

Индол-3-карбинол как потенциальный фактор антиканцерогенной защиты: позиция диетолога

С. В. Орлова, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии¹

Е. А. Никитина, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹

Л. И. Карушина, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹

Ю. А. Пигарёва, к.м.н., ассистент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, зав. отделением клинической диетологии²

О. Е. Пронина, ассистент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹

Е. В. Яценко, к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, зам. гл. врача по медицинской части³

Х. А. Магомедова, клинический фармаколог³

¹Факультет непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы

³Медицинский центр «МедиКос» ООО ПКФ «ДОММ», г. Коломна

Indole-3-carbinol as potential factor in anticarcinogenic protection: nutritionist's position

S. V. Orlova, E. A. Nikitina, L. I. Karushina, Yu. A. Pigaryova, O. E. Pronina, E. V. Yatsenko, Kh. A. Magomedova

People's Friendship University of Russia, Moscow; City Clinical Hospital n.a. V. V. Vinogradov, Moscow; Medical Center

'MediCos', Kolomna; Russia

Резюме

Крестоцветные овощи содержат глюкозинолаты – минорные вещества, которые оказывают антиканцерогенное и детоксикационное действия, повышая адаптационный потенциал организма. При недостаточном потреблении крестоцветных с пищей в рацион можно дополнительно вводить отдельные глюкозинолаты или их производные, такие как индол-3-карбинол. В статье обсуждаются механизмы действия и роль индол-3-карбинола в поддержке репродуктивной системы и адаптационных резервов организма.

Ключевые слова: крестоцветные, брокколи, брюссельская капуста, цветная капуста, индол-3-карбинол, глюкозинолаты, эстрогензависимые опухоли, вирус-индуцированные опухоли, антиканцерогенный эффект, онкопрофилактика.

Summary

Cruciferous vegetables contain glucosinolates, minor substances that have anti-carcinogenic and detoxifying effects, increasing the adaptive capacity of the body. In case of insufficient consumption of cruciferous with food, some glucosinolates or their derivatives, such as indole-3-carbinol, can be additionally introduced into the diet. The article discusses the mechanisms of action and the role of indole-3-carbinol in supporting the reproductive system and adaptive reserves of the body.

Key words: cruciferous, broccoli, Brussels sprouts and cauliflower, indole-3-carbinol, glucosinolates, estrogen-dependent tumors, virus-induced tumors, anticarcinogenic effect, cancer prevention.

Введение

Овощи семейства *капустных*, или *крестоцветных*, являются ценными источниками нескольких видов пищевых веществ: пищевых волокон, витамина С, кальция и глюкозинолатов. Глюкозинолаты – это уникальный класс минорных биологически активных соединений, содержащих серу. Минорные вещества не обладают пищевой ценностью, но играют важную роль в адаптационных реакциях организма и поддержании здоровья. Признавая важную роль отдельных минорных соединений в сохранении здоровья, для них также, как для витаминов и минеральных веществ, определены нормы физиологической потребности. Рекомендуемый уровень потребления индол-3-карбинола составляет 50 мг в сутки (Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»).

Нативные глюкозинолаты в клетках растения малоактивны, но при определенных условиях под действием фермента мирозиназы образуются вторичные метаболиты, обладающие высокой биологической активностью. В настоящее время известно более 130 глюкозинолатов, но лишь

небольшая часть из них присутствует в составе продуктов, традиционно употребляемых человеком (А. Steinbrecher, J. Linseisen; 2009). Для всех глюкозинолатов характерно наличие в химической структуре β-D-тиоглюкозной группы, сульфированной оксимной группы и боковой цепи, полученной из аминокислот. В зависимости от типа исходных аминокислот все глюкозинолаты подразделяют на алифатические, индольные и ароматические.

Исследование, проведенное в Германии, показало, что среднесуточное потребление глюкозинолатов у мужчин и женщин было схожим и составляло $14,2 \pm 1,1$ и $14,8 \pm 1,3$ мг соответственно. Самыми распространенными глюкозинолатами в рационе питания являлись глюкобрасицин и синигрин. Основными пищевыми источниками глюкозинолатов выступали брокколи, брюссельская и цветная капуста (А. Steinbrecher, J. Linseisen; 2009). Исторически традиционными для Российской Федерации крестоцветными являются брюква и репа. Они являются прекрасными источниками глюкозинолатов, занимая второе и третье места по их суммарному содержанию после брюссельской капусты. Однако за последние 100 лет эти овощи практически исчезли из рациона россиян. В настоящее время самым

Таблица
Содержание наиболее распространенных глюкозинолатов в крестоцветных овощах (адаптировано из А. Steinbrecher, J. Linseisen, 2009)

	Квашеная капуста	Китайский салат	Кольраби	Краснокочанная капуста	Цветная капуста	Белокочанная капуста	Кале	Брокколи	Савойская капуста	Репка	Брюква	Брюссельская капуста
Суммарное содержание глюкозинолатов:	9,10	15,91	20,32	38,64	34,92	46,42	49,20	57,31	68,89	74,36	97,56	133,33
Глюкобрассицин	6,96	2,93	4,90	7,53	19,01	13,60	15,11	16,95	20,55	1,33	4,70	43,82
Синигрин	0,49	0,00	0,30	3,77	4,74	16,31	12,47	0,19	17,06	0,60	0,00	44,50
Глюколиберин	0,82	0,00	1,80	5,01	3,28	7,85	14,68	1,59	19,56	0,00	0,00	10,26
Протогитрин	0,04	1,67	0,06	3,47	0,86	1,76	0,82	0,70	1,23	13,00	36,18	14,02
Глюконастурицин	0,00	1,60	0,36	0,15	0,00	0,18	0,17	0,37	0,00	16,80	10,52	0,68
Глюкорифантин	0,45	0,05	0,44	9,10	0,20	0,17	0,37	22,21	0,54	0,07	3,14	1,97
Глюконапин	0,07	0,00	0,00	2,80	0,10	0,66	0,04	0,22	1,06	15,50	1,56	3,56
Глюкобертеронин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,92	11,09	-
Глюкоэруцин	-	-	6,46	0,83	0,15	0,00	0,00	0,13	0,00	2,95	6,58	0,00
Глюкобрассицинантин	-	4,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,08	0,00	9,30	2,03	0,00

распространенным крестоцветным овощем в российском рационе является белокочанная капуста (Е. Л. Денисова с соавт., 2018), которая уступает брюкве по содержанию глюкозинолатов в два раза. При этом 44 % опрошенных молодых россиян вообще не включали в рацион овощи семейства крестоцветных.

Глюкозинолаты являются стабильными соединениями, и их гидролиз происходит только при воздействии специальных ферментов мирозиназ (β -тиогликозидаз). В нормальных условиях мирозиназы и глюкозинолаты находятся в разных клетках растения. При воздействии факторов, нарушающих целостность растения, мирозиназы и глюкозинолаты вступают в контакт, происходит отсоединение глюкозы, и из нестабильных агликонов быстро образуются вторичные метаболиты. В зависимости от исходного типа глюкозинолата и условий окружающей среды формируются разные классы соединений – индолы, изотиоцианаты, тиоцианаты, нитрилы или эпитионитрилы, которые оказывают антимикробное или токсическое действие, а также формируют горькое послевкусие у растений, употребляемых в пищу. Таким образом, в природе система глюкозинолатов-мирозиназ является одной из основных линий биохимической защиты растения. Помимо крестоцветных, глюкозинолаты обнаруживаются у представителей еще 15 семейств, относящихся к порядку *капустоцветных* (*Brassicales*).

Помимо растений, способностью синтезировать мирозиназы обладает микробиота толстой кишки. Даже если при термической обработке растительные ферменты разрушились, микробные мирозиназы обеспечат расщепление глюкозинолатов до вторичных активных метаболитов (L. Elfoul с соавт., 2001; V. Rungapamestry с соавт., 2007). Однако при употреблении сырых капустных овощей с интактными растительными мирозинами процесс гидролиза в верхних отделах желудочно-кишечного тракта происходит интенсивнее, и усвоение изотиоцианатов и других метаболитов выше, чем после термической обработки (V. Rungapamestry с соавт., 2007; E. Caruano с соавт., 2007).

Наибольшей биологической активностью обладают такие производные глюкозинолатов, как индол-3-карбинол и изотиоцианаты. Индол-3-карбинол образуется при распаде глюкobrассицина. Как видно из табл., хорошими пищевыми источниками глюкobrассицина являются брюссельская, савойская и цветная капуста, брокколи, кале и белокочанная капуста. Большая часть этих продуктов отсутствует в питании россиян. Для оптимизации рациона и повышения адаптационного потенциала могут быть использованы дополнительные источники глюкозинолатов. В настоящее время в Российской Федерации и других странах Таможенного союза в составе специализированной пищевой продукции для взрослых, включая БАД к пище, адекватным уровнем суточного потребления считаются 50 мг индол-3-карбинола, верхний допустимый уровень потребления – 300 мг в сутки (Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору [контролю]. Утверждены решением комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 года № 299). В большинстве проводимых исследований использовались 300 мг индол-3-карбинола (И-3-К). Именно в этой дозировке

И-3-К обеспечивает максимальное повышение адаптационного потенциала, активацию систем детоксикации и регуляцию внутриклеточных сигнальных систем организма.

Производные глюкозинолатов считаются одной из главных линий защиты организма от онкологических заболеваний. В эпидемиологических исследованиях было обнаружено, что употребление капустных овощей ассоциировано со снижением риска развития рака молочной железы, эндометрия, яичников, желудка, толстой кишки, поджелудочной и предстательной желез, легких, почек и мочевого пузыря (Е. V. Bandera с соавт., 2007; Т. К. Lam с соавт., 2009; В. Liu с соавт., 2012; В. Liu с соавт., 2013; Х. Liu, К. Lv, 2013; Q. J. Wu с соавт., 2013; Q. J. Wu с соавт., 2013; Q. J. Wu с соавт., 2013; J. Zhao, L. Zhao, 2013; В. Nan с соавт., 2014; L. Y. Li с соавт., 2015; С. Xu, с соавт., 2015)

Однако в ряде исследований результаты были противоречивыми, что, по-видимому, объясняется генетическими различиями ферментных систем, принимающих участие в метаболизме и элиминации глюкозинолатов (J. V. Higdop с соавт., 2007).

Механизм действия

И-3-К включает повышение активности ферментов системы цитохрома P450 в печени, регуляцию клеточного цикла и активацию антиоксидантной защиты. Будучи нестабильным соединением, в кислой среде желудка индол-3-карбинол конденсируется с образованием различных вариантов олигомеров, из которых наиболее значимым является дииндолилметан (ДИМ). У человека этот процесс происходит настолько активно, что в моче и плазме крови определяется только ДИМ, но не И-3-К (G. A. Reed с соавт., 2006).

Индол-3-карбинол относится к индукторам II фазы детоксикации ксенобиотиков (C. L.-L. Saw с соавт., 2011.). НАДФН-хинон оксидоредуктаза типа I (NQO1) катализирует превращение потенциально токсичных хинонов в стабильные гидрохиноны. Глутатион-S-трансферазы (ГТ) – семейство антиоксидантных ферментов, принимающих участие в защите клетки от свободнорадикального окисления, обезвреживании и подготовке к элиминации из организма потенциально токсичных и канцерогенных веществ, образовавшихся в результате метаболической активации в первой фазе биотрансформации ксенобиотиков (А. В. Полоников с соавт., 2015). В экспериментальных исследованиях было показано, что И-3-К и ДИМ стимулируют активность ферментов детоксикации NQO1, ГТ и УДФ-глюкуронилтрансферазы (D. Przystupski с соавт., 2019).

И-3-К и ДИМ за счет воздействия на несколько внутриклеточных сигнальных путей способны восстанавливать поврежденную ДНК (Е. G. Rogan, 2006) и регулировать процессы роста и апоптоза раковых клеток (D. Przystupski с соавт., 2019). Они активируют MAP-киназы p38 и киназы N-концевой части фактора транскрипции Jun (JNK) и подавляют активацию транскрипционного фактора NF-κB, вызванную воздействием различных внешних стимулов (V. L. Maruthanila с соавт., 2014). Через систему микроРНК И-3-К тормозит несколько сигнальных путей в раковых клетках, ответственных за клеточную инвазию (EGFR, MTA-2, ИЛ-1Р киназы) (Y. Li с соавт., 2010; В. Т. Ashok с соавт., 2002).

В исследованиях *in vivo* было показано регулирующее влияние И-3-К на сигнальный путь PTEN / АКТ. Ген *PTEN* является супрессором опухолевого роста, его экспрессия снижается по мере прогрессирования цервикальной неоплазии от низкой к высоким степеням и раку шейки матки. В экспериментальных исследованиях И-3-К показал способность стимулировать экспрессию PTEN, подавляя адгезию и инвазию опухолевых клеток (Т. Melkamu с соавт., 2010).

У И-3-К и его производных обнаружены также прямая антиоксидантная активность, противовоспалительное действие и влияние на неоангиогенез (V. L. Maruthanila с соавт., 2014).

Профилактика эстрогенозависимых опухолей

Эффективность И-3-К и ДИМ активно исследовалась в клинических исследованиях. Оба вещества показали хороший профиль безопасности, и их прием не был ассоциирован с развитием серьезных токсических эффектов (G. A. Reed с соавт., 2005).

Основным механизмом действия И-3-К и его производных является регуляция системы детоксикации в печени. Метаболизм эстрогенов включает фазу трансформации с участием системы цитохрома P450. Под действием цитохрома P450 1A2 образуются 2-гидроксиэстрогены, обладающие слабым эстрогеновым действием и способные препятствовать соединению более активных гормонов и метаболитов с эстрогеновыми рецепторами, снижая тем самым избыточную пролиферативную активность. Их аналог 16α-гидроксиэстрон (16α-ОН-эстрон), синтезирующийся под действием цитохрома P450 3A4, обладает генотоксическим действием, стимулируя внеочередное образование ДНК и гиперпролиферацию эпителиальных клеток. Снижение соотношения 2-ОН-эстрона и 16α-ОН-эстрона свидетельствует о преобладании 16α-ОН-эстрона над 2-ОН-эстрогенами и отражает высокий риск развития рака матки и молочной железы (F. Zhang с соавт., 1999).

Воздействуя на систему цитохромов P450, И-3-К способен сдвигать гидроксилирование эстрона в сторону образования 2-ОН-эстрона вместо 16α-ОН-эстрона, оказывая тем самым защитный эффект в отношении эстрогензависимых опухолей. (J. J. Michnovicz, H. L. Bradlow; 1991).

В экспериментальных моделях было показано, что И-3-К повышает 2-гидроксилирование эстрогена и снижает вероятность развития рака эндометрия у генетически предрасположенных к нему животных (Т. Kojima с соавт., 1994). Вместе с тем было обнаружено, что введение И-3-К в больших дозах может стимулировать не только 2-, но и 4-гидроксилирование эстродиола в печени и увеличивать риск развития аденокарцином матки у крыс (М. Yoshida с соавт., 2004). В нескольких экспериментальных исследованиях сочетание И-3-К с известными канцерогенами (афлатоксин и др.) также приводило не к ожидаемому онкопротективному результату, а, напротив, увеличивало количество и размер опухолей у животных в печени и щитовидной железе (В. М. Lee, К.-К. Park; 2003). В клинических исследованиях проонкогенного эффекта И-3-К не наблюдалось, но вопрос о дозах и сроках его применения остается открытым.

Повышение уровня образования 2-ОН-эстрогена при приеме И-3-К было продемонстрировано в ряде клинических исследований как у здоровых добровольцев, так и в группах риска развития эстрогензависимых опухолей. У здоровых добровольцев, как женщин, так и мужчин, кратковременный прием И-3-К в дозе 6–7 мг на 1 кг веса в день был ассоциирован с повышением содержания в моче 2-ОН-эстрогена в среднем на 91 % и снижением содержания 16 α -ОН-эстрогена на 45 % (J. J. Michnovicz с соавт., 1997).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 57 женщин из группы высокого риска развития рака груди, было показано, что в дозе 300–400 мг И-3-К стимулирует образование 2-ОН-эстрогена. Эффект носит дозозависимый характер – дозы менее 300 мг оказались неэффективны (G. Y. Wong с соавт., 1997).

В еще одном исследовании у женщин из группы риска прием 400 и 800 мг И-3-К на протяжении 4 недель был ассоциирован с повышением соотношения 2-ОН-эстрогена и 16 α -ОН-эстрогена в моче на 66 % по сравнению с периодом приема плацебо. Максимальное повышение содержания 2-ОН-эстрогена наблюдалось при приеме 400 мг И-3-К, дальнейшее увеличение дозы не оказывало выраженного эффекта на величину этого показателя. В дозе 800 мг И-3-К способствовал повышению концентрации цитохрома P450 1A2 у 94 % участников в среднем в 4,1 раза. При этом заметной динамики концентрации половых гормонов (эстрадиола, прогестерона, лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона) и глобулина, связывающего половые гормоны, не отмечалось. У И-3-К было подтверждено также стимулирующее действие на антиоксидантную систему организма: активность глутатионтрансферазы лимфоцитов увеличивалась на 69 % (G. A. Reed с соавт., 2005).

Индол-3-карбинол широко используется в российской акушерско-гинекологической практике. Были проведены несколько десятков исследований по применению индол-3-карбинола при различных гинекологических и онкологических заболеваниях.

Было доказано, что прием И-3-К в дозе 270–360 мг в день на протяжении 6 месяцев способствует улучшению самочувствия или полному исчезновению симптомов у 90 % женщин с фиброзно-кистозной мастопатией. При объективном обследовании различная степень регресса уплотнений и объемных образований наблюдалась у 63 % женщин (Э. Т. Зилькарнаева с соавт., 2008).

Прием И-3-К для профилактики рецидива доброкачественных узловых образований МЖ после их оперативного удаления показал эффективность у 97,2 % пациенток (А. С. Филатов с соавт., 2016).

Было проведено исследование эффективности включения И-3-К в комплексную прегравидарную подготовку женщин с миомой матки малых размеров. У большинства пациенток отмечались нарушения менструального цикла, симптомы предменструального напряжения и невозможность забеременеть после отмены контрацепции. Прием И-3-К способствовал уменьшению диаметра миомы в среднем на 10 % через 6 месяцев (средний размер узлов исходно – 23,8 мм, спустя 6 месяцев – 21,4 мм). У пациенток с многоузловой миомой матки прием И-3-К в течение года

способствовал уменьшению размеров узлов еще на 8,5 %. Также было отмечено улучшение фертильной функции: у 34,5 % женщин наступила запланированная беременность (Л. И. Трубникова, 2009).

Изучалась способность И-3-К предупреждать рецидивы кист яичников (фолликулярных, желтого тела). После проведения цистэктомии пациенткам на протяжении 3 месяцев назначали прием или 300 мг ИЗК, или комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в циклическом режиме. После прекращения приема препаратов частота рецидивов кист была минимальной и достоверно не различалась между группами, но частота наступления беременности в следующие 6 месяцев была достоверно выше в группе женщин, принимавших И-3-К: 53,0 против 26,7 % в группе принимавших КОК (Ю. А. Кадесникова с соавт., 2008).

В целом, способствуя нормализации баланса 2-ОН-эстрогена и 16 α -ОН-эстрогена, И-3-К оказывает разнообразное положительное влияние на состояние органов репродуктивной системы и улучшает фертильность.

Вирус-индуцированные опухоли

Особый интерес представляет влияние И-3-К на опухоли, возникновение которых связано с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Помимо снижения количества пролиферативного 16 α -ОН-эстрогена, И-3-К блокирует онкобелки Е6 и Е7, препятствуя пролиферации инфицированных ВПЧ клеток и делая их доступными для действия интерферона, а также индуцирует их апоптоз (Н. Г. Бердникова с соавт., 2010).

Одним из клинических проявлений инфицирования человека ВПЧ являются остроконечные кондиломы аногенитальной области. И-3-К продемонстрировал способность предотвращать рецидивы, прогрессирование и появление новых кондилом, а также способствовал более быстрой и полной элиминации ВПЧ из организма (Н. Г. Бердникова с соавт., 2010).

Развитие рецидивирующего респираторного папилломатоза (РРП) – доброкачественной опухоли дыхательных путей – также связано с инфицированием слизистой оболочки гортани папилломавирусом (М. Г. Галицкая, 2009). Было обнаружено, что инфицирование человека ВПЧ увеличивает 16 α -гидроксилирование эстрадиола, тем самым увеличивая количество 16 α -ОН-эстрогена. Эстрадиол и 16 α -ОН-эстрон стимулируют пролиферацию и здоровых, и инфицированных ВПЧ клеток слизистой, в то время как 2-ОН-эстрон оказывает антипролиферативный эффект. Одним из наиболее длительных клинических исследований по И-3-К было открытое наблюдение за 33 пациентами с РРП, которые в послеоперационном периоде начинали принимать И-3-К. Прием 200 мг И-3-К дважды в день на протяжении 4,8 года привел к положительному результату у 63 % взрослых пациентов. У 11 пациентов (33 %) отмечалась полная ремиссия, и им больше не требовалось оперативное лечение. Еще у 10 пациентов (30 %) наблюдалось уменьшение роста папиллом, им, соответственно, требовались более редкие операционные вмешательства. Если до приема И-3-К удалять папилломы приходилось в среднем каждые 3,0 месяца, то на фоне приема И-3-К

межоперационный интервал увеличился до 12,5 месяца. У 12 пациентов прием И-3-К не приводил к значимому уменьшению роста папиллом. Ухудшения состояния не было зарегистрировано ни в одном случае (С.А. Rosen, P.С. Bryson; 2004).

Схожие результаты были обнаружены у пациенток с гистологически подтвержденной интраэпителиальной неоплазией вульвы высокой степени злокачественности. Тринадцать пациенток были разделены на две группы для приема 200 мг (n = 6) и 400 мг И-3-К в день (n = 7) в течение 6 месяцев. В обеих группах прием И-3-К способствовал увеличению соотношения 2-гидроксиэстрона и 16α-гидроксиэстрона в моче и облегчению симптомов — уменьшению боли и зуда, сокращению размеров и тяжести неоплазии на вульвоскопии без выраженного различия между группами. Однако результаты биопсии образований показали, что после 6-месячного приема И-3-К степень VIN оставалась прежней (R. Naik с соавт., 2006).

Проводились исследования по применению И-3-К у женщин с предраковым поражением шейки матки. В то время как при гистологически подтвержденной цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) I степени спонтанная регрессия может наблюдаться в 60–85% случаев, при II и III степени спонтанная регрессия маловероятна, а риск перерождения в инвазивный рак составляет 5–22% (С. Kietpeerakool, J. Srisomboon; 2009). Прием И-3-К в дозе 200 или 400 мг на протяжении 12 недель пациентками с гистологически подтвержденной CIN II–III приводил к полной регрессии неоплазии у 50 и 44% женщин соответственно. В группе плацебо случаев полной регрессии неоплазии не зафиксировано (M. C. Bell с соавт., 2000).

Заключение

Эпидемиологические и клинические исследования указывают на потенциальный антиканцерогенный эффект глюкозинолатов в целом и И-3-К, в частности. Глюкозинолаты содержатся в большом количестве растений семейства крестоцветных, однако их потребление в современном обществе незначительно и зачастую не позволяет удовлетворить физиологическую потребность в этом классе минорных веществ.

Для оптимизации рациона питания и повышения адаптационного потенциала могут использоваться биологически активные добавки к пище — источники отдельных глюкозинолатов (И-3-К, ДИМ и др.) Биологический эффект И-3-К является результатом действия множества одновременно действующих молекулярных механизмов, которые включают регуляцию метаболизма ксенобиотиков, процессов воспаления, апоптоза, клеточного цикла, ангиогенеза, метастазирования и эпигенетическое действие.

Вместе с тем в отдельных экспериментальных моделях был обнаружен проканцерогенный эффект больших доз И-3-К, что заставляет внимательнее относиться к выбору контингента для применения И-3-К. Большая часть исследований включала небольшие группы пациентов, а средняя продолжительность приема И-3-К составляла 3–6 месяцев. Необходимы дальнейшие длительные мультицентровые исследования, которые позволят точнее определить роль

И-3-К и его производных в защите организма от действия экзо- и эндогенных канцерогенов, оптимальные дозировки и продолжительность приема.

Публикация подготовлена при поддержке программы «Проект 5–100» Российского университета дружбы народов.

Список литературы

1. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации».
2. Steinhilber A, Linseisen J. Dietary intake of individual glucosinolates in participants of the EPIC-Heidelberg cohort study. *Ann Nutr Metab.* 2009; 54 (2): 87–96.
3. Денисова Е. А., Королев А. А., Никитенко Е. И., Кирпиченкова Е. В., Фетисов П. Н., Козлов В. В., Онищенко Г. Г. Гигиеническая оценка содержания индолов в рационе студентов медицинского университета // Вопросы питания. 2018. № 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gigienicheskaya-otsenka-soderzhaniya-indolov-v-ratsione-studentov-meditsinskogo-universiteta>.
4. Elfoul L, Rabot S, Khelifa N, Quinsac A, Duguay A, Rimbault A. Formation of allyl isothiocyanate from sinigrin in the digestive tract of rats monoassociated with a human colonic strain of *Bacteroides thetaiotaomicron*. *FEMS Microbiol Lett.* 2001; 197 (1): 99–103.
5. Rungapamestry V, Duncan AJ, Fuller Z, Ratcliffe B. Effect of cooking brassica vegetables on the subsequent hydrolysis and metabolic fate of glucosinolates. *Proc Nutr Soc.* 2007; 66 (1): 69–81.
6. Capuano E, Dekker M, Verkerk R, Oliviero T. Food as Pharma? The Case of Glucosinolates. *Curr Pharm Des.* 2017; 23 (19): 2697–2721.
7. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Утверждены решением комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 года № 299.
8. Bandera EV, Kushi LH, Moore DF, Gilkins DM, McCullough ML. Fruits and vegetables and endometrial cancer risk: a systematic literature review and meta-analysis. *Nutr Cancer.* 2007; 58 (1): 6–21.
9. Lam TK, Gallicchio L, Lindsley K, et al. Cruciferous vegetable consumption and lung cancer risk: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18 (1): 184–195.
10. Liu B, Mao Q, Cao M, Xie L. Cruciferous vegetables intake and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Int J Urol.* 2012; 19 (2): 134–141.
11. Liu B, Mao Q, Lin Y, Zhou F, Xie L. The association of cruciferous vegetables intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *World J Urol.* 2013; 31 (1): 127–133.
12. Liu X, Lv K. Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast.* 2013; 22 (3): 309–313.
13. Wu QJ, Yang Y, Vogtman E, et al. Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Oncol.* 2013; 24 (4): 1079–1087.
14. Wu QJ, Yang Y, Wang J, Han LH, Xiang YB. Cruciferous vegetable consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci.* 2013; 104 (8): 1067–1073.
15. Wu QJ, Xie L, Zheng W, et al. Cruciferous vegetables consumption and the risk of female lung cancer: a prospective study and a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013; 24 (7): 1918–1924.
16. Zhao J, Zhao L. Cruciferous vegetables intake is associated with lower risk of renal cell carcinoma: evidence from a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e75732.
17. Han B, Li X, Yu T. Cruciferous vegetables consumption and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis of observational studies. *Diagn Pathol.* 2014; 9: 7.
18. Li LY, Luo Y, Lu MD, Xu XW, Lin HD, Zheng ZQ. Cruciferous vegetable consumption and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2015; 13: 44.
19. Xu C, Zeng XT, Liu TZ, et al. Fruits and vegetables intake and risk of bladder cancer: a PRISMA-compliant systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (17): e759.
20. Higdon JV, Delage B, Williams DE, Dashwood RH. Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. *Pharmacol Res.* 2007; 55 (3): 224–236. DOI: 10.1016/j.phrs.2007.01.009.
21. Reed GA, Arneson DW, Putnam WC, et al. Single-dose and multiple-dose administration of indole-3-carbinol to women: Pharmacokinetics based on 3,3'-diindolylmethane. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15: 2477–81.
22. Saw, C.L.-L.; Cintrón, M.; Wu, T.-Y.; Guo, Y.; Huang, Y.; Jeong, W.-S.; Kong, A.-N.T. Pharmacodynamics of dietary phytochemical indoles I3C and DIM: Induction of Nrf2-mediated phase II drug metabolizing and antioxidant genes and synergism with isothiocyanates. *Biopharm. Drug Dispos.* 2011; 32, 289–300.
23. Полоников А. В., Иванов В. П., Богомазов А. Д., Солодилова М. А. (2015). Генетико-биохимические механизмы вовлеченности ферментов антиоксидантной системы в развитие бронхиальной астмы. *Биомедицинская химия.* 61 (4), 427–439.
24. Przysupski D, Niemczura MJ, Górka A, et al. In Search of Panacea-Review of Recent Studies Concerning Nature-Derived Anticancer Agents. *Nutrients.* 2019; 11 (6): 1426. Published 2019 Jun 25. DOI: 10.3390/nu11061426.
25. Rogan EG. The natural chemopreventive compound indole-3-carbinol: state of the science. *In Vivo.* 2006; 20 (2): 221–228.
26. Maruthanila VL, Poomima J, Mirunalini S. Attenuation of Carcinogenesis and the Mechanism Underlying by the Influence of Indole-3-carbinol and Its Metabolite 3,3'-Diindolylmethane: A Therapeutic Marvel. *Adv Pharmacol Sci.* 2014; 2014: 832161. DOI: 10.1155/2014/832161.

27. Li Y.; VandenBoom T.G.; Wang Z.; Kong D.; Ali S.; Philip P.A.; Sarkar F.H. miR-146a Suppresses Invasion of Pancreatic Cancer Cells. *Cancer Res.* 2010, 70, 1486–1495.
28. Ashok B.T.; Chen Y.G.; Liu X.; Garikapaty V.P.S.; Sepowitz R.; Tschorn J.; Roy K.; Mittelman A.; Tiwari R.K. Multiple molecular targets of indole-3-carbinol, a chemopreventive anti-estrogen in breast cancer. *Eur. J. Cancer Prev.* 2002, 11 (Suppl. 2), S86–S93.
29. Melkamu T.; Zhang X.; Tan J.; Zeng Y.; Kassie F. Alteration of microRNA expression in vinyl carbamate-induced mouse lung tumors and modulation by the chemopreventive agent indole-3-carbinol. *Carcinogenesis* 2010, 31, 252–258.
30. Qi M.; Anderson AE; Chen DZ; Sun S.; Auburn KJ. Indole-3-carbinol prevents PTEN loss in cervical cancer in vivo. *Mol Med.* 2005; 11 (1–12): 59–63. DOI: 10.2119/2006-00007.Auborn.
31. Reed GA, Peterson KS, Smith HJ, et al. A phase I study of indole-3-carbinol in women: tolerability and effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14 (8): 1953–1960. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0121.
32. Zhang F, Chen Y, Pisha E, Shen L, Xiong Y, van Breemen RB, Bolton JL. The major metabolite of equilin, 4-hydroxyequilin, autoxidizes to an o-quinone which isomerizes to the potent cytotoxin 4-hydroxyequilenin-o-quinone. *Chem Res Toxicol* 1999 12 (2): 204–213.
33. Suto A, Wong GY, Osborne MP, Bradlow HL. Induction by estrogen metabolite 16 α -hydroxysterone of genotoxic damage and aberrant proliferation in mouse mammary epithelial cells. *J Natl Cancer Ins* 1992; 84: 634–8.
34. Michnovicz JJ, Bradlow HL. Altered estrogen metabolism and excretion in humans following consumption of indole-3-carbinol. *Nutr Cancer* 1991; 16: 59–66.
35. Michnovicz JJ, Adlercreutz H, Bradlow HL. Changes in levels of urinary estrogen metabolites after oral indole-3-carbinol treatment in humans. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89 (10): 718–723. DOI: 10.1093/jnci/89.10.718.
36. Wong GY, Bradlow L, Sepkovic D, Mehl S, Mailman J, Osborne MP. Dose-ranging study of indole-3-carbinol for breast cancer prevention. *J Cell Biochem Suppl.* 1997; 28–29: 111–116. DOI: 10.1002/(sici)1097-4644(1997)28/29+<111::aid-jcb12>3.0.co;2-k.
37. Kojima T.; Tanaka T.; Mori H. Chemoprevention of spontaneous endometrial cancer in female Donryu rats by dietary indole-3-carbinol. *Cancer Res.* 1994, 54, 1446–1449.
38. Lee B.M., Park K.-K. Beneficial and adverse effects of chemopreventive agents. *Mutation Research*, vol. 523–524, pp. 265–278, 2003.
39. Yoshida M, Katashima S, Ando J, et al. Dietary indole-3-carbinol promotes endometrial adenocarcinoma development in rats initiated with N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, with induction of cytochrome P450s in the liver and consequent modulation of estrogen metabolism. *Carcinogenesis*. 2004; 25 (11): 2257–2264. DOI: 10.1093/carcin/bgh225.
40. Зулькарнаева Э.Т., Хакимова Р.Х., Лапан Е.И., Благодетелев И.А. Индол-3-карбинол в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2008. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/indol-3-karbinol-v-lechenii-dobrokachestvennyh-zabolevaniy-molochnoy-zhelezy> (дата обращения: 05.06.2020).
41. Филатов А.С., Усманова Т.Э. Профилактика послеоперационных рецидивов фиброаденом молочной железы // *Research'n Practical Medicine Journal*. 2016. Спецвыпуск. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-posleoperatsionnyh-retsidivov-fibroadenom-molochnoy-zhelezy>.
42. Трубникова А.И., Баратюк Н.Ю., Вознесенская Н.В., Албутова М.А. Использование индол-3-карбинола в комплексной прегравидарной подготовке женщин с гиперпластическими процессами репродуктивных органов и молочных желез // *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2009. № 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-indol-3-karbinola-v-kompleksnoy-pregravidarnoy-podgotovke-zhenschin-s-giperplasticheskimi-protsessami-reproduktivnykh>.
43. Кадесникова Ю.А., Петров И.А., Окорочков А.О., Тихоновская О.А., Петрова М.С. Роль препарата, содержащего индол-3-карбинол, в комплексном лечении кист яичников // *СМЖ*. 2008. № 4–1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-preparata-soderzhashego-indol-3-karbinol-v-kompleksnom-lechenii-kist-yaichnikov>.
44. Бердникова Н.Г., Фартух Д.А., Иванова В.Н., Сорокин В.Г. Новые клинико-фармакологические подходы к лечению эпидермальных проявлений папилломавирусной инфекции // *Биомедицина*. 2010. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-kliniko-farmakologicheskie-podhody-k-lecheniyu-epidermalnykh-proyavleniy-papillomavirusnoy-infektsii>.
45. Галицкая М.Г. Рецидивирующий респираторный папилломатоз у детей: этиология, клиника, лечение и профилактика // *ПФ*. 2009. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/retsiviruyushchiy-respiratornyy-papillomatоз-u-detey-etiologya-klinika-lechenie-i-profilaktika>.
46. Rosen CA, Bryson PC. Indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results. *J Voice* 2004; 18: 248–53.
47. Naik R, Nixon S, Lopes A, Godfrey K, Hatem M, Monaghan J. A randomized phase II trial of indole-3-carbinol in the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 786–90.
48. Kietpeerakool C, Srisomboon J. Medical treatment of cervical intraepithelial neoplasia II, III: an update review. *Int J Clin Oncol*. 2009; 14 (1): 37–42. DOI: 10.1007/s10147-008-0795-x.
49. Bell MC, Crowley-Nowick P, Bradlow HL et al. Placebo-controlled trial of indole-3-carbinol in the treatment of CIN. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 123–9.

Для цитирования: Орлова С.В., Никитина Е.А., Карушина Л.И., Пигарёва Ю.А., Пронина О.Е. Яценко Е.В., Магомедова Х.А. Индол-3-карбинол как потенциальный фактор антиканцерогенной защиты: позиция диетолога. *Медицинский алфавит*. 2020 (16): 15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-15-20>.

For citation: Orlova S.V., Nikitina E.A., Karushina L.I., Pigaryova Yu.A., Pronina O.E., Yatsenko E.V., Magomedova Kh.A. Indole-3-carbinol as potential factor in anti-carcinogenic protection: nutritionist's position. *Medical alphabet*. 2020 (16): 15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-15-20>.



14-16 октября 2020

Администрация Волгоградской области,
Комитет здравоохранения Волгоградской области,
Волгоградский государственный медицинский университет,
Выставочный центр "Царицынская ярмарка"

XXXI специализированная межрегиональная выставка

МЕДИЦИНА и ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

В рамках выставки специализированная экспозиция
ЗДОРОВЬЕ МАМЫ И МАЛЫША

www.zarexpo.ru



Место проведения: Волгоград Арена
пр. В.И. Ленина, 76

Выставочный центр "Царицынская ярмарка"
Тел./факс: (8442) 26-50-34, e-mail: nastya@zarexpo.ru