирезинол являлся эффективным противоопухолевым средством даже на фоне приема эстрогенового препарата. При терапии ФКМ у женщин менопаузального периода 7-гидроксиматаирезинол снижал проявления климактерического синдрома и масталгии, нормализовал уровни метаболитов эстрогенов и их соотношения, нормализовал показатели липидного профиля. Отмечена объективная положительная динамика по результатам инструментальных методов обследования в 67,5% случаев. Исходя из этого, можно сделать вывод, что 7-гидроксиматаирезинол является перспективной молекулой для дальнейшего изучения противоопухолевых свойств.

#### Информация о финансировании

Работа выполнена по гранту Российского научного фонда (проект №23-21-00154).

#### Financial support

The work was carried out under a grant from the Russian Science Foundation (project No 23-21-00154).

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

#### Литература / References

1. Беспалов ВГ. Патогенетическое лечение мастопатии и профилактика рака молочной железы. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(2):141-147. / Bepalov VG. Pathogenetic treatment of mastopathy and prevention of breast cancer. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(2):141-147. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-141-147. (In Russian).
2. Sreenivasan Y, Raghavendra PB, Manna SK. Oleandrin-mediated expression of Fas potentiates apoptosis in tumor cells. J Clin Immunol. 2006 Jul;26(4):308-22. DOI: 10.1007/s10875-006-9028-0
3. Rashan LJ, Özenver N, Boulos JC, Dawood M, Roos WP, Franke K, et al. Molecular Modes of Action of an Aqueous Nerium oleander Extract in Cancer Cells In Vitro and In Vivo. Molecules. 2023 Feb 16;28(4):1871. DOI: 10.3390/molecules28041871
4. Erdemoglu N, Küpelі E, Yeşilada E. Anti-inflammatory and antinociceptive activity assessment of plants used as remedy in Turkish folk medicine. J Ethnopharmacol. 2003 Nov;89(1):123-9. DOI: 10.1016/s0378-8741(03)00282-4

5. Staupе H, Buentzel J, Keinki C, Buentzel J, Huebner J. Systematic analysis of mistletoe prescriptions in clinical studies. J Cancer Res Clin Oncol. 2023 Aug;149(9):5559-5571. DOI: 10.1007/s00432-022-04511-2
6. Rani DM, Wongso H, Purwoko RY, Winarto NB, Shalas AF, Triatmoko B, et al. Anti-cancer bioprospecting on medicinal plants from Indonesia: A review. Phytochemistry. 2023 Dec;216:113881. DOI: 10.1016/j.phytochem.2023.113881
7. Fang EF, Froetscher L, Scheibye-Knudsen M, Bohr VA, Wong JH, Ng TB. Emerging Antitumor Activities of the Bitter Melon (*Momordica charantia*). Curr Protein Pept Sci. 2019;20(3):296-301. DOI: 10.2174/1389203719666180622095800
8. Raina K, Kumar D, Agarwal R. Promise of bitter melon (*Momordica charantia*) bioactives in cancer prevention and therapy. Semin Cancer Biol. 2016 Oct;40-41:116-129. DOI: 10.1016/j.semcancer.2016.07.002
9. Psilopatis I, Vrettou K, Giaginis C, Theocharis S. The Role of Bitter Melon in Breast and Gynecological Cancer Prevention and Therapy. Int J Mol Sci. 2023 May 17;24(10):8918. DOI: 10.3390/ijms24108918
10. Basch E, Gabardi S, Ulbricht C. Bitter melon (*Momordica charantia*): a review of efficacy and safety. Am J Health Syst Pharm. 2003 Feb 15;60(4):356-9. DOI: 10.1093/ajhp/60.4.356
11. Yu J, Wang J, Yang J, Ouyang T, Gao H, Kan H, et al. New insight into the mechanisms of *Ginkgo biloba* leaves in the treatment of cancer. Phytomedicine. 2024 Jan;122:155088. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.155088
12. Hu D, Wang HJ, Yu LH, Guan ZR, Jiang YP, Hu JH, et al. The role of Ginkgo Folium on antitumor: Bioactive constituents and the potential mechanism. J Ethnopharmacol. 2024 Mar 1;321:117202. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117202
13. Кароматов ИД, Абдувохидов АТ. Лечебные свойства косточек винограда и виноградного масла (обзор литературы). Биология и интегративная медицина. 2018;1:49-86. / Karomatov ID, Abduvokhidov AT. Medicinal properties of grape seeds and grape oil (literature review). Biology and Integrative Medicine. 2018;1:49-86. (In Russian).
14. Guler A, Sahin MA, Yucel O, Yokusoglu M, Gamsizkan M, Ozal E, et al. Proanthocyanidin prevents myocardial ischemic injury in adult rats. Med Sci Monit. 2011 Nov;17(11):BR326-331. DOI: 10.12659/msm.882042
15. Einbond LS, Shimizu M, Nuntanakorn P, Seter C, Cheng R, Jiang B, et al. Actein and a fraction of black cohosh potentiate antiproliferative effects of chemotherapy agents on human breast cancer cells. Planta Med. 2006 Oct;72(13):1200-6. DOI: 10.1055/s-2006-947225
16. Dai X, Liu J, Nian Y, Qiu MH, Luo Y, Zhang J. A novel cycloartane triterpenoid from *Cimicifuga* induces apoptotic and autophagic cell death in human colon cancer HT-29 cells. Oncol Rep. 2017 Apr;37(4):2079-2086. DOI: 10.3892/or.2017.5444
17. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетруашвили НК, Федотова ЛЭ, Лапочкина НП. Молекулярные механизмы осуществления фармакологических эффектов препаратов на основе экстрактов *Cimicifuga racemosa*. Гинекология. 2018;20(1):39-46. / Gromova OA, Torshin IYu, Tetruashvili NK, Fedotova LE, Lapochkina NP. Molecular mechanisms for pharmacological effects of drugs based on *Cimicifuga racemosa* extracts. Gynecology. 2018;20(1):39-46. DOI: 10.26442/2079-5696\_20.1.39-46 (In Russian).
18. Vitex agnus-castus. Monograph. Altern Med Rev. 2009 Mar;14(1):67-71.
19. Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, Sienkiewicz K, Jedrzejak J, Teucher T, et al. Vitex agnus-castus-Extrakt zur Behandlung von Regeltempoanomalien infolge latenter Hyperprolaktinämie. Ergebnisse einer randomisierten Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie [Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study]. Arzneimittelforschung. 1993 Jul;43(7):752-6. German.
20. Высоцкая ИВ, Лetyagin ВП. Фармакологические эффекты и молекулярные механизмы действия лечебного фитопрепарата на основе *Vitex agnus-castus*. Опухоли женской репродуктивной системы. 2017;13(1):14-19. / Vysotskaya IV, Letyagin VP. Pharmacological effects and molecular mechanisms of action of a herbal medicine based on *Vitex agnus-castus*. Tumors of female

- reproductive system. 2017;13(1):14-19. DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-1-14-19 (In Russian).
21. Kikuchi H, Yuan B, Nishimura Y, Imai M, Furutani R, Kamoi S, 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 Dec;43(6):1976-84. DOI: 10.3892/ijo.2013.2133
  22. Qu L, Liu FX, Cao XC, Xiao Q, Yang X, Ren KQ. 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 Nov;8(5):1494-1500. DOI: 10.3892/etm.2014.1934
  23. Haïdara K, Zamir L, Shi QW, Batist G. The flavonoid Casticin has multiple mechanisms of tumor cytotoxicity action. *Cancer Lett*. 2006 Oct 28;242(2):180-90. DOI: 10.1016/j.canlet.2005.11.017
  24. Wang J, Zheng X, Zeng G, Zhou Y, Yuan H. Purified vitexin compound 1 inhibits growth and angiogenesis through activation of FOXO3a by inactivation of Akt in hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Med*. 2014 Feb;33(2):441-8. DOI: 10.3892/ijmm.2013.1587
  25. Zhou J, Hu H, Long J, Wan F, Li L, Zhang S, et al. Vitexin 6, a novel lignan, induces autophagy and apoptosis by activating the Jun N-terminal kinase pathway. *Anticancer Drugs*. 2013 Oct;24(9):928-36. Erratum in: *Anticancer Drugs*. 2014 Feb;25(2):235. DOI: 10.1097/CAD.0b013e328364e8d3
  26. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиманова ОА. Систематический анализ состава и механизмов молекулярного воздействия стандартизированных экстрактов *Vitex agnus-castus*. Обзор литературы. *Репродуктивная эндокринология*. 2015;1-2:19-28. / Torshin IYu, Gromova OA, Limanova OA. Systematic analysis of the composition and mechanisms of molecular effects of standardized extracts of *Vitex agnus-castus*. Literature review. *Reproductive Endocrinology*. 2015;1-2:19-28. (In Russian).
  27. Blumenthal M. The ABC clinical guide to herbs. American Botanical Council. 2003.
  28. Зайдлова-Вуттке Д, Вуттке В. Общие корни предменструального синдрома, предменструальной мастодинии, фиброзно-кистозной мастопатии и бесплодия. Действие экстрактов витекса священного (*Vitex agnus-castus*) в виде раствора. *Репродуктивная эндокринология*. 2019;45:66-74. / Zaidlova-Vuttke D, Vuttke V. Obshchie korni predmenstrual'nogo sindroma, predmenstrual'noi mastodinii, fibrozno-kistoznoi mastopatii i besplodiya. Deistvie ekstraktov vitekse svyashchennogo (*Vitex agnus-castus*) v vide rastvora. *Reproductive Endocrinology*. 2019;45:66-74.
  29. Eggenschwiler J, Patrignani A, Wagner U, Rehrauer H, Schlapbach R, Rist L, Ramos MH, Viviani A. Gene expression profiles of different breast cancer cells compared with their responsiveness to fermented mistletoe (*Viscum album L.*) extracts Iscador from oak (*Quercus*), pine (*Pinus*), white fir (*Abies*) and apple tree (*Malus*) *in vitro*. *Arzneimittelforschung*. 2006 Jun;56(6A):483-96. DOI: 10.1055/s-0031-1296816
  30. Торшин ИЮ, Рубашкина АН, Тетраушвили НК, Лапочкина НП. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований лигнана 7-гидроксиматаирезинола. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(13):34-41. / Rubashkina AN, Tetruashvili NK, Lapochkina NP. Systematic analysis of fundamental and clinical studies of the lignan 7-hydroxymatairesinol. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(13):34-41. (In Russian).
  31. Рубашкина АН, Лапочкина НП, Торшин ИЮ, Громова ОА. Роль 7-гидроксиматаирезинола в модуляции метаболизма эстрогенов и терапии мастопатии. *Гинекология*. 2020;22(4):43-48. / Rubashkina AN, Lapochkina NP, Torshin IYu, Gromova OA. The role of 7-hydroxymatairesinol in modulation of estrogen metabolism and therapy for mastopathy. *Gynecology*. 2020;22(4):43-48. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200183 (In Russian).
  32. Торшин ИЮ, Рубашкина АН, Громова ОА. Хемотранскриптомный анализ эффектов молекулы 7-гидроксиматаирезинола на опухолевые клетки молочной железы человека линии MCF7. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2023;17(5):584-596. / Torshin IYu, Rubashkina AN, Gromova OA. Chemotranscriptomic analysis of 7-hydroxymatairesinol-related effects on MCF7 human breast tumor cells. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(5):584-596. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.409 (In Russian).
  33. Рубашкина АН, Громова ОА, Торшин ИЮ, Керимкулова НВ. Биологическое и клиническое значение 7-гидроксиматаирезинола: от теории к практике. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2024;23(1):112-116. / Rubashkina AN, Gromova OA, Torshin IYu, Kerimkulova NV. Biological and clinical significance of 7-hydroxymatairesinol: from theory to practice. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2024;23(1):112-116. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-1-112-116 (In Russian).

---

**Информация о соавторах:**

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук  
 ORCID: 0000-0002-7663-710X  
 Scopus Author ID: 7003589812  
 WoS ResearcherID: J-4946-2017  
 ПИНЦ SPIN-код: 6317-9833

Торшин Иван Юрьевич, кандидат физико-математических наук, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук  
 ORCID: 0000-0002-2659-7998  
 Scopus Author ID: 7003300274  
 WoS ResearcherID: C-7683-2018  
 ПИНЦ SPIN-код: 1375-1114

---

**Информация о соавторах:**

Olga A. Gromova, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher of the Federal Research Center "Informatics and Management", Russian Academy of Sciences  
 ORCID: 0000-0002-7663-710X  
 Scopus Author ID: 7003589812  
 WoS ResearcherID: J-4946-2017  
 ПИНЦ SPIN-код: 6317-9833

Ivan Yu. Torshin, PhD in Physics and Mathematics, PhD in Chemical Sciences, Leading Researcher of the Federal Research Center "Informatics and Management", Russian Academy of Sciences  
 ORCID: 0000-0002-2659-7998  
 Scopus Author ID: 7003300274  
 WoS ResearcherID: C-7683-2018  
 ПИНЦ SPIN-код: 1375-1114