

Глюкозинолаты как потенциальные факторы защиты репродуктивной системы женщины (обзор)

С. В. Орлова¹, Е. А. Никитина¹, Н. В. Балашова¹, А. Н. Водолазкая², Е. В. Прокопенко³

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва

² Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena, Москва

³ ООО «ИНВИТРО», Москва

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В структуре патологии женской репродуктивной системы гиперпластические заболевания находятся на втором месте после инфекционных, а по тяжести последствий занимают первое место. Известно, что отдельные фитонутриенты обладают хемопротекторным действием в отношении органов репродуктивной системы.

Цель обзора. Оценить потенциальный защитный эффект глюкозинолатов и их производных, выделенных из крестоцветных растений, на репродуктивные органы женщины.

Материалы и методы. Проведен системный обзор литературных данных из PubMed, MEDLINE, КиберЛенинка и т.д.

Результаты и обсуждение. Заключение. Обзор показал высокий хемопротекторный потенциал глюкозинолатов в коррекции гиперпластических и пролиферативных заболеваний репродуктивной системы женщин. Производные глюкозинолатов индол-3-карбинол (ИЗК), дииндолимметан (ДИМ) и сульфорафан являются перспективными природными соединениями в отношении профилактики различных опухолевых заболеваний. Требуется дальнейшие исследования по выбору эффективной дозы активных соединений, комбинаций и рекомендаций по практическому применению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глюкозинолаты, крестоцветные, индол-3-карбинол, дииндолимметан, сульфорафан, эстрогензависимые опухоли, вирус-индуцированные опухоли, антиканцерогенный эффект.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Glucosinolates as potential protection factors for the female reproductive system (review)

S. V. Orlova¹, E. A. Nikitina¹, N. V. Balashova¹, A. N. Vodolazkaya², E. V. Prokopenko³

¹ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

² Austrian Clinic of micronutrient therapy Biogena, Moscow, Russia

³ 'INVITRO' Limited Liability Company, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Hyperplastic diseases of the female reproductive system are localized in second place after infectious diseases, and take first place by severity. It is known that certain phytonutrients have a chemoprotective effect on the organs of the reproductive system.

The purpose of this review is to evaluate the potential protective effect of glucosinolates and their derivatives isolated from cruciferous plants on the female reproductive organs.

Material and methods. A systematic review of literature data from PubMed, MEDLINE, CyberLeninka, etc. was carried out.

Results and discussion. Conclusion. The review showed a significant potential chemoprophylactic potential of glucosinolates in the correction of hyperplastic and proliferative diseases of the female reproductive system. Glucosinolate derivatives such as indole-3-carbinol (I3C), diindolylmethane (DIM), and sulforaphane are promising natural compounds for the prevention of various tumor diseases. Further studies are required regarding dosages, combinations and recommendations for practical use.

KEY WORDS: glucosinolates, cruciferous, indole-3-carbinol, diindolylmethane, sulforaphane, estrogen-dependent tumors, virus-induced tumors, anticarcinogenic effect, cancer prevention

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

This publication was supported by the RUDN University Strategic Academic Leadership Program.

Введение

Проблема состояния репродуктивной функции женщин приобретает большую актуальность в связи с омоложением гиперпластических заболеваний, с одной стороны, и поздним планированием беременности (после 40 лет) – с другой [1]. Большое значение имеют ранняя диагностика и лечение изменений в гормонозависимых тканях, в том числе в рамках комплексной прегравидарной подготовки, так как пролиферативные состояния имеют тенденцию к прогрессированию во время беременности, а рак молочной железы – самая частая злокачественная опухоль женской репродуктивной системы [2].

Рак яичников занимает шестое место среди наиболее часто диагностируемых онкозаболеваний у женщин и является второй по распространенности причиной смертности от рака женских половых органов во всем мире [3]. При планировании беременности необходимо проведение мероприятий, направленных на коррекцию гормональной дисфункции и торможение процессов гиперплазии в половых органах.

Растения семейства капустных, или крестоцветных, являются хорошим пищевым источником витамина С, кальция и серосодержащих минеральных биологически активных

веществ – глюкозинолатов. Глюкозинолаты играют важную роль в адаптационных реакциях организма и поддержании здоровья клеток и органов. В настоящее время известно более 130 глюкозинолатов, но лишь небольшая часть из них присутствует в составе продуктов, традиционно употребляемых человеком [4]. В небольших количествах глюкозинолаты обнаруживаются у представителей еще 15 семейств, относящихся к порядку капустоцветных (Brassicales). Самыми распространенными глюкозинолатами в рационе питания человека являются глюкобрассицин, синигрин, глюкоиберин и глюкорафанин.

Нативные глюкозинолаты в клетках крестоцветных не активны, но под действием фермента мирозиназы, высвобождающегося при разрушении клеток растения или синтезируемого микробиотой толстой кишки, образуются высокоактивные метаболиты. В зависимости от исходного типа глюкозинолата и условий окружающей среды формируются разные классы соединений – индолы, изотиоцианаты, тиоцианаты, нитрилы или эпитионитрилы. Наибольшей биологической активностью обладают такие производные глюкозинолатов, как индол-3-карбинол и изотиоцианаты.

Индол-3-карбинол образуется при распаде глюкобрассицина, содержащегося в большом количестве в брокколи, брюссельской, савойской, кудрявой, цветной и, в меньшей степени, белокочанной капусте [4]. В качестве индуктора ферментов метаболизма ксенобиотиков И-3-К рекомендуется взрослым для ежедневного приема в количестве 50 мг в сутки [5]. Исследования показали, что фактическое потребление глюкозинолатов с пищей в развитых странах значительно ниже. В Германии мужчины и женщины получают с пищей 3,5 и 4,2 мг глюкобрассицина соответственно [4], в Испании среднесуточное потребление всех глюкозинолатов составляет 6,5 мг [6]. В Российской Федерации, согласно опросу, основным крестоцветным растением в рационе молодых людей является белокочанная капуста [7], при этом 44 % опрошенных вообще не включали капустные в ежедневный рацион питания.

В качестве дополнительного источника индол-3-карбинола для оптимизации рациона питания могут быть использованы биологически активные добавки к пище, а при необходимости терапевтического эффекта – лекарственные препараты. В кислой среде желудка индол-3-карбинол конденсируется с образованием различных вариантов олигомеров, из которых наиболее значимым является дииндолилметан (ДИМ). Именно этот метаболит обнаруживается в моче и плазме крови человека [8].

Еще один значимый ингредиент крестоцветных – сульфорафан – образуется из глюкорафанина. Сульфорафан быстро проникает в клетки, конъюгируется с глутатионом и глутатион-S-трансферазой, что способствует его накоплению [9–10].

В настоящее время производные глюкозинолатов рассматриваются в качестве одной из основных групп минорных биологически активных веществ, обеспечивающих повышение адаптационного потенциала организма, активацию систем детоксикации ксенобиотиков и регуляцию сигнальных систем клеток, принимающих участие в защите от развития онкологических заболеваний.

Механизм действия

Производные глюкозинолатов (И-3-К, ДИМ и др.) повышают активность ферментов I и II фаз детоксикационной системы печени, принимают участие в активации антиоксидантной защиты и регуляции клеточного цикла.

Известно, что цитохромы Р-450 катализируют ключевые фазы метаболизма эстрогенов, в частности, увеличивают образование «физиологического» 2-гидроксиэстрона (2-ОНЕ1), известного своими антипролиферативными свойствами, вместо «агрессивного» 16 α -гидроксиэстрона (16 α -ОНЕ1), обладающего генотоксическими свойствами, а также образующего с эстрогеновыми рецепторами прочную ковалентную связь и, как следствие, индуцирующего пролонгированный пролиферативный сигнал [11]. 2-гидроксиэстрон известен своим защитным эффектом в отношении риска развития РМЖ, тогда как 16 α -гидроксиэстрон является выраженным митогенным и проканцерогенным метаболитом эстрона [12]. Известно, что преобладание 16 α -ОНЕ1 и снижение соотношения 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 отражает высокий риск развития рака матки и молочной железы [13]. Индол-3-карбинол, стимулируя образование антипролиферативного 2-гидроксиэстрона, изменяет соотношение 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 в пользу первого, препятствует фосфорилированию цитоплазматических белков – участников каскадной передачи, индуцируемой эпидермальным фактором роста (ЭФР), стимулирует апоптоз опухолевых клеток [14].

За счет смещения соотношения метаболитов женских половых гормонов И-3-К и ДИМ приводят к торможению развития вируса папилломатоза человека (ВПЧ) и приостанавливают формирование папилломатозных образований, склонных к инфильтративному росту и малигнизации. Помимо влияния на гормональный обмен 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 [15].

Рецепторы к эстрогенам имеют решающее значение для митогенного ответа на эстрогены при большинстве злокачественных опухолей репродуктивной системы. Индол-3-карбинол и ДИМ также снижают экспрессию генов эстрогеновых рецепторов альфа [16], что приводит к сдвигу в эстроген-опосредованном клеточном и биохимическом эффектах в эстроген-чувствительных клетках и тканях [17–18].

Противоопухолевое действие И-3-К и ДИМ реализуется также за счет стимуляции апоптотической гибели опухолевых клеток, блокирования деления трансформированных клеток, торможения пролиферативных сигналов, индуцированных цитокинами и полипептидными ростовыми факторами, причем как на рецепторном уровне, так и на уровне цитоплазматических сигнальных киназ [19–21]. Воздействуя на несколько внутриклеточных сигнальных путей, И-3-К и ДИМ принимают участие в репарации поврежденной ДНК и регулировке роста и апоптоза раковых клеток [22–23]. Они подавляют активацию транскрипционного фактора NF- κ B, вызванную воздействием различных внешних стимулов [24]. Через систему микроРНК И-3-К тормозит несколько

сигнальных путей в раковых клетках, ответственных за клеточную инвазию (EGFR, MTA-2, ИЛ-1Р киназы) [17, 25]. 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 [26].

Сульфорафан повышает уровень ферментов II фазы биотрансформации проканцерогенов и канцерогенов в клетках печени [27]. Сульфорафан способен ингибировать индукцию CYP1A1 и способствует замедлению транслокации NF-κB, что блокирует передачу воспалительных сигналов ядру [28]. И-3-К и ДИМ могут действовать синергетически с сульфорафаном в передаче сигналов Nrf-2 в линии раковых клеток человека (HepG2-C8) и ингибировании клеточной пролиферации в клетках рака толстой кишки человека [29].

Наблюдательные исследования

В настоящий момент установлено наличие достоверной обратной корреляции между высоким уровнем употребления в пищу овощей семейства крестоцветных и частотой возникновения различных онкологических заболеваний, а также более низкой концентрацией маркеров оксидативного стресса [30–32]. В эпидемиологических наблюдениях было обнаружено, что употребление крестоцветных растений ассоциировано со снижением риска развития рака легких, желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, почек и мочевого пузыря [33–41]. Также было обнаружено защитное действие крестоцветных в отношении развития онкологических процессов органов репродуктивной системы: молочной железы, яичников и эндометрия у женщин и предстательной железы у мужчин. В метаанализах было показано, что высокое потребление крестоцветных ассоциировано со снижением риска развития рака молочной железы в среднем на 15 % [42], яичников – на 11 % [43]. Каждые 100 г капустных овощей в день способствовали снижению относительного риска развития рака эндометрия на 21 % [44].

Также заслуживают интереса данные об эффективности применения состава, который содержит И-3-К в сочетании с аскорбином. Аскорбин – это природное соединение, главный продукт трансформации алкалоида глюкобрасцина, содержащегося в высоких концентрациях в овощах семейства крестоцветных [57], в частности, в капусте брокколи. Аскорбин усиливает активность ферментов, принимающих участие в метаболизме ксенобиотиков, и ослабляет токсические эффекты ряда веществ [57]. Исследование, проведенное на животных, показало, что применение состава, содержащего как И-3-К, так и аскорбин, лучше активировало работу кишечных многофункциональных оксидаз (80-кратное увеличение), чем каждое из этих веществ по отдельности [58]. Напомним, что многофункциональные оксидазы – одна из главных ферментных детоксикационных систем организма.

Сегодня на фармацевтическом рынке есть препараты российского производства, в состав которых входит не только высокоочищенный И-3-К, но и концентрат капусты брокколи – естественный источник аскорбигена.

Исследования *in vivo*

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 [45].

В клинических исследованиях кратковременный прием И-3-К приводил к повышению содержания в моче 2-ОНЕ1 в среднем на 91 % и снижению содержания 16α-ОНЕ1 на 45 % у здоровых добровольцев [46]. У женщин из группы высокого риска развития рака груди прием И-3-К на протяжении нескольких недель также показал способность стимулировать образование 2-ОНЕ1, при этом эффект наблюдался при использовании не менее 300 мг И-3-К, а максимальное увеличение соотношения 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 наблюдалось при приеме 400 мг И-3-К [47–48]. Прием И-3-К способствовал повышению активности ферментов антиоксидантной системы: активность глутатионтрансферазы лимфоцитов увеличивалась на 69 % [48].

Повышение соотношения ОНЕ1/16α-ОНЕ1 наблюдалось также на фоне дополнительного приема ДИМ у женщин, получавших тамоксифен по поводу рака груди. Также прием ДИМ способствовал повышению концентрации глобулина, связывающего половые гормоны в сыворотке [49]. У мужчин с раком простаты прием ДИМ оказывал антиандрогенный эффект [50].

В клинических исследованиях индол-3-карбинол и ДИМ показали высокую эффективность и хороший профиль безопасности при различных гинекологических заболеваниях, включая предраковые состояния [29].

У женщин с гистологически подтвержденной цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) II–III степени пероральный прием И-3-К в дозе 200 или 400 мг приводил к полной регрессии неоплазии у 50 % и 44 % женщин соответственно. В группе плацебо случаев полной регрессии неоплазии зарегистрировано не было [51]. ДИМ в форме вагинальных суппозиториев в дозе 100 и 200 мг также способствовал исчезновению CIN I–II степени у 90,5 % и 100 % женщин соответственно по сравнению с 61,1 % в группе плацебо [52].

При гистологически подтвержденной интраэпителиальной неоплазии вульвы (VIN) высокой степени злокачественности прием И-3-К в течение 6 месяцев способствовал увеличению соотношения ОНЕ1/16α-ОНЕ1 в моче и улучшению клинической симптоматики. У женщин наблюдалось уменьшение боли, зуда и размеров неоплазии без изменения степени VIN [53].

Прием И-3-К способствовал снижению рецидива доброкачественных узловых образований молочных желез после их оперативного удаления у 97,2 % пациенток [54]. И-3-К также показал способность предупреждать рецидив кист яичников (фолликулярных, желтого тела). Прием И-3-К на протяжении 3 месяцев после цистэктомии предупреждал повторное образование кист, сравнимо с эффектом от приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК).



ИНДОЛ ФОРТЕ ЭВАЛАР

Индол-3-карбинол

**Негормональный
препарат для здоровья
молочной железы**



- ✓ **Негормональный препарат** природного происхождения
- ✓ **Оптимальный состав:** 100 мг или 200 мг высокоочищенного индол-3-карбинола в каждой капсуле, как в аналогах
- ✓ **Усиленное действие¹:** сочетание аскорбигена из концентрата брокколи и индол-3-карбинола до 80 раз увеличивает активность multifunctional оксидов кишечника²
- ✓ **Удобная схема приема:** 1 капсула в день
- ✓ **Выгодная цена³**



НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Эвалар – марка №1 по данным АО «Группа ДСМ» за период январь-октябрь 2021 года по объему продаж в стоимостном и натуральном выражении среди производителей БАД.
¹ В составе препарата Индол форте 100 мг. ² Hnrcirik K, Valusek J, Velisek J (2001) Исследование аскорбигена как продукта распада автолиза глюкорабрасцина в крестоцветных овощах. Eur Food Res Technol 212: 576–581. ³ По данным Ежемесячного розничного аудита фармацевтического рынка России, проводимого АО «Группа ДСМ», по итогам I квартала 2022 г. средневзвешенная розничная цена за 1 таб. препарата «Индол форте» в форме капсул №90 от компании «Эвалар» в 1,57 раз ниже, чем у аналога в форме капсул №60.

При этом частота наступления беременности в следующие 6 месяцев была достоверно выше (53,0%) в группе женщин, принимавших И-3-К, по сравнению с 26,7% среди женщин, получавших КОК [55].

Прием И-3-К на протяжении 6 месяцев способствовал улучшению самочувствия или полному исчезновению симптомов у 90% женщин с фиброзно-кистозной мастопатией. Регресс уплотнений и объемных образований различной степени наблюдался у 63% женщин [56].

У женщин с миомой матки малых размеров, имевших различные нарушения менструального цикла, прием И-3-К способствовал уменьшению диаметра миомы в среднем на 10% через 6 месяцев и также улучшал репродуктивную функцию. У 34,5% женщин наступила запланированная беременность [1].

Прием И-3-К снижал вероятность рецидива, прогрессирования и появления новых остроконечных кондилом аногенитальной области, а также способствовал более эффективной элиминации ВПЧ из организма [15].

Заключение

Участие производных глюкозинолатов в метаболизме половых гормонов и ксенобиотиков, в регуляции воспаления, апоптоза, деления клеток и ангиогенеза позволяет отнести этот класс биологически активных веществ к перспективным средствам профилактики онкологических заболеваний. Проведенные на данный момент наблюдательные и клинические исследования указывают на потенциальный антиканцерогенный эффект глюкозинолатов и их отдельных производных, таких как И-3-К, ДИМ и сульфорафан. Учитывая низкое потребление крестоцветных с пищей, не позволяющее удовлетворить физиологическую потребность организма в глюкозинолатах, необходимо рассмотреть возможность более широкого использования биологически активных добавок к пище – источников И-3-К, ДИМ и сульфорафана для оптимизации рациона питания, в первую очередь женщин репродуктивного возраста.

Сегодня на фармацевтическом рынке есть препараты российского производства, в состав которых входит не только И-3-К, но и экстракт брокколи – естественный источник аскорбингена.

Вместе с тем необходимо отметить, что большинство проведенных клинических исследований включали небольшие группы пациентов, а средняя продолжительность приема производных глюкозинолатов не превышала 3–6 месяцев. Для разработки оптимальных схем применения И-3-К, ДИМ и др. необходимо проведение крупных клинических исследований в разных возрастных группах.

Список литературы / References

1. Трубинова Л.И., Баратюк Н.Ю., Вознесенская Н.В., Албутова М.А. Использование индола-3-карбинола в комплексной прегравидарной подготовке женщин с гиперпластическими процессами репродуктивных органов и молочных желез // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2009;6:76–84. <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-indol-3-karbinola-v-kompleksnoy-pregravidarnoy-podgotovke-zhenschin-s-giperplasticheskimi-protsessami-reproduktivnyy-trubnikova-l-i-baratyuk-n-yu-voznensenskaya-n-v-albutova-m-a-the-use-of-indole-3-carbinol-in-the-complex-pregravid-preparation-of-women-with-hyperplastic-processes-of-the-reproductive-organs-and-breast-Vestnik-Rossiyskogo-Universiteta-Druzhby-Narodov-Bulletin-of-the-Peoples-Friendship-University-of-Russia-Series-Medicine-2009-6-76-84> (in Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-indol-3-karbinola-v-kompleksnoy-pregravidarnoy-podgotovke-zhenschin-s-giperplasticheskimi-protsessami-reproduktivnyy>

2. Farvid MS, Chen WY, Rosner BA, Tamimi RM, Willett WC, Eliassen AH. Fruit and vegetable consumption and breast cancer incidence: Repeated measures over 30 years of follow-up. *Int J. Cancer*. 2019 Apr 1;144(7):1496–1510. doi: 10.1002/ijc.31653
3. Mokbel K, Mokbel K. Chemoprevention of Breast Cancer With Vitamins and Micronutrients: A Concise Review. *In Vivo*. 2019 Jul-Aug;33(4):983–997. doi: 10.21873/in vivo.11568
4. Steinbrecher A, Linseisen J. Dietary intake of individual glucosinolates in participants of the EPIC-Heidelberg cohort study. *Ann Nutr. Metab*. 2009;54(2):87–96. doi: 10.1159/000209266
5. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253–21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 22.07.2021. https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18979
6. Agudo A, Ibañez R, Amiano P, Ardanaz E, Barricarte A, Berenguer A, Dolores Chirlaque M, Dorronsoro M, Jakszyn P, Larrañaga N, Martínez C, Navarro C, Pera G, Quirós JR, Sánchez MJ, Tormo MJ, González CA. Consumption of cruciferous vegetables and glucosinolates in a Spanish adult population. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2008 Mar;62(3):324–31. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602750
7. Денисова Е.Л., Королев А.А., Никитенко Е.И., Кирпиченкова Е.В., Фетисов Р.Н., Козлов В.В., Онищенко Г.Г. Гигиеническая оценка содержания индолов в рационе студентов медицинского университета // Вопр. питания. 2018. Т. 87, № 6. С. 22–27. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10063 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763487/>
8. Denissova E.L., Korolev A.A., Nikitenko E.I., Kirpichenkova E.V., Fetisov R.N., Kozlov V.V., Onishchenko G.G. Hygienic assessment of indoles in the diet of medical students. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018;87(6):22–27. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10063 (in Russ.). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763487/>
9. Reed GA, Ameson DW, Putnam WC, Smith HJ, Gray JC, Sullivan DK, Mayo MS, Crowell JA, Hurwitz A. Single-dose and multiple-dose administration of indole-3-carbinol to women: pharmacokinetics based on 3,3'-diindolylmethane. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Dec;15(12):2477–81. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0396
10. Zhang Y, Talalay P. Mechanism of differential potencies of isothiocyanates as inducers of anticarcinogenic Phase 2 enzymes. *Cancer Res*. 1998 Oct 15;58(20):4632–9.
11. Zhang Y, Callaway EC. High cellular accumulation of sulforaphane, a dietary anticarcinogen, is followed by rapid transporter-mediated export as a glutathione conjugate. *Biochem. J*. 2002 May 15;364(Pt 1):301–7. doi: 10.1042/bj3640301
12. Опыт применения индинола при папилломавирусной инфекции: сб. статей. – М., 2011. – 50 с. https://indinol.ru/assets/files/Sbornik_VPH_A4_out.pdf
13. Szafer H, Licznarska B, Krajca-Kuźniak V, Bartoszek A, Baer-Dubowska W. Modulation of CYP1A1, CYP1A2 and CYP1B1 expression by cabbage juices and indoles in human breast cell lines. *Nutr. Cancer*. 2012 Aug;64(6):879–88. doi: 10.1080/01635581.2012.690928
14. Zhang F, Chen Y, Pisha E, Shen L, Xiong Y, van Breemen RB, Bolton JL. The major metabolite of equilin, 4-hydroxyequilin, autooxidizes to an o-quinone which isomerizes to the potent cytotoxin 4-hydroxyequilin-o-quinone. *Chem. Res. Toxicol*. 1999 Feb;12(2):204–13. doi: 10.1021/tx980217v
15. Katz E, Nisani S, Chamovitz DA. Indole-3-carbinol: a plant hormone combatting cancer. *F1000Res*. 2018 Jun 1;7: F1000 Faculty Rev-689. doi: 10.12688/f1000research.14127.1
16. Бердникова Н.Г., Фартух Д.А., Иванова В.Н., Сорокин В.Г. Новые клинико-фармакологические подходы к лечению эпидермальных проявлений папилломавирусной инфекции. *Биомедицина*. 2010;1:56–68. <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-kliniko-farmakologicheskie-podhody-k-lecheniyu-epidermalnyh-proyavleniy-papillomavirusnoy-infektsii/viewer>
17. Berdnikova N.G., Fartukh D.A., Ivanova V.N., Sorokin V.G. New clinical-pharmacology methods in therapy of epidermal manifestation of human papilloma viral skin infection. *Biomedicine*. 2010;1:56–68 (in Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-kliniko-farmakologicheskie-podhody-k-lecheniyu-epidermalnyh-proyavleniy-papillomavirusnoy-infektsii/viewer>
18. Wang TT, Milner MJ, Milner JA, Kim YS. Estrogen receptor alpha as a target for indole-3-carbinol. *J. Nutr. Biochem*. 2006 Oct;17(10):659–64. doi: 10.1016/j.jnutbio.2005.10.012
19. Ashok BT, Chen YG, Liu X, Garikapaty VP, Sepulowitz R, Tschorn J, Roy K, Mittelman A, Tiwari RK. Multiple molecular targets of indole-3-carbinol, a chemopreventive anti-estrogen in breast cancer. *Eur. J. Cancer. Prev*. 2002 Aug;11 Suppl 2: S86–93.
20. Meng Q, Yuan F, Goldberg ID, Rosen EM, Auborn K, Fan S. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor- α signaling in human tumor cells. *J. Nutr*. 2000 Dec;130(12):2927–31. doi: 10.1093/jn/130.12.2927
21. Meng Q, Qi M, Chen DZ, Yuan R, Goldberg ID, Rosen EM, Auborn K, Fan S. Suppression of breast cancer invasion and migration by indole-3-carbinol: associated with up-regulation of BRCA1 and E-cadherin/catenin complexes. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2000;78(3):155–65. doi: 10.1007/s001090000088
22. Riby JE, Feng C, Chang YC, Schaldach CM, Firestone GL, Bjeldanes LF. The major cyclic trimeric product of indole-3-carbinol is a strong agonist of the estrogen receptor signaling pathway. *Biochemistry*. 2000 Feb 8;39(5):910–8. doi: 10.1021/bi9919706
23. Zhang X, Malejka-Giganti D. Effects of treatment of rats with indole-3-carbinol on apoptosis in the mammary gland and mammary adenocarcinomas. *Anticancer Res*. 2003 May-Jun;23(3B):2473–9.
24. Rogan EG. The natural chemopreventive compound indole-3-carbinol: state of the science. *In vivo*. 2006 Mar-Apr;20(2):221–8.
25. Przysupski D, Niemczura MJ, Górka A, Supliński S, Kotowski K, Wawryka P, Rozborska P, Woźniak K, Michel O, Kiełbik A, Bartosik W, Sacko J, Kulbacka J. In Search of Panacea-Review of Recent Studies Concerning Nature-Derived Anticancer Agents. *Nutrients*. 2019 Jun 25;11(6):1426. doi: 10.3390/nu11061426
26. Maruthanala VL, Poornima 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

25. Li Y, Vandenboom TG 2nd, Wang Z, Kong D, Ali S, Philip PA, Sarkar FH. miR-146a suppresses invasion of pancreatic cancer cells. *Cancer Res.* 2010 Feb 15;70(4):1486–95. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2792
26. 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 Feb;31(2):252–8. doi: 10.1093/carcin/bgp208
27. Kolm RH, Danielson UH, Zhang Y, Talalay P, Mannervik B. Isothiocyanates as substrates for human glutathione transferases: structure-activity studies. *Biochem J.* 1995 Oct 15;311(Pt 2):453–9. doi: 10.1042/bj3110453
28. Heiss E, Herhaus C, Klimo K, Bartsch H, Gerhäuser C. Nuclear factor kappa B is a molecular target for sulforaphane-mediated anti-inflammatory mechanisms. *J. Biol. Chem.* 2001 Aug 24;276(34):32008–15. doi: 10.1074/jbc.M104794200
29. Williams DE. Indoles Derived From Glucobrassicin: Cancer Chemoprevention by Indole-3-Carbinol and 3,3'-Diindolylmethane. *Front. Nutr.* 2021 Oct 1;8:734334. doi: 10.3389/fnut.2021.734334
30. Sarkar FH, Li Y. Indole-3-carbinol and prostate cancer. *J. Nutr.* 2004 Dec;134(12 Suppl):3493S–3498S. doi: 10.1093/jn/134.12.3493S
31. Fuentes F, Paredes-Gonzalez X, Kong AN. Dietary Glucosinolates Sulforaphane, Phenethyl Isothiocyanate, Indole-3-Carbinol/3,3'-Diindolylmethane: Anti-Oxidative Stress/Inflammation, Nrf2, Epigenetics/Epigenomics and In Vivo Cancer Chemopreventive Efficacy. *Curr Pharmacol Rep.* 2015 May;1(3):179–196. doi: 10.1007/s40495-015-0017-y
32. Terry P, Wolk A, Persson I, Magnusson C. Brassica vegetables and breast cancer risk. *JAMA.* 2001 Jun 20;285(23):2975–7. doi: 10.1001/jama.285.23.2975
33. Lam TK, Gallicchio L, Lindsley K, Shiels K, Hammond E, Tao XG, Chen L, Robinson KA, Caulfield LE, Herman JG, Guller A, Alberg AJ. Cruciferous vegetable consumption and lung cancer risk: a systematic review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009 Jan;18(1):184–95. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0710
34. Liu B, Mao Q, Cao M, Xie L. Cruciferous vegetables intake and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Int J. Urol.* 2012 Feb;19(2):134–41. doi: 10.1111/j.1442-2042.2011.02906.x
35. 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 Feb;31(1):127–33. doi: 10.1007/s00345-012-0850-0
36. Wu QJ, Yang Y, Vogtmann E, Wang J, Han LH, Li HL, Xiang YB. Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Oncol.* 2013 Apr;24(4):1079–87. doi: 10.1093/annonc/mds601
37. 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 Aug;104(8):1067–73. doi: 10.1111/cas.12195
38. Wu QJ, Xie L, Zheng W, Vogtmann E, Li HL, Yang G, Ji BT, Gao YT, Shu XO, Xiang YB. Cruciferous vegetables consumption and the risk of female lung cancer: a prospective study and a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013 Jul;24(7):1918–1924. doi: 10.1093/annonc/mdt119
39. 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 Oct 28;8(10):e75732. doi: 10.1371/journal.pone.0075732
40. 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 Feb 12;13:44. doi: 10.1186/s12957-015-0454-4
41. Xu C, Zeng XT, Liu TZ, Zhang C, Yang ZH, Li S, Chen XY. 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 May;94(17):e759. doi: 10.1097/MD.0000000000000759
42. Liu X, Lv K. Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast.* 2013 Jun;22(3):309–13. doi: 10.1016/j.breast.2012.07.013
43. Hu J, Hu Y, Hu Y, Zheng S. Intake of cruciferous vegetables is associated with reduced risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2015;24(1):101–9. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.1.22
44. Bandera EV, Kushi LH, Moore DF, Gifkins DM, McCullough ML. Fruits and vegetables and endometrial cancer risk: a systematic literature review and meta-analysis. *Nutr. Cancer.* 2007;58(1):6–21. doi: 10.1080/01635580701307929
45. Kojima T, Tanaka T, Mori H. Chemoprevention of spontaneous endometrial cancer in female Donryu rats by dietary indole-3-carbinol. *Cancer Res.* 1994 Mar 15;54(6):1446–9.
46. 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 May 21;89(10):718–23. doi: 10.1093/jnci/89.10.718
47. 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;28–29:111–6. doi: 10.1002/(sici)1097-4644(1997)28/29<111::aid-jcb12-3.0.co;2-k
48. Reed GA, Peterson KS, Smith HJ, Gray JC, Sullivan DK, Mayo MS, Crowell JA, Hurwitz A. A phase I study of indole-3-carbinol in women: tolerability and effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Aug;14(8):1953–60. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0121
49. Thomson CA, Chow HHS, Wertheim BC, Roe DJ, Slopeck A, Maskarinec G, Altbach M, Chalasani P, Huang C, Strom MB, Galons JP, Thompson PA. A randomized, placebo-controlled trial of diindolylmethane for breast cancer biomarker modulation in patients taking tamoxifen. *Breast. Cancer. Res. Treat.* 2017 Aug;165(1):97–107. doi: 10.1007/s10549-017-4292-7
50. Hwang C, Sethi S, Heilbrun LK, Gupta NS, Chitale DA, Sakr WA, Menon M, Peabody JO, Smith DW, Sarkar FH, Heath EL. Anti-androgenic activity of absorption-enhanced 3,3'-diindolylmethane in prostatectomy patients. *Am. J. Transl. Res.* 2016 Jan 15;8(1):166–76.
51. Bell MC, Crowley-Nowick P, Bradlow HL, Sepkovic DW, Schmidt-Grimminger D, Howell P, Mayeaux EJ, Tucker A, Turbat-Herrera EA, Mathis JM. Placebo-controlled trial of indole-3-carbinol in the treatment of CIN. *Gynecol. Oncol.* 2000 Aug;78(2):123–9. doi: 10.1006/gyno.2000.5847
52. Ashrafian L, Sukhikh G, Kiselev V, Paltsev M, Dukh V, Kuznetsov I, Muzhnek E, Apolikhina I, Andrianova E. Double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial (phase IIa) on diindolylmethane's efficacy and safety in the treatment of CIN: implications for cervical cancer prevention. *EPMA J.* 2015 Dec 21;26:25. doi: 10.1186/s13167-015-0048-9
53. Naik R, Nixon S, Lopes A, Godfrey K, Hatem MH, Monaghan JM. A randomized phase II trial of indole-3-carbinol in the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2006 Mar-Apr;16(2):786–90. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00386.x
54. Филатов А. С., Усманова Т. Э. Профилактика послеоперационных рецидивов фиброаденом молочной железы // Research'n Practical Medicine Journal. 2016; Спецвыпуск: 174. <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-posleoperatsionnyh-retsidivov-fibroadenom-molochnoy-zhelezy/viewer>
55. Филатов А. С., Усманова Т. Э. Профилактика послеоперационных рецидивов фиброаденом молочной железы // Research'n Practical Medicine Journal. 2016; Спецвыпуск: 174 (in Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-posleoperatsionnyh-retsidivov-fibroadenom-molochnoy-zhelezy/viewer>
56. Кадешикова 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; 4–1:80–81. <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-preparata-soderzhashego-indol-3-karbinol-v-kompleksnom-lechenii-kist-yaichnikov/viewer>
57. Кадешикова Ю. А., Петров И. А., Окорочков А. О., Тихоновская О. А., Петрова М. С. The role of the drug containing indol-3-carbinol in the complex therapy of ovarian cysts. *The Siberian Medical Journal.* 2008; 4–1:80–81. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-preparata-soderzhashego-indol-3-karbinol-v-kompleksnom-lechenii-kist-yaichnikov/viewer>
58. Зилькарнаева Э. Т., Хакимова Р. Х., Лапан Е. И., Благодетелев И. Л. Индол-3-карбинол в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2008; 3:50–54. <https://cyberleninka.ru/article/n/indol-3-karbinol-v-lechenii-dobrokachestvennyh-zabolevaniy-molochnoy-zhelezy/viewer>
59. Зилькарнаева Э. Т., Хакимова Р. Х., Лапан Е. И., Благодетелев И. Л. Indol-3-carbinol in the treatment of benign breast disorders. *Tumors of female reproductive system.* 2008; 3:50–54. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/indol-3-karbinol-v-lechenii-dobrokachestvennyh-zabolevaniy-molochnoy-zhelezy/viewer>
60. Переверзева Э. Р., Тресчалин М. И., Тресчалин И. Д. Аскорбинген – модификатор токсичности рифабутина. Антибиотики и химиотерапия. 2020; 65 (9–10): 13–20.
61. Pereverzeva E. R., Treschal M. I., Treschal I. D. Ascorbigen is a rifabutin toxicity modifier. *Antibiotics and chemotherapy.* 2020; 65(9–10): 13–20.
62. McDaniel R., McLean A. E. M., Hanley A. B. et al. Differential induction of mixed-function oxidase (MFO) activity in rat liver and intestine by diets containing processed cabbage: Correlation with cabbage levels of glucosinolates and glucosinolate hydrolysis products. *Food and Chemical Toxicology.* 1987; 25 (5): 363–368. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(87\)90170-0](https://doi.org/10.1016/0278-6915(87)90170-0).

Статья поступила / Received 29.07
Получена после рецензирования / Revised 04.08
Принята в печать / Accepted 05.08

Сведения об авторах

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Балашова Наталья Валерьевна, к.б.н., ассистент, доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: balashovaN77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Водолазкая Ангелина Николаевна, врач-диетолог³. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

Прокопенко Елена Валерьевна, врач-эндокринолог, диетолог, ведущий менеджер проектов медицинского департамента². E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

¹ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва

² ООО «ИНВИТРО», Москва

³ Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena, Москва

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Для цитирования: Орлова С. В., Никитина Е. А., Балашова Н. В., Водолазкая А. Н., Прокопенко Е. В. Глюкозинолаты как потенциальные факторы защиты репродуктивной системы женщины (обзор). *Медицинский алфавит.* 2022; (24): 38–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-38-43>.

About authors

Orlova Svetlana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritology¹. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Nikitina Elena A., PhD Med, assistant professor of Dept of Dietetics and Clinical Nutritology¹. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Balashova Natalya V., PhD Bio Sci, assistant of Dept of Dietetics and Clinical Nutritology¹. E-mail: balashovaN77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Vodolazkaya Angelina N., dietitian³. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

Prokopenko Elena V., endocrinologist, dietitian, Project Manager of Medical Department². E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

¹ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

² INVITRO Limited Liability Company, Moscow, Russia

³ Austrian Clinic of micronutrient therapy Biogena, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

For citation: Orlova S. V., Nikitina E. A., Balashova N. V., Vodolazkaya A. N., Prokopenko E. V. Glucosinolates as potential protection factors for the female reproductive system (review). *Medical alphabet.* 2022; (24): 38–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-38-43>.

