

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и ГИНЕКОЛОГИЯ

№ 2/2017

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПРОФИЛАКТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. СМЕТНИК¹, В.П. СМЕТНИК¹, В.И. КИСЕЛЕВ²

1. ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

2. ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Суммирован зарубежный и отечественный опыт применения индол-3-карбинола – вещества с доказанной мультитаргетной противоопухолевой активностью – в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы и профилактике рака молочной железы. Представлены результаты зарубежных экспериментальных и клинических исследований, а также рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по изучению эффективности лекарственного препарата на основе индол-3-карбинола (индинола форто) в лечении циклической масталгии (мастодинии) и доброкачественной дисплазии молочной железы (фиброзно-кистозной мастопатии), проведенного в Российской Федерации в 2010–2013 гг.

ВЕРА ПЕТРОВНА СМЕТНИК

*Заслуженный деятель науки РФ, доктор
медицинских наук, профессор,*

*президент Национальной ассоциации
гинекологов-эндокринологов и*

Российской ассоциации по менопаузе



МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В данном клиническом исследовании пациентки (n=62, 20–45 лет) получали 400 мг/сут индол-3-карбинола (n=30) или плацебо (n=32) в течение 6 менструальных циклов. Было установлено, что по критерию боли в молочных железах эффективность лечения в группе индинола форто через 6 мес. терапии была значимо выше по сравнению с плацебо (83,3% против 50,3%, p=0,002). В подгруппе с мастопатией через 6 месяцев лечения боль уменьшилась или исчезла у 83,0% пациенток (в группе плацебо у 47,0%, p=0,004). Было также установлено, что в группе приема индинола форто происходит прирост в плазме крови содержания глобулина, связывающего половые стероиды, а также статистически значимое увеличение соотношения метаболитов эстрогенов в моче (2 гидроксистерон/16 α -гидроксистерон).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В ходе проведенного исследования была доказана эффективность нового мультитаргетного лекарственного средства индинол форто для лечения пациенток с циклической масталгией (мастодинией) и мастопатией. **Учитывая, что известные механизмы действия индолкарбинола характеризуют его как средство, обладающее онкопротекторным эффектом, данный результат особенно важен в плане профилактики рака молочной железы у пациенток с циклической масталгией.** Результаты исследований о положительном влиянии индол-3-карбинола и 3,3'-дииндолилметана на клинические маркеры повышенного риска рака молочной железы (масталгия, мастодиния и другие проявления фиброзно-кистозной болезни молочных желез) подтверждают важную роль указанных молекул в качестве профилактических стратегий для снижения риска рака молочной железы. Заключение. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что лекарственный препарат индинол форто может быть рекомендован для лечения пациенток как с циклической масталгией (мастодинией), так и мастопатией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *индол-3-карбинол, метаболиты эстрогенов, циклическая масталгия, мастопатия, рак молочной железы, BRCA1.*

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сметник А.А., Сметник В.П., Киселев В.И. Опыт применения индол-3-карбинола в лечении заболеваний молочной железы и профилактике рака молочной железы. *Акушерство и гинекология.* 2017; 2: 106-12. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.2.106-12>

EXPERIENCE WITH INDOLE-3-CARBINOL USED TO TREAT DISEASES OF THE BREAST AND TO PREVENT BREAST CANCER

A.A. SMETNIK¹, V.P. SMETNIK¹, V.I. KISELEV²

1. Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow 117997, Ac. Oparina str. 4, Russia

2Peoples' Friendship University of Russia, Moscow 117198, Miklukho-Maklaya str. 6, Russia

OBJECTIVE. The Russian and foreign experience with indole-3-carbinol, a substance with proven multitargeted antitumor activity, in the treatment of benign breast diseases and in the prevention of breast cancer was summarized. There are results of foreign experimental and clinical studies, and the randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy of a drug based on indole-3-carbinol (Indinol forto) in treating cyclic mastalgia (mastodynia) and benign breast dysplasia (fibrocystic mastopathy), which was conducted in the Russian Federation in 2010–2013.

SUBJECTS AND METHODS. This clinical trial included 62 patients aged 20 to 45 years. 30 patients received indole-3-carbinol 400 mg/day and 32 took placebo during 6 menstrual cycles. After 6 months of therapy, its efficiency was found to be, in terms of breast tenderness, significantly higher in the Indinol forto group than in the placebo group (83.3% vs 50.3%; $p = 0.002$). Following 6 months of treatment, breast tenderness reduced or disappeared in 83.0% of the patients in the mastopathy subgroup (in 47.0% in the placebo group; $p = 0.004$). The Indinol forto group also showed an increment in the plasma level of sex steroid-binding globulin and a statistically significant rise in the ratio of urinary estrogen metabolites (2-hydroxyestrone/16 α -hydroxyestrone).

RESULTS. The investigation provided evidence that the new multitargeted drug Indinol forto was effective in treating patients with cyclic mastalgia (mastodynia) and mastopathy. Considering that the known mechanisms of action of indole carbinol characterize it as an agent having a protective effect against cancer, this result is particularly important in the terms of the prevention of breast cancer in patients with cyclic mastalgia. The results of studies demonstrating the positive effect of indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane on the clinical markers of an increased risk for breast cancer (mastalgia, mastodynia, and other manifestations of fibrocystic breast disease) confirm the important role of these molecules as preventive strategies to reduce the risk of breast cancer. Conclusion. These findings have led to the conclusion that Indinol forto may be recommended for the treatment of patients with both cyclic mastalgia (mastodynia) and mastopathy.

KEYWORDS: indole-3-carbinol, estrogen metabolite, cyclical mastalgia, mastopathy, breast cancer, *BRCA1*. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

FOR CITATIONS: Smetnik A.A., Smetnik V.P., Kiselev V.I. Experience with indole-3-carbinol used to treat diseases of the breast and to prevent breast cancer. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2017; (2): 106-12. (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.2.106-12>

Потребляемые продукты питания – это модифицируемый фактор, ассоциированный с риском различных злокачественных заболеваний. Существуют убедительные данные о связи между образом питания и риском развития рака молочной железы (РМЖ).

На сегодняшний день интенсивно изучается роль пищевых биоактивных компонентов в химиопрофилактике рака молочной железы¹⁻³.

Индол-3-карбинол (ИЗК) – распространенное фитохимическое соединение овощей семейства крестоцветных. Продукт его конденсации – 3,3'-дииндолилметан (ДИМ) обладает целым рядом биологических эффектов на клеточном и молекулярном уровнях, что является основой признанного химиопрофилактического потенциала данного вещества. Исходно пищевые индолы были классифицированы как агенты, способные повышать активность ферментов, метаболизирующих экзогенные ксенобиотики.

Во многочисленных исследованиях доказано, что ИЗК и ДИМ влияют на множественные сигнальные пути и молекулы, контролирующие клеточное деление, апоптоз, ангиогенез, а также миграционную и инвазивную клеточную активность, регуляция которых нарушена в опухолевых клетках. Есть данные, что ИЗК и ДИМ могут быть эффективны в профилактике различных онкологических заболеваний, а также сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и диабета⁴.

В последние годы появилось большое количество данных, указывающих на то, что ряд эпигенетических изменений, таких как метилирование ДНК, модификации гистонов, экспрессия некодирующих микроРНК, играют значимую роль в канцерогенезе. При этом вещества растительного происхождения ИЗК и ДИМ способны обращать аномальные эпигенетические нарушения, воздействуя на все три основных механизма эпигенетической регуляции⁵⁻⁷.

Известно, что в популяциях населения, потребляющих большое количество овощей семейства крестоцветных, снижена частота некоторых онкологических заболеваний, а также понижены некоторые параметры оксидативного стресса⁷⁻¹¹. Есть основания считать, что по крайней мере отчасти эти эффекты обусловлены биологической активностью ИЗК и продуктом его конденсации в кислой среде желудка – ДИМ¹².

В 1970-е годы Wattenberg и Loub¹³ впервые описали присутствие ДИМ в крестоцветных, онкопрофилактический эффект брокколи, а также роль ДИМ в профилактике канцероген-индуцированного рака молочной железы у животных. Впоследствии был описан целый ряд механизмов, лежащих в основе противоопухолевой эффективности ДИМ на всех стадиях канцерогенеза в молочной железе¹⁴. Изучено влияние ДИМ на арилгидрокарбонный рецептор в различных клеточных линиях рака молочной железы, а также влияние на метаболизм эстрогенов.

В 70-х годах XX века появились первые результаты экспериментов *in vitro* и *in vivo*, свидетельствующие о том, что ИЗК снижает частоту возникновения опухолей молочной железы, индуцированных химическими

канцерогенами (диметилбензантраценом). Примерно тогда же было установлено, что содержащиеся в овощах семейства крестоцветных индолы являются индукторами арилгидрокарбоновой гидроксилазной активности¹⁵. Таким образом, стало ясно, что обезвреживание экзогенных ксенобиотических продуктов в присутствии индолов приводит к активации входящих в состав монооксигеназной системы печени индуцибельных изоформ цитохрома P-450.

Известно, что цитохромы P-450 относятся к ферментам I фазы трансформации и, помимо того, что метаболизируют (гидроксилируют в целях лучшей растворимости и утилизации) ксенобиотики, катализируют ключевые фазы метаболизма эстрогенов, в частности, образование «физиологического» 2-гидроксиэстрона, известного своими положительными антипролиферативными свойствами, и «агрессивного» 16 α -гидроксиэстрона, обладающего генотоксическими свойствами, а также образующего с эстрогеновыми рецепторами прочную ковалентную связь и, как следствие, индуцирующего пролонгированный пролиферативный сигнал¹⁶. То есть 2-гидроксиэстрон (2-OHE1, продукт реакции под воздействием фермента CYP1A1) известен своим защитным эффектом в отношении риска РМЖ, тогда как 16 α -гидроксиэстрон (16 α -OHE1) является выраженным митогенным и проканцерогенным метаболитом эстрона¹⁷.

В начале 90-х годов было доказано, что принятый перорально индол-3-карбинол способен влиять на метаболизм эстрадиола в женском организме, избирательно активируя изофермент цитохрома P-450 CYP1A1. В результате этого повышался уровень 2-гидрокселированных эстрогеновых производных и смещалось в положительную сторону соотношение метаболитов эстрогенов 2-OHE1/16 α -OHE1¹⁸.

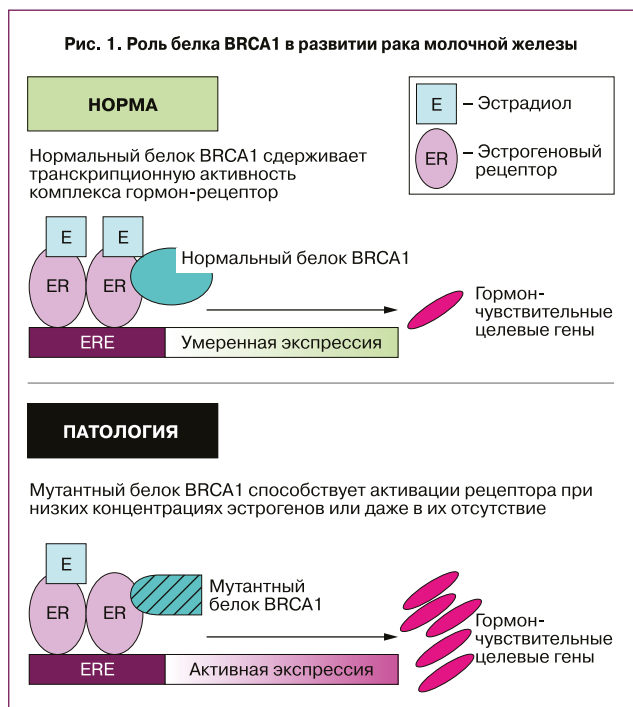
Недавний мета-анализ 13 исследований (случай-контроль и проспективных когортных) и 18 673 случаев позволил сделать вывод, что высокое потребление овощей семейства крестоцветных было значимо связано с 15% снижением риска РМЖ¹⁹.

Число интервенционных исследований с продуктами на основе ДИМ остается ограниченным.

Известно, что у женщин с генетической мутацией *BRCA1* снижение функции указанного гена приводит к повышенному риску развития рака молочной железы. Установлено, что как в гормоночувствительных, так и в гормонорезистентных клетках молочной железы белковые продукты экспрессии генов *BRCA* участвуют в репарации двухцепочных разрывов ДНК, а также поддерживают стабильность генома в целом²⁰. В клетках с пониженной функцией генов/белков *BRCA* повышается частота анеуплоидии, амплификации центросом и хромосомных аномалий, что повышает их чувствительность к последующим мутациям.

Кроме того, белки *BRCA1* и *BRCA2* могут взаимодействовать с различными факторами транскрипции и ремоделирующими белками хроматина и таким образом функционировать как регуляторы транскрипции генов, ответственных за деление и выживаемость клеток^{21, 22}.

Другой вероятный кандидат на роль целевого гена, активность которого регулируется геном *BRCA1* – это ген, кодирующий эстрогеновый рецептор α (ER α). В настоящее время накоплено довольно большое количество данных, не только подтверждающих факт регуляции ER α -транскрипционной активности посредством прямого взаимодействия эстрогенового рецептора с белком *BRCA1*, но и объясняющих как именно это происходит^{23–25}. Считается, что в норме белок *BRCA1*, напрямую взаимодействуя с комплексом эстроген – эстрогеновый рецептор, сдерживает его транскрипционную активность, в результате чего имеет место умеренная экспрессия стимулирующих клеточную пролиферацию эстроген-зависимых генов (рис. 1).



В наблюдении L. Zheng и соавт.²⁵ обнаружено, что в фибробластах, дефектных по гену *BRCA1*, наблюдается спонтанная активация рецептора ER α в отсутствие гормонального сигнала. По существу, это означает, что белок *BRCA1* контролирует лиганд-независимую репрессию эстрогенового рецептора α . Эти данные получили подтверждение в другой работе, в которой было показано, что ингибирование экспрессии гена *BRCA1* в клетках рака молочной железы линии MCF-7 приводит к активации ER α в отсутствие эстрадиола²⁶. Более того, оказалось, что в отсутствие

экспрессии гена *BRCA1* в несколько раз увеличивается уровень активации ER α при действии эстрадиола, в результате чего активация эстрогенового рецептора отмечалась при существенно более низких концентрациях гормона.

Эти факты приводят к следующему выводу. В случае сниженного (по сравнению с нормой) уровня экспрессии гена/белка *BRCA1* в организме создаются необходимые предпосылки для активации эстрогеновых рецепторов при очень низких концентрациях эстрадиола или даже в его отсутствие. Это означает, что как при нормальном содержании эстрогенов в крови, так и при их резком падении (что наблюдается в постменопаузе) на фоне мутации гена *BRCA1* может происходить активация эстрогеновых рецепторов, вследствие чего индуцируется транскрипция целевых генов и генерируются длительные пролиферативные сигналы, вызывающие неконтролируемое клеточное деление. Следовательно, положительное внешнее воздействие, способное

повысить экспрессию гена *BRCA1*, может являться профилактической стратегией в отношении риска рака молочной железы.

Установлено, что одной из многочисленных молекулярных мишеней ИЗК является опухоль-супрессорный ген *BRCA1*. На гормоночувствительных и гормонорезистентных опухолевых клетках молочной железы было показано, что ИЗК дозозависимым образом повышал уровень экспрессии белка *BRCA1*, а также соответствующей мРНК²⁷. Ряд исследований показал, что ДИМ также способен повышать экспрессию гена *BRCA1* в клетках рака молочной железы²⁸.

Несколько лет тому назад было проведено исследование по изучению способности ДИМ при пероральном применении повышать экспрессию мРНК *BRCA1* в лейкоцитах. В исследование вошли 18 женщин – носительниц мутации *BRCA1* (25–63 года), 13 из которых получали 300 мг/сут ДИМ в течение 4–6 недель (группа воздействия), 5 пациенток не получали ДИМ (группа контроля). Экспрессия мРНК *BRCA1* оценивалась исходно и через 4–6 недель посредством количественной ПЦР в реальном времени.

У 13 женщин с мутацией *BRCA1* применение ДИМ в течение 4–6 недель привело к повышению экспрессии мРНК *BRCA1* в среднем на 34% (24–194%), что достигало границы статистической значимости ($p=0,05$). Значимых различий в изменении экспрессии мРНК *BRCA1* в контрольной группе выявлено не было ($p=0,45$)²⁸.

Таким образом, пероральный прием ДИМ ассоциирован с повышением экспрессии мРНК *BRCA1* у женщин с мутацией *BRCA1*. Возможное снижение пагубного эффекта мутации *BRCA1* за счет повышения экспрессии здоровой копии данного гена и нормализации уровня соответствующего белка является клинически значимым сдвигом парадигмы в профилактических стратегиях у женщин с высоким риском рака молочной железы. Указанное пилотное исследование было первым, показавшим возможность повышения экспрессии мРНК *BRCA1* с помощью метаболита индол-3-карбинола²⁸.

Важно отметить, что у больных спорадическими формами РМЖ в большом проценте случаев наблюдается снижение или полное отсутствие экспрессии *BRCA1* в опухолевой ткани. В этом случае применение препарата, стимулирующего экспрессию гена и белка *BRCA1*, способно повышать его опухоль-супрессорные функции²⁹.

В 2004 г. было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению активности ДИМ у 19 женщин в постменопаузе с начальной стадией РМЖ. Женщины были рандомизированы в две группы и получали 108 мг/сут ДИМ или плацебо в течение 30 дней. По сравнению с плацебо у пациенток в группе приема ДИМ было отмечено значимое повышение уровня 2-гидроксиэстрогена ($p<0,02$) и умеренное протективное изменение соотношения 2ОНЕ1:16 α ОНЕ1 ($p=0,059$)³⁰. Согласно другим данным у женщин в пременопаузе на фоне приема ДИМ было отмечено снижение симптомов циклической масталгии³¹, которая, как известно, является потенциальным индикатором повышенного риска рака молочной железы³².

В ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России в 2010–2013 гг. проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование лекарственного препарата на основе индол-3-карбинола (индинол форто) – средства таргетной терапии, созданного российскими учеными НИИ молекулярной медицины при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова. В исследование вошли 62 пациентки в возрасте 20–45 лет с циклической масталгией (мастодинией), в том числе на фоне доброкачественной дисплазии молочной железы (мастопатии, фиброно-кистозной болезни молочных желез), которые были рандомизированы в две группы: группа 1 – прием препарата индинол форто (производства МираксБиоФарма, Россия), содержащего 200 мг индолкарбинола в капсуле, по 200 мг 2 раза (400 мг) в сутки (30 пациенток); группа 2 – прием плацебо по 1 капсуле 2 раза в сутки (32 пациентки). Продолжительность лечения составила 6 менструальных циклов. Эффективность оценивалась по следующим показателям: данные дневников пациенток, результаты пальпации молочных желез, результаты УЗИ молочных желез. Также оценивалась интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале. Кроме того, определяли концентрацию половых гормонов в сыворотке крови и уровень метаболитов эстрогенов – 2-ОНЕ1 и 16 α -ОНЕ1 – в моче методом иммуноферментного анализа (Immuncare, США).

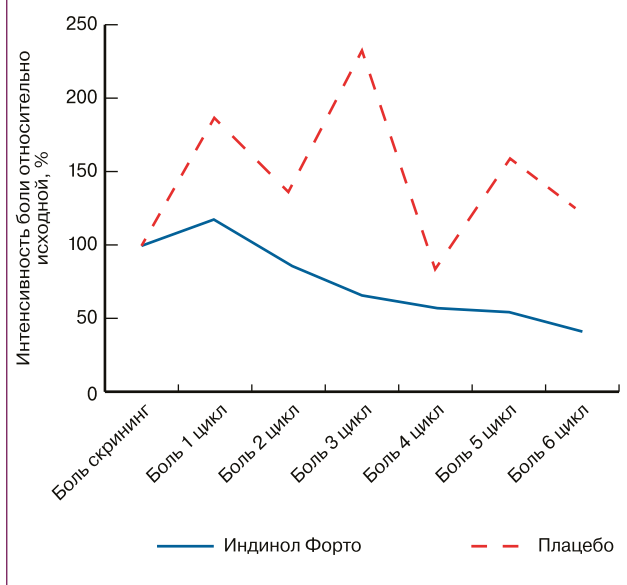
Поскольку циклическая масталгия (мастодиния) является преимущественно субъективным симптомокомплексом, эффективность препарата оценивалась по его влиянию на чувство боли и нагрубания в молочных железах. Пациентки использовали дневники, заполняемые ежедневно. Соответственно, критерием эффективности лечения был факт уменьшения (более чем на 2 балла по визуально-аналоговой шкале) либо исчезновения ощущения боли и нагрубания в молочных железах.

В результате проведенного исследования было установлено, что по данному критерию оценки эффективность лечения в группе терапии индинолом форто оказалась значимо выше по сравнению плацебо как через 3 месяца (78,0% по сравнению с 59,5%, $p=0,044$), так и через 6 месяцев лечения (83,3% по сравнению с 50,3%, $p=0,002$). По данным пальпации и УЗИ молочных желез значимых различий выявлено не было.

Заслуживает особого внимания эффективность лечения пациенток ($n=44$), у которых циклическая масталгия (мастодиния) развилась как проявление доброкачественной дисплазии молочных желез (мастопатии). Диагноз устанавливался по данным УЗИ (наличие диффузных изменений ткани молочных желез и кист). Частота мастопатии в группе индинол форто значимо не отличалась от таковой в группе плацебо ($p=1,0$, точный критерий Фишера). Согласно полученным результатам, по субъективному критерию оценки (по данным дневников пациенток), эффективность лечения в группе терапии индинолом форто по сравнению с плацебо значимо различалась через 6 месяцев лечения (83,0% по сравнению с 47,0%, $p=0,004$).

При анализе интенсивности боли в молочной железе было установлено, что в группе плацебо интенсивность боли менялась из месяца в месяц, но

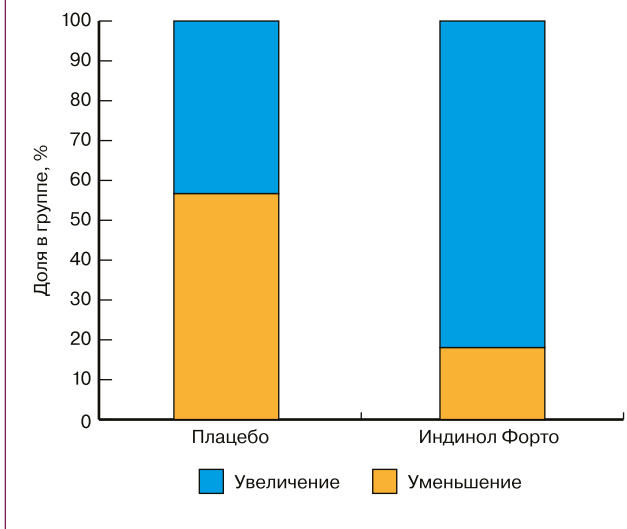
Рис. 2. Динамика интенсивности боли относительно исходной



в целом была выше исходной, в то время как в группе индинола форто отмечалось стабильное уменьшение боли от исходного уровня до величины менее 50% к 6-му циклу терапии. Наиболее выраженное снижение интенсивности боли было отмечено в первые 3 менструальных цикла (рис. 2).

При анализе уровня метаболитов эстрогенов определяли соотношение 2-гидроксиэстрон (2-OHE1)/16 α -гидроксиэстрон (16 α -OHE1). Динамика данного показателя в течение 3 месяцев, оцененная по качественной шкале, приведена на рис. 3.

Рис. 3. Динамика отношения 2-OHE1/16 α OHE1, оценка по качественной шкале



Сравнение в группах уровней репродуктивных гормонов в сыворотке крови показало отсутствие различий данных показателей для фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина, однако в группе индинола форто был установлен достоверный прирост уровня глобулина, связывающего половые

стероиды (ГСПС), что, по-видимому, стало основанием для снижения свободного эстрадиола через 6 месяцев лечения в среднем на 25%. Данные изменения не требовали отмены препарата и находились в пределах физиологической нормы.

Таким образом, в ходе проведенного исследования была доказана эффективность нового мультитаргетного лекарственного средства индинол форто для лечения пациенток с циклической масталгией (мастодинией) и мастопатией. **Учитывая, что известные механизмы действия индолкарби-**

нола характеризуют его как средство, обладающее онкопротекторным эффектом^{3,8,27,33}, данный результат особенно важен в плане профилактики рака молочной железы у пациенток с циклической масталгией.

По результатам описанного выше плацебо-контролируемого клинического исследования Министерством здравоохранения РФ был зарегистрирован первый в мире лекарственный препарат на основе индол-3-карбинола – индинол форто.

Согласно данным И.И. Черниченко и Ю.А. Кулаковой³⁴, на фоне приема данного препарата было выявлено купирование клинических симптомов дискомфорта в молочных железах у 25 (62,5%) женщин, уменьшение их выраженности у 9 (22,5%) пациенток, и нормализация психоэмоционального состояния у 32 (27,4%) пациенток, а также улучшение данных рентгеновской маммографии и ультразвукового обследования у 33,7% женщин. Отдельно следует отметить, что большинство женщин субъективно отмечали, что молочные железы становились более мягкими и эластичными.

В заключение необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день детально описаны молекулярные механизмы, посредством которых ИЗК и ДИМ могут снижать риск развития РМЖ. **Важнейшим из этих механизмов является нормализация баланса метаболитов эстрогенов и снижение активности про-пролиферативных эстрогеновых рецепторов α .** Выявлено положительное влияние этих молекул на клеточный цикл, апоптоз, изменение ответа на оксидативный стресс, а также наличие у этих соединений других антипролиферативных и противовоспалительных эффектов в экспериментах на клеточных культурах и на животных^{14, 35}.

Очевидно, что факт обнаружения стимуляции экспрессии опухолю-супрессорного гена/белка *BRCA1* со стороны ИЗК и ДИМ имеет огромное значение с точки зрения перспективы профилактики не только наследственного, но и спорадического рака молочной железы. Это является особенно актуальным с учетом того, что традиционная медицина на сегодняшний день не располагает эффективными щадящими нехирургическими методами, предупреждающими появление наследственного РМЖ.

Результаты исследований о положительном влиянии ИЗК и ДИМ на клинические маркеры повышенного риска рака молочной железы (масталгия, мастодиния и другие проявления фиброзно-кистозной болезни молочных желез) также подтверждают важную роль указанных молекул в качестве профилактических стратегий для снижения риска РМЖ.

Литература/References

1. Thomson C.A., Ho E., Strom M.B. Chemopreventive properties of 3,3'-diindolylmethane in breast cancer: evidence from experimental and human studies. *Nutr. Rev.* 2016; 74(7): 432-43.
2. Karikas G. Chemoprevention molecular and biochemical mechanisms involved in cancer control and management. *Health Sci. J.* 2011; 5(2): 149-56.
3. Wong G.Y., Bradlow L., Sepkovic D., Mehl S., Mailman J., Osborne M.P. Dose-ranging study of indole-3-carbinol for breast cancer prevention. *J. Cell Biochem. Suppl.* 1997; 28-29: 111-6.
4. Licznarska B., Baer-Dubowska W. Indole-3-carbinol and its role in chronic diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 928: 131-54.
5. Haefele A., Word B., Yongmei X., Hammons G.J., Lyn-Cook B.D. Indole-3-carbinol (I3C) modulates expression of DNA methyltransferases 1, 3a, and 3b in pancreatic cancer cells: Effects of gender and a novel (C®T) polymorphism in the promoter region of DNMT 3b. *Int. J. Cancer Prevention.* 2007; 2: 245-55.
6. Beaver L.M., Yu T.W., Sokolowski E.I., Williams D.E., Dashwood R.H., Ho E. 3,3'-Diindolylmethane, but not indole-3-carbinol, inhibits histone deacetylase activity in prostate cancer cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012; 263(3): 345-51.
7. Fuentes F., Paredes-Gonzalez X., Kong A.T. 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; 1(3): 179-96.
8. Terry P., Wolk A., Persson I., Magnusson C. Brassica vegetables and breast cancer risk. *JAMA.* 2001; 285(23): 2975-7.
9. Van Poppel G., Verhoeven D.T., Verhagen H., Goldbohm R.A. Brassica vegetables and cancer prevention. *Epidemiology and mechanisms.* *Adv. Exp. Med. Biol.* 1999; 472: 159-68.
10. Verhagen H., Poulsen H.E., Loft S., van Poppel G., Willems M.I., van Bladeren P.J. Reduction of oxidative DNA-damage in humans by brussels sprouts. *Carcinogenesis.* 1995; 16(4): 969-70.
11. Cohen J. H., Kristal A.R., Stanford J.L. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 61-8.
12. Anderton M.J., Manson M.M., Verschoyle R.D., Gescher A., Lamb J.H., Farmer P.B. et al. Pharmacokinetics and tissue disposition of indole-3-carbinol and its acid condensation products after oral administration to mice. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10(15): 5233-41.
13. Wattenberg L.W., Loub W.D. Inhibition of polycyclic aromatic hydrocarbon-induced neoplasia by naturally occurring indoles. *Cancer Res.* 1978; 38: 1410-3.

14. *Banerjee S., Kong D., Wang Z., Bao B., Hillman G.G., Sarkar F.H.* Attenuation of multi-targeted proliferation linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic. *Mutat. Res.* 2011; 728(1-2): 47-66.
15. *Loub W.D., Wattenberg L.W., Davis D.W.* Aryl hydrocarbon hydroxylase induction in rat tissues by naturally occurring indoles of cruciferous plants. *J. Natl. Cancer Inst.* 1975; 54(4): 985-8.
16. *Sepkovic D.W., Bradlow H.L.* Estrogen hydroxylation – the good and the bad. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009; 1155: 57-67.
17. *Szaefer H., Licznarska B., Krajka-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; 64(6): 879-88.
18. *Lord R.S., Bongiovanni B., Bralley J.A.* Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites. *Altern. Med. Rev.* 2002; 7(2): 112-29.
19. *Liu X., Lv K.* Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast.* 2013; 22(3): 309-13.
20. *Weaver Z., Montagna C., Xu X., Howard T., Gadina M., Brodie S.G. et al.* Mammary tumors in mice conditionally mutant for *BRCA1* exhibit gross genomic instability and centrosome amplification yet display a recurring distribution of genomic imbalances that is similar to human breast cancer. *Oncogene.* 2002; 21(33): 5097-107.
21. *Crowe D.L., Lee M.K.* New role for nuclear hormone receptors and coactivators in regulation of *BRCA1*-mediated DNA repair in breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res.* 2006; 8: R1.
22. *Scully R.* Role of BRCA gene dysfunction in breast and ovarian cancer predisposition. *Breast Cancer Res.* 2000; 2(5): 324-30.
23. *Fan S., Wang J., Yuan R., Ma Y., Meng Q., Erdos M.R. et al.* *BRCA1* inhibition of estrogen receptor signaling in transfected cells. *Science.* 1999; 284(5418): 1354-6.
24. *Knudson A.G.* Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1971; 68(4): 820-3.
25. *Zheng L., Annab L.A., Afshari C.A., Lee W.H., Boyer T.G.* *BRCA1* mediates ligand-independent transcriptional repression of the estrogen receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2001; 98(17): 9587-92.
26. *Jones L.P., Li M., Halama E.D., Ma Y., Lubet R., Grubbs C.J. et al.* Promotion of mammary cancer development by tamoxifen in a mouse model of *BRCA1*-mutation related breast cancer. *Oncogene.* 2005; 24(22): 3554-62.
27. *Meng Q., Qi M., Chen D.Z., Yuan R., Goldberg I.D., Rosen E.M. et al.* 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.* 2000; 78(3): 155-65.

28. Kotsopoulos J., Zhang S., Akbari M., Salmena L., Llacuachaqui M., Zelig M. et al. *BRCA1* mRNA levels following a 4–6-week intervention with oral 3,3'-diindolylmethane. *Br. J. Cancer*. 2014; 111(7): 1269-74.
29. Coupier I., Baldeyron C., Rousseau A., Mosseri V., Pages-Berhouet S., Caux-Moncoutier V. et al. Fidelity of DNA double-strand break repair in heterozygous cell lines harbouring *BRCA1* missense mutations. *Oncogene*. 2004; 23(4): 914-9.
30. Dalessandri K.M., Firestone G.L., Fitch M.D., Bradlow H.L., Bjeldanes L.F. Pilot study: effect of 3,3'-diindolylmethane supplements on urinary hormone metabolites in postmenopausal women with a history of early-stage breast cancer. *Nutr. Cancer*. 2004; 50(2): 161-7.
31. Zelig M.A., Brownstone P.K., Sharp M.E., Westerlind K.S., Wilson S.M., Johs S.M. Managing cyclical mastalgia with absorbable diindolylmethane: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Am. Nutr. Assoc.* 2005; 8(1): 5-15.
32. Plu-Bureau G., Lê M.G., Sitruk-Ware R., Thalabard J.C. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15(6): 1229-31.
33. Meng Q., Yuan F., Goldberg I.D., Rosen E.M., Auborn K., Fan S. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor- α signaling in human tumor cells. *J. Nutr.* 2000; 130(12): 2927-31.
34. Черниченко И.И., Кулакова Ю.А. Альтернативная терапия доброкачественной патологии молочных желез у женщин репродуктивного и перименопаузального возрастов. В кн.: Материалы X Юбилейного международного конгресса по репродуктивной медицине (19-22 января 2016г., Москва). М.; 2016: 137-9. [Chernichenko I.I., Kulakova Yu.A. Alternative therapy of benign breast disease in women of reproductive and peri- and postmenopausal ages. In: Proceedings of the X Anniversary International Congress on Reproductive Medicine (January 19-22, 2016, Moscow). Moscow; 2016: 137-9. (in Russian)]
35. Bradlow H.L., Zelig M.A. Diindolylmethane (DIM) spontaneously forms from indole-3-carbinol (I3C) during cell culture experiments. *In Vivo*. 2010; 24(4): 387-91.

Индинол® Форто

Единственное лекарственное средство для лечения мастопатии и профилактики рака молочной железы*



- Снимает боль и нагрубание молочных желез у 84% пациенток¹
- Мягко нормализует баланс женских гормонов, что в 2 раза снижает риск развития рака молочной железы^{1,2}
- Возможно применение при всех формах мастопатии, в том числе при узловой³

Схема применения

2 раза
в сутки по 200 мг.
длительность курса
лечения 6 месяцев

Информация из инструкции по медицинскому применению Индинола Форто:

Индинол® Форто является универсальным корректором патологических гиперпластических процессов в тканях молочной железы. В основе терапевтического эффекта Индинола® Форто лежит его антиэстрогенное и антипролиферативное действие. Главным свойством Индинола® Форто является его способность вызывать избирательную гибель клеток молочной железы с аномально высокой пролиферативной активностью.

Индолкарбинол, входящий в состав Индинола® Форто, модулирует цитохромную систему таким образом, что образующаяся изоформа цитохрома P450 - CYP1A1 гидроксилирует эстрогены во 2-м положении, с образованием 2-гидроксиэстрона (2-OHE1). Полученный метаболит является антагонистом рецептора эстрогенов и блокирует его активацию самими эстрогенами, а также их опасными метаболитами, в частности, 16-альфа-гидроксиэстроном (16α-OHE1), доля которого среди метаболитов снижается. Так подавляется индукция эстроген-зависимых генов, и клетка перестает получать чрезмерную эстроген-зависимую стимуляцию. Курсовое применение препарата способствует уменьшению интенсивности и исчезновению болевого синдрома в молочной железе при циклической масталгии (мастодинии).

Показания к применению:

Циклическая масталгия, в том числе на фоне доброкачественной гиперплазии молочной железы.

¹Киселев В.И., Светник В.П., и др. Индолкарбинол – метод муллитаргетной терапии при циклической мастодинии. Акушерство и гинекология. 2013;7:56-62.

²Muti P, Bradlow HL, Micheli A, et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16αhydroxyestosterone ratio in premenopausal and postmenopausal women. Epidemiology 2000;11:635-640.

³Из инструкции по медицинскому применению ЛС Индинол® Форто

* Среди продуктов компании ИльмиксГрупп



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА