

ФАРМАКОДИНАМІКА І СПЕКТР ДІЇ ІНДОЛ-3-КАРБІНОЛУ

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)²Національний фармацевтичний університет (м. Харків)

gorchakovan@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Представлена робота є фрагментом НДР «Експериментальне обґрунтування ефективності і органопротекторної дії антиоксидантів рослинного і синтетичного походження» (№ державної реєстрації 0115U0041256), «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ державної реєстрації 0114U000956).

Продукти харчування вважають модифікованим фактором, асоційованим як з розвитком злоякісних захворювань, так і з реалізацією захисної функції організму при цих станах [1]. Показано, що в популяціях населення, які вживають значну кількість овочів родини хрестоцвітних (цвітна, білокачанна капуста, броколі), знижується кількість онкологічних захворювань та посилюється система антиоксидантного захисту організму [2].

Було встановлено, що в цих рослинах діючими речовинами є фітонутрієнти глюкозинолати або тіоглікозиди (похідні глюкози і амінокислот), яких зараз відомо більше 140 [3]. Під дією ферменту мірозинози в процесі механічної та кулінарної обробки глюкозинолати перетворюються в ізоціанати та індоли. В 70-х роках ХХ сторіччя були виділені індоли – похідні глюкозинолатів, визначена їх арилгідрокарбонтова гідроксилазна активність, можливість впливати на ферменти родини цитохрому Р-450, завдяки чому вони виявили здатність ефективно знешкоджувати екзогенні ксенобіотики [4]. В ті ж роки встановили, що похідне індолу – індол-3-карбінол (ІЗК), а також продукт його конденсації в кислому середовищі шлунку 3,3'-диіндол метан (ДІМ) є біологічно активними індолами, у яких доведена протипухлинна активність [5]. Вони можуть впливати на сигнальні шляхи клітини і таким чином впливати в клітинах пухлин на процеси апоптозу, ангіогенезу, міграційну та їх інвазивну активність [6]. Більше всього досліджень (in vitro, in vivo) для доведення механізмів протипухлинного впливу ІЗК, пов'язані з експериментальними та клінічними його випробуваннями при раці молочної залози. При цьому патологічному стані проявляються плейотропні ефекти ІЗК, спрямовані в кінцевому варіанті на процеси проліферації [7,8,9]. Одним з механізмів впливу ІЗК на уражені тканини залози може бути дія на сигнальні шляхи транскрипції та стабілізацію лізосом [6,10]. В деяких роботах пояснюють протипухлинну дію ІЗК його безпосереднім ефектом на епітелій ураженої клітини, а не на здорові тканини [11]. На кількох експериментальних моделях встановлена здатність ІЗК пригнічувати процеси перекисного окиснення ліпідів в тканинах пухлини печінки, а також на фоні введення тетрахлорметану, зменшувати прояви оксидативного стресу. Паралельно з тим встановлено підвищення активності антиоксидантних ферментів-глутатіон-S-трансферази, глутатіонредуктази та стабілізацію

лізосом клітин [12]. При цьому в тканинах пухлини ІЗК також інгібував спонтанну експресію 8-оксо-2-дезоксину інозину, маркеру пошкодження ДНК. Більшість впливів індол-3-карбінолу на пухлинних клітин приводило до стимуляції в них апоптозу [13,14].

Сучасні підходи до лікування фіброаденоми молочної залози передбачають проміж іншого антиестрогенну терапію. Так, застосування при лікуванні хворих з фіброаденомою високоселективного антиестрогену – ормелоксифену приводить до зникнення фіброаденоми у 40% пацієнток та часткової її регресії – в 20% випадків, хоча за розміром фіброаденоми відрізнялися (від 1,5 до 5 см). Разом з тим, лікування синтетичним антиестрогеном мало ряд недоліків, а саме спостерігалася зворотність процесу після припинення прийому препарату, а також відсутність впливу на метаболізм естрогенів. В той час використання ІЗК не тільки знижувало ризик виникнення гормонозалежних пухлин, а також приводило до гальмування їх розвитку та метастазуванню [15]. Він також здатний модулювати активність транскрипційних факторів та протеїнази [16], бути залученим до інгібіції утворення фібриламалоїду [17]. Індол-3-карбінол бере участь в блокаді ангіогенезу пухлин, тому що може гальмувати розвиток нових судин, впливаючи на васкулярний ендотеліальний фактор росту, інтерлейкін-6 та металопротеїназу-9 [6]. Лікування ІЗК веде до різних змін в експресії генів, включаючи зміни мРНК [18].

Відмічено, що в кінці минулого століття рак молочної залози посідав перше місце за показником захворюваності у жінок. Натепер в світі стрімко зростає кількість жінок віком старше 60 років. Третину свого життя вони проживають у стані менопаузи. Разом з тим підвищується пенсійний вік. Тому важливим є профілактика вікових захворювань, зокрема онкологічних, збереження працездатності та якості життя жінок. В період менопаузи синтез естрогенів відбувається позагонадно: в печінці, жировій, м'язовій тканині, а також в тканині молочної залози, яка містить всі необхідні для біосинтезу естрогенів ферменти [19]. Кількість та вид синтезуючого естрогену регулюється трьома ферментними системами цитохрому Р-450. Активність 17- бета-гідроксилази відповідає за продукцію дегідроандростерону та андростендіолу з холестерину. Ароматаза регулює конверсію андростендіону в естрон та тестостерону в естрадіол. Висока ароматазна активність зареєстрована в фіброблестах молочної залози, саме в квадрантах, які містять пухлину. 17- бета-гідроксистероїддегідрогеназа модулює двобічний шлях перетворення андростендіону в тестостерон та естролу в естрадіол. Відновлена ізоформа 17-β-гідроксистероїддегідрогенази 1-го типу, яка перетворює естрон в естрадіол, більш активна в тканинах злоякісних пухлин молочної залози порівняно з окисненою фор-

мою, що частково пояснює специфічне збільшення локальної концентрації естрадіолу в пухлинах. Сульфатази переводять неактивний сульфат естрону в естрон. Активність сульфатаз та 17-бетагідроксистероїддегідрогеназ, що свідчать про наявність пухлини в тканині молочної залози, при виникненні раку, кількісно вища, ніж ароматаз. Головна частина естрадіолу в тканинах утворюється по сульфатазному, а не ароматазному шляху. Естрадіол та естрон являють собою промотори в тканинах молочної залози, посилюючи ріст існуючих ракових клітин, хоча їх кількість становить 10-15% всіх естрогенових похідних. Інші 85-90% складають метаболіти естрогенів, які отримують головним чином шляхом окиснення до 2-, 4- або 16-альфагідрокси похідних. 2-гідроксиестрогени синтезуються за участю ферментів СУР1А1, менше за участю СУР3А в печінці, в інших тканинах за участю СУР1А1, більше всього їх міститься в молочній залозі. 2-гідроксисубстанції мало впливають на клітинну проліферацію: вони слабкі естрогени, більше антиестрогени, активні антиоксиданти, захищають організм і пошкодження ДНК, індукують апоптоз в ракових клітинах, їх вважають протираковими естрогенами. За участю катехол-О-метилтрансферази відбувається метилювання естрогенів, що мають проапоптичні, антиканцерогенні властивості. 4-гідроксисубстанції є агоністами естрогенів, але їх концентрації низькі, вони мало впливають на розвиток раку. Їх незначна канцерогенна дія пов'язана з утворенням токсичних хіолових метаболітів, індукцією вільних радикалів, пошкодженням ДНК внаслідок розриву зв'язків між молекулами. Індол-3-карбінол та деякі інші антиоксиданти уповільнюють перехід 4-гідроксиестрону в хіони. 16-альфа-гідроксиестрон є агоністом естрогенів, попередником естрону, утворюється в печінці та органах-мішенях за допомогою ферменту СУР3А. Мітогенність 16-альфа-гідроксиестрону в 2 рази вища ніж естрадіолу, тому що він ковалентно незворотно зв'язується з локусами ендоплазматичного ретикулула одночасно зі зв'язком, з ядерними естрогеновими рецепторами, що забезпечує стимуляцію протягом декількох днів до моменту деградації зв'язуючих білків [20].

В останні роки дослідники показали, що деякі сполуки рослин можуть модулювати метаболіти естрогенів та зменшувати ризик виникнення раку молочної залози, серед яких певне місце посідають індоли, ізотіоціанати і похідні ізофлавоноїдів. Ці сполуки втручаються в дію циклінів та ініціюють процеси апоптозу, змінюють метаболізм естрогенів, переважно з утворенням 2-гідроксипохідних. Призначення ІЗК, як протипухлинного засобу, по відношенню до раку молочної залози почалося в 1995 році. Встановлено, що він підвищує концентрацію 2-гідроксипохідних естрогенів у жінок та інгібує 4-гідроксильовані естрогени. При цьому зменшується концентрація метаболітів, що можуть активізувати естрогенові рецептори, знижується частота і ризик розвитку раку молочної залози за рахунок загибелі пухлинних клітин і попереджується їх утворення. Тому ІЗК виконує захисну функцію у тучних жінок, послаблюючи ефект надмірної продукції естрогенів. Крім антиестрогенового та антипроліферативного впливу ІЗК блокує антиапоптичні шляхи в епітеліальних клітинах, стимулює процеси апоптозу, блокує клітинний цикл

[21]. Цитохроми Р-450 належать до ферментів 1 фази трансформації, які метаболізують ксенобіотики та каталізують ключові фази метаболізму естрогенів – утворення «фізіологічного» 2-гідроксиестрону, який має антипроліферативні властивості та «агресивного» 16-альфа-гідроксиестрону, що має генотоксичні властивості, утворює з естрогеновими рецепторами міцний ковалентний зв'язок внаслідок чого індукує пролонгований проліферативний сигнал. 2-гідроксиестрон (2-OHE1), продукт реакції, що виникає під впливом ферменту СУР1А1, має захисний ефект по відношенню до ризику раку молочної залози, тоді як 16 альфа-гідроестрон (16-альфа-OHE1) є вираженим мітогеном і проканцерогеном метаболітом естрону. Індол-3-карбінол впливає на метаболізм естрадіолу, активуючи ізофермент цитохрому Р-450 СУР1А1. Підвищується рівень 2-гідроксильованих естрогенових похідних та змінюється в позитивний бік співвідношення метаболітів 2-OHE1/16-альфа-OHE1.

Таким чином, антиестрогенна дія ІЗК здійснюється шляхом модуляції цитохрому Р-450 синхронною стимуляцією СУР1А1 та СУР1В1 внаслідок чого нормалізується співвідношення метаболітів 2-гідроксиестрону /16-альфа-гідроксиестрону [22]. При цьому включаються сигнальні системи каскаду, які регулюються факторами росту, цитокінами. Гальмування росту пухлини ІЗК було показано при моделюванні раку кишечника. Механізм дії пояснюється розвитком апоптозу, що виникає внаслідок впливу на HT-29 клітини шляхом інгібування АК фосфорилювання та активації аутофагії [23]. Після прийому ІЗК жінками з циклічною масталгією редукувалися симптоми дискомфорту в молочних залозах, поліпшувалися дані рентгенівської маммографії та ультразвукового обстеження. Молочні залози ставали більш м'якими та еластичними. Вважають, що найбільш значущим механізмом дії ІЗК є зниження активності альфа естрогенових (проліферативних) рецепторів та нормалізація профілю метаболітів естрогенів. Індол-3-карбінол не тільки позитивно впливає на клітинний цикл, процеси апоптозу, змінює відповідь на оксидативний стрес, але виявляє досить виражені антипроліферативні та протизапальні ефекти [24,25].

При пухлинах молочної залози ІЗК активує антипроліферативний сигнальний каскад, понижує метастазування за рахунок припинення міграції пухлинних клітин [26,27]. Було також визначено, що ІЗК є прямим неконкурентним інгібітором еластази, тому що викликає залежну від еластази антипроліферативну відповідь [28,29]. Його антипроліферативні ефекти також пов'язані з взаємодією з рецептором Her2 в клітинах пухлини молочної залози. Завдяки стимуляції взаємодії гуанін-нуклеотидзв'язуючого білка нуклеостелеїну з інтрамуральним мутантним 2-протеїном в ядрі гальмується антиапоптична дія. Індол-3-карбінол впливає на гуанін-нуклеотидзв'язуючий білок, фрагмент ГТФ, останній вважають тригером апоптозу [30]. Ризик розвитку раку молочної залози також пов'язаний з генетичною мутацією гену BRCA1, зниженням його функції. В гормоночутливих і гормонорезистентних клітинах молочної залози білкові продукти експресії генів BRCA беруть участь в репарації двох ланцюгових розривів ДНК, а також підтримують стабільність геному в цілому. В клітинах з пониженою функцією генів/білків підвищується

ся частота анеуплоїдії, ампліфікації та хромосомних аномалій, що підвищує їх чутливість до наступних мутацій. Білки BRCA1, BRCA2 можуть взаємодіяти з різними факторами транскрипції та ремоделюючими білками хроматину, функціонувати як регулятори транскрипції генів, що відповідають за поділ і виживаність клітин. Ген BRCA1 регулює ще один цільовий ген, що кодує альфа естрогенний рецептор. При пониженої експресії гену/білку BRCA1 створюються передумови для активації естрогенових рецепторів, внаслідок чого індукується транскрипція цільових генів та генеруються подовжені проліферативні сигнали, що викликають не контрольований клітинний поділ. Супресорний ген BRCA1 є однією з мішеней для ІЗК, який дозозалежно викликає рівень експресії білку BRCA1, а також відповідно мРНК [1,15].

Захисний, адаптаційний ефект індол-3-карбінолу пов'язують з впливом на транскрипційний фактор AhR (ариловий вуглеводневий рецептор), що веде до активації експресії генів ферментів, які забезпечують детоксикацію ксенобіотиків і їх електрофільних метаболітів. Саме AhR регулює експресію 3-х генів родини цитохрому P-450 CYP1 (CYP1A1, CYP1A2 та CYP1B1) та деяких ферментів II фази детоксикації ксенобіотиків, зокрема UDF-глюкуронозилтрансферази, глутатіон-S-трансферази, глутатіонредуктази. Індол-3-карбінол є лігандом AhR, тому здатний індукувати активність ізоферментів цитохромів P-450 CYP1A1, CYP1A2, глутатіонредуктази не тільки в печінці, але і в інших органах. В печінці щурів після прийому ІЗК в дозі 250 мг/кг спостерігали збільшення рівня мРНК, CYP1A1, CYP1A2, CYP3A1 відповідно на 15%, 25% та 6%. В дозі 25 мг/кг ІЗК підвищував активність ферментів I фази метаболізму ксенобіотиків, наприклад, етоксирезорифіндеалкілази. Рівень CYP1A1, мРНК CYP1A2 у індукованих тварин спочатку зменшився, але потім дещо зростав. Мабуть цей вплив на індуковану та неіндуковану активність CYP1A2 реалізується не на рівні транскрипції CYP1A2, на який може впливати ІЗК, завдяки лігандзалежності активності рецептору Ah [31]. Подібні механізми дії карбінолу визначені і при ракових пухлинах в легенях [32,33].

В літературі наведені результати клінічних досліджень щодо впливу ІЗК на репродуктивне здоров'я жінок з функціональними кистами яєчників. Незважаючи на частоту розповсюдження пухлинподібних ретенційних утворень таких, наприклад, як оваріальні кісти, їх лікування головним чином, проводять оперативними методами. Незважаючи на те, що внаслідок цього знижується функціональний оваріальний резерв з наступним пониженням ефективності допоміжних репродуктивних технологій. Визначено, що в більшості випадків консервативне лікування після операції не проводиться, що сприяє рецидиву захворювання та безпліддю. Були отримані результати лікування індол-карбінолом дозою 300 мг жінок після цистектомії з третього дня 1 раз на добу протягом 3 місяців. Встановлено, що кожна третя пацієнтка, яка отримувала ІЗК після операції завагітніла, що свідчить про доцільність його призначення жінкам, прооперованим з приводу кіст яєчника та тим, що прагнуть завагітніти [34].

Крім того, ІЗК рекомендують включати до комплексної терапії раку яєчників у жінок. Представлені результати клінічного дослідження 284 пацієнток, які

проходили обстеження і лікування (III стадії) серозного раку яєчників, що супроводжувався асцитом та/або плевритом. Включення до схем лікування ІЗК та його комбінацій з епігалокатехін-3-галатом суттєво підвищувало ефективність лікування. Ці сполуки вводили разом з не ад'ювантною хіміотерапією перед оперативним втручанням. Застосування подібної схеми лікування дозволило досягти більш тривалого безрецидивного періоду та збільшити загальну тривалість життя жінок [35].

Вірус папіломи людини є інфекційним агентом, що обумовлює широкий спектр епітеліальних проліферативних пошкоджень аногенітальної ділянки, веде до появи гострокінцевих кондилом, дисплазії, вульви, вагіни, шийки матки. Це дуже поширена інфекція, яка передається статевим шляхом, відома латентна, субклінічна, клінічна форми інфекції. Перебіг захворювання може бути безсимптомним, хоча і веде до перебудови епітеліоциту. Індол-3-карбінол призначали хворим як з субклінічними формами папіломатозної інфекції в добовій дозі 400 мг, 2 рази на добу протягом 12 тижнів після деструктивного етапу лікування. Ефективність терапевтичних процедур за участю ІЗК при цих станах пов'язана з антипроліферативною та антиестрогенною активністю, блокадою неоангіогенезу, що опосередкована через пригнічення циклооксигенази-2, індукцію апоптозу, інгібіцію синтезу онкобілку в епітеліальних клітинах, які інфіковані вірусом. Генітальний папіломатоз уявляє собою одну з частих інфекцій, що передається статевим шляхом. Лікування вважається недостатньо ефективним, тому що часто зустрічаються рецидиви. Призначення ІЗК у вигляді препарату Індинол форте після кріодеструкції разом з антиоксидантом егалокатом, що відновлював атрофовані ділянки тканин та імунomodулятором інтерфероном, мало виражену лікувальну та профілактичну дію [36]. Реалізація цих механізмів при введенні ІЗК веде до підвищення чутливості клітин до інтерферону [37]. Індол-5-карбінол також рекомендують призначати при папіломатозних ураженнях шийки матки [32].

Серед актуальних проблем ларингології одне з провідних місць посідає рецидивуючий респіраторний папіломатоз – найбільш поширена доброякісна пухлина в гортані дитячого віку. Вражаючи на анатомо-фізіологічні особливості, рецидивуючий респіраторний папіломатоз веде до виражених розладів дихальної та фонаторної функції. Поява папілом гортані також пов'язана з порушенням обміну естрогенів. Вважають, що вплив на метаболіти естрадіолу є ефективним методом лікування респіраторного папіломатозу. З метою нормалізації метаболізму естрогенів, а саме естрадіолу, зменшення його конверсії в 16-альфа-гідроксистерон і пригнічення синтезу онкобілку E7BP4 показане застосування ІЗК, який також індукуює апоптоз вірусу папіломи людини. Дітям 2-15 років призначають у комплексній, зазвичай стартовій фармакотерапії папіломатозу гортані препарат ІЗК (індинол), деякі пацієнти після курсу лікування потребують операції. Виражений позитивний ефект лікування константували у 61,6% хворих [38,39].

Також вивчали ефективність препарату ІЗК (квінолу) при лікуванні дифузної форми міоми, ендометріозу, гіперплазії ендометрію, фіброзно-кистозної мастопатії. Призначення квінолу в дозі 400 мг 1 раз

на добу та по 200 мг 2 рази протягом 6 місяців визначило його ефективність при лікуванні гіперпроліферативних захворювань. На фоні прийому препарату спостерігали регрес клінічних симптомів мастопатії, порушень менструального циклу та предменструального синдрому. Відсоток регресії біометричних параметрів матки при ультразвуковій діагностиці складав у пацієнтів з дифузною формою міоми матки 41,23%, з ендометріозом та аденоміозом 42,2%. Доведено, що системна дія ІЗК відмічається гарною переносимістю та високою комплаєнтністю [40]. Індол-3-карбінол та епігалат призначали при терапії аденоміозу в сполученні з міомою матки разом з гірудотерапією та транскраніальною стимуляцією головного мозку. Вважають, що подібна терапія впливає на механізми розвитку аденоміозу та міом. У пацієнтів через 6 місяців не діагностувалися больові відчуття, що не турбували пацієнтів наступні 2 роки. У хворих нормалізувалися показники гемодинаміки в маткових артеріях, міоматозних вузлах. Препарат впливав на процеси неоангіогенезу, проліферації, інвазії пухлинних клітин та апоптозу в них [41].

Відомо, що у жінок, що перенесли гістеректомію, щодо міоми матки є різні системні зміни. Вони також являють групу ризику щодо виникнення та розвитку дисплазії молочних залоз в післяопераційному періоді. Лікування хворих з сумісною патологією матки і молочних залоз проводили з застосуванням ІЗК (індинолу). Вибір засобу був здійснений на підставі його ефектів: нормалізації метаболізму естрогенів шляхом індукції активного цитохрому CYP1A1, що відповідає за переважне утворення 2-гідроксиестрогону: гальмування патологічної проліферації клітин шляхом блокади внутрішньоклітинних шляхів передачі сигналів, які надходять від факторів росту, цитокінів, стимуляції апоптозу в клітинах пухлин за рахунок вироблення апоптичного білку. У хворих після 6 місяців лікування припинялися або зменшувалися болі. Критеріями позитивного ефекту ІЗК були зменшення набряку, неоднорідності структури залоз, зниження ехогенності тканини, зменшення діаметру кист, млечних протоків, поліпшення вираженості м'ялюнку сполучної тканини [37,42].

Карцинома печінки посідає третє місце серед пухлин, що викликають смерть. Незважаючи на успіхи лікування карциноми печінки, спостерігали резистентність до хіміотерапевтичних лікарських засобів. Активація Akt шляхів (один серед внутрішньоклітинних сигнальних шляхів родини протеїнкіназ B, який кодується відповідним геном) веде до зниження хіміорезистентності. Включення ІЗК в комплексне лікування карциноми печінки завдяки впливу на Akt шляхи підвищує експресію фосфатази та інших ферментів в клітинах пухлини. Показано, що ІЗК може загальмувати процес розвитку карциноми завдяки пригніченню мікроРНК-21 та регуляції активності фосфатази і подібних ферментів [43]. Він здатний функціонувати як miR-21-регулятор в клітинах карциноми печінки, відкриваючи новий шлях до підвищення ефективності терапії за умов резистентності до базового лікування.

Нещодавно у ряді наукових публікацій показано, ІЗК та його димер ДІМ демонструють плейотропні захисні ефекти при хронічних ураженнях печінки, в тому числі при вірусних гепатитах, стеатозі, цирозі

печінки, гепатоцелюлярній карциномі тощо. Індолі не тільки регулюють транскрипційні фактори та їх відповідні сигнальні шляхи, але також зменшують оксидативний стрес, інгібують синтез ДНК, впливаючи на процеси активації, проліферації та апоптозу клітин-мішеней. Крім того, індолі модулюють ферменти, що мають до реплікації вірусу гепатиту, ліпогенезу, метаболізму етанолу та деяких гепатотоксичних речовин. Це є важливим для реалізації його гепатозахисних властивостей. Натепер встановлено, що імунomodulatory функція індолів може покращити результат лікування безалкогольного стеатогепатиту. Крім того, індолі є інгібіторами прозапальних цитокінів та хемокинів, це важливо для зниження пошкоджень, що викликані мікробними ураженнями печінки [43].

Одним з нових напрямків досліджень фармакодинаміки ІЗК є дослідження, що доводять його інгібувальний вплив на процеси запалення, що виникає внаслідок ішемії-реперфузії. Було встановлено, що ІЗК може виявляти протизапальну активність завдяки втручанням до ядерної сигнальної Карра-β (NF-κB) передачі. Запалення при ішемії-реперфузії виникає внаслідок підвищення взаємодії лейкоцитів з клітинами ендотелію та міграції лейкоцитів. Індол-3-карбінол знижує експресію ендотеліальних та лейкоцитарних білків адгезії, що веде до змін взаємодії лейкоцитів з ендотеліальними клітинами та попереджає виникнення запалення [44].

Протипухлинні препарати базової терапії виявляють високу цитотоксичність, зокрема у життєво-важливих органах. Тому рекомендують включати до комплексної протипухлинної терапії метаболітотропні засоби, що мають органопротекторну дію. Зважаючи на те, що ІЗК виявляє антиоксидантну, протизапальну, протипухлинну види дії, в експериментах на щурах були проведені дослідження щодо наявності в нього цитопротективної дії, зокрема здатність зменшувати нефротоксичні властивості алкілюючого засобу цисплатину, не зменшуючи при цьому його специфічну протипухлинну дію. Цисплатин виявив антиапоптичну дію на пухлинні клітини, хоча маса нирки зростала. В сироватці крові підвищився рівень інтерлейкіну 1β та фактору некрозу пухлин (TNFα), зростав показник ядерного фактору NF-κB. Цисплатин проникає крізь клітинну мембрану, утворюючи комплекси з нуклеофільними макромолекулами – ДНК, РНК, протеїнами, що веде до апоптозу. Індол-3-карбінол, що вводився щурам в дозі 20 мг/кг підвищував активність антиоксидантних ферментів гідроксигенази-1 та глутатіон-S-трансферази. Індол-3-карбінол знижував рівень прозапальних цитокінів, таких як IL-1β, IL-6, TNFα [45]. Крім цього, індол-5-карбінол нормалізував підвищену цисплатином експресію циклооксигенази 2, ліпооксигенази, індукційної NO-синтази [46]. Індол-3-карбінол виявив хіміопревентивну дію, що не впливала на реалізацію протипухлинного ефекту цисплатину, завдяки інтерференції з сигнальними шляхами переносу, які залучені до клітинного виживання. In vitro цисплатин та ІЗК виявили синергічну дію по відношенню до клітин раку молочної залози [47,48].

Нефропротекторну дію ІЗК пов'язують з антиоксидантними властивостями, підвищенням вмісту відновленого глутатіону та активності супероксиддисмутази, пригніченням процесів перекисного

окиснення ліпідів. Крім того, ІЗК виражено блокує НАДФН-оксидазу 1, коли ця активність підвищена під впливом цисплатину. Тому можливо призначення ІЗК при інших станах, при яких змінюється активність НАДФН оксидази. Індол-3-карбінол пригнічує запальний процес, викликаний цисплатиною, завдяки зниженню вмісту маркерів запалення IL-1 β , TNF α , NF- κ B. Індол-3-карбінол протидіє пошкодуючому впливу цисплатину на тканини нирки, понижуючи рівень капсази-3 та підвищуючи активність факторів росту: епідермального фактору росту, інсуліноподібного фактору росту 1 та рецептору інсуліноподібного фактору росту. Додаткові дослідження пояснюють можливу роль кальцитонінрегулюючого пептиду як в проявах цисплатинової цитотоксичності, так і в лікувальній дії ІЗК. Кальцитонінген регулюючий пептид є медіатором, що пов'язаний з трансдукцією болю, з мігреною, кардіоваскулярним метаболізмом. Рецептори генрегулюючого пептиду не знайдені в ЦНС, але відомо, що він регулює багато функцій, в тому числі кровообіг в нирках, завдяки активації ниркової гемодинаміки. Виявлено, що ІЗК не впливає на протипухлинну активність цисплатину *in vitro* та *in vivo* у дослідках на двох типах клітин. Дослідження *in vitro* показали, що ІЗК дозозалежно при 24-годинній інкубації підвищує цитотоксичність цисплатину на двох типах пухлинних клітин. В дослідках *in vivo* на мишах встановлено, що ІЗК впливає на розмір пухлини у більшому ступені, ніж сам цисплатин [49].

Меланома – одна з найбільш небезпечних форм раку, яка обумовлена експресією фактору транскрипції BRAF1 та мутацією гену BRAF (що має назву V600E), що виникає тоді, коли валін в позиції 600 замінюється глутаміном кислотою. Індол-3-карбінол може гальмувати фосфорилування ефекторів BRAF і гальмувати ферментну активність онкогенного BRAF – V600E. Рекомендований для лікування меланоми лікарський засіб вемурафеніб, що уявляє собою моноклональний антитіла, селективно зв'язується з BRAF-V600E. Застосування ІЗК разом з вемурафенібом приводить до синергістичної дії відносно процесів проліферації в клітинах меланоми [50]. Описаний суматійний синергізм індолу-3-карбінолу та кислоти ацетилсаліцилової відносно клітин меланоми людини. Впливаючи на різні ізоформи транскрипційного фактору, вони гальмують різні сигнальні шляхи, що задіяні у синтезі ДНК [51].

У розвитку меланоми певне значення має PTEN-генотип. Індол-3-карбінол в G₁ фазі клітинного циклу викликає затримку поділу та апоптоз ракових клітин, завдяки стабілізації гену PTEN. Індол-3-карбінол може безпосередньо взаємодіяти з NEDD41 білком і пригнічувати процеси проліферації клітин в меланомі [29]. Саме NEDD41 часто активується при ракових пухлинах та проявляє онкогенні властивості через регуляцію залежну від убіквітину у більшості білкових субстратах. Індол-3-карбінол – приклад нової молекули, що є ензиматичним інгібітором NEDD41. Встановлено, що деякі аналоги ІЗК також пригнічують NEDD41 активність убіквітину як ліганди, а деякі навіть перевищують активність ІЗК. Вважають, що аналоги ІЗК являють новий клас сполук для лікування меланоми у людей [52]. Визначено, що більший цитотоксичний вплив на клітини меланоми має похідне ІЗК – 1-бензил-індол-3-карбінол, що виявляє

більшу анти-протиліферативну дію по відношенню до клітин меланоми. Індол-3-карбінол впливає переважно на BRAF-експресуючі клітини. 1-бензил-індол-3-карбінол більше гальмує проліферативні процеси в клітинах меланоми, в яких відбуваються процеси мутації, включаючи більш широкий спектр експресії BRAF. В обох клітинах меланоми 1-бензил-індол-3-карбінол порушував звичайний сигнальний Wnt/бета катенін, що приводило до порушення рівня катеніну, таких як глікогенсинтаза кіназа 3 бета Аксин. При цьому порушувались також інші фактори, що регулюють онкогенез в меланомі, зокрема, ті, що пов'язані з транскрипційним фактором ізоформ завдяки інгібіції нуклеотидів ДНК, на які впливає РНК-полімераза. В онкогенних BRAF-експресуючих клітинах меланоми комбінація 1 бензил-1-3-індол- карбінолу з вемурафенібом, що є також BRAF-інгібітором, мала значний антипроліферативний ефект. Тобто 1-бета-1-3-індол-карбінол новий агент, що ефективно впливає на сигнальну систему Wnt/бета-катеніну та має непередбачений потенціал як протипухлинний засіб [50]. Індол-3-карбінол та його похідні можуть пригнічувати процеси проліферації в клітині завдяки впливу на субфототрансфери 1A1 [53].

Хронічне запалення – фактор ризику для виникнення різних форм пухлин, зокрема раку легень. В експериментах на мишах відтворювали рак легень введенням 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанолу (NNA), а також ліпополісахаридом (LPS), міцним запальним агентом табачного диму. Після розвитку пухлин легень мишам вводили комбінацію індол-3-карбінолу з силібініном у дозі 20 ммоль/г маси тіла тварин, як добавку до кожного прийому їжі. Визначали вміст проканцерогенних білків (pSTAT 3, PIK31) та активність ЦОГ – 2, факторів проліферації (pAKTcyclinD₁, CDK₂, 2,4,6, pRB). Проведені дослідження вказали наявність протипухлинної активності у зазначеній комбінації [54].

Хронічний запальний процес має значення для утворення та пухлинного росту в простаті. Встановлено, що як ІЗС, так і ДІМ здатні гальмувати у гормонально-чутливих клітинах раку передміхурової залози промодійні ефекти дигідротестостерону на експресію проонкогенного білка CCL2 та міграцію моноцитів. Дигідротестостерон індукує підвищення рівня mPHK та CCL2 у клітинах раку простати людини. Вплив ІЗС та його метаболіту ДІМ обумовлений інгібуванням моноцитів в пухлинному середовищі, що супроводжується мінімізуванням утворення цитокинів, таких як IL-1 β і IL-6. Це ослаблює запальну відповідь і в кінцевому підсумку приводить до затримки росту пухлинних клітин у передміхуровій залозі і гальмуванню ангиогенезу [55]. ІЗС може індукувати апоптоз на стадії G1 клітинного циклу у ракових клітинах простати. Крім того, встановлено, що ІЗС і ДІМ регулюють багато генів, важливих для контролю клітинного циклу, проліферації, передачі сигналу та інших клітинних процесів, що свідчить про плеiotропний ефект ІЗС та ДІМ на ракові клітини передміхурової залози. Нещодавно виявлено, що ІЗС функціонує як інгібітор Akt та ядерного фактору NF- κ B, які відіграють важливу роль у виживанні клітин і які вважаються потенційними мішенями при терапії раку. Проведені дослідження вже показали, що інактивація Akt та NF- κ B відповідальні за хемосенсибілізацію

резистентних ракових клітин. Для перевірки хемосенсибілізаційної ефективності ІЗС мишам з трансгенною аденокарциномою передміхурової залози додавали ІЗС протягом 12 або 16 тижнів. Встановлено, що ІЗС значно пригнічує ріст пухлини простати, індукує експресію Nrf2, NAD (P) H хініну оксидоредуктази 1 (NQO-1), а також впливає на клітинні цикли та біоплівки, пов'язані з апоптозом. Дослідження показали, що ефективність ІЗС як хіміопрепарату для лікування раку передміхурової залози реалізується через регулювання Novf2-опосередкованого шляху антиоксидантного стресу [56].

Оскільки дотепер відсутня ефективна стратегія лікування гормонально-залежних і, що найважливіше, гормонально-незалежного та метастатичного раку передміхурової залози, очевидно стратегії сенсибілізації клітин раку передміхурової залози хіміотерапевтичними агентами ІЗС та ДІМ є інноваційним проривом, який може бути використаний для розробки нових підходів до терапії раку передміхурової залози. Результати досліджень останніх років дають достатньо доказів на користь ІЗС та ДІМ для профілактики та лікування раку простати [57,58].

Коліт – автоімунне захворювання кишечника, що характеризується як гострим, так і хронічним запаленням. Не завжди можна прогнозувати перебіг та повне одужання цим пацієнтам. Головним чином комплекс лікування включає імуносупресанти, що мають багато побічних ефектів та значну токсичність. Разом з тим, отримали результати, що демонструють регрес симптоматики коліту в двох експериментальних, дослідженнях проведених на мишах, яким після моделювання коліту вводили ІЗК. Індол-3-карбінол попереджав втрату мишами маси тіла (показник загальної інтоксикації), повертав до вихідного рівня довжину кишечника, понижував інфільтрацію імунних клітин та викликав депресію біомаркерів запалення, таких як сироватковий амілоїд А. Крім того, було визначено, що після лікування індол-3-карбінолом змінювався мікробний пейзаж кишечника, зокрема зменшилась кількість штамів *Bacteroides Acidifaciens species*. Індол-3-карбінол також змінював утворення метаболітів мікроорганізмів в кишечнику завдяки зміні продукції жирних кислот з коротким ланцюгом. Також висловлено припущення, що ІЗК здатний усувати прояви коліту, попереджуючи розвиток в ки-

шечнику мікробного дисбалансу та приводячи розвиток корисної мікробної флори до гомеостатичного стану [59].

Інсульт – одна з найбільш частих причин смерті та стійкої непрацездатності. У 80% хворих виникає ішемічний інсульт, тому таким хворим вводять рекомбінантний тканевий активатор плазміногену. Антитромботична активність виявлена й у індол-3-карбінолу. В експерименті на щурах моделювали ішемічний інсульт та через 2 години після формування патології протягом 14 днів 1 раз на добу вводили індол-3-карбінол дозами 12,5 мг/кг, 25 мг/кг, 50 мг/кг маси тіла тварин. Препарат покращував мозковий кровообіг на 60% вже через 6 годин після введення, поступово зменшувалися та усувалися ін. неврологічні симптоми. Препарат інгібував агрегацію тромбоцитів, що була індукована введенням АДФ. Індол-3-карбінол поліпшував церебральний кровообіг та неврологічний стан щурів при фокальній церебральній ішемії. Крім того, ІЗК виявляв антитромботичну активність при тромбозі хвоста щурів, що викликали введенням карагеніну. У дослідях *in vitro* встановлено, що ІЗК інгібує агрегацію тромбоцитів, що були отримані від здорових волонтерів. Таким чином, доведено, що ІЗК виявляє ефективність при лікуванні церебрального ішемічного інсульту [60].

Висновки. За даними сучасних клінічних і експериментальних досліджень встановлена доцільність застосування ІЗК, як з профілактичною метою (запобігання виникнення пухлин молочної залози, матки), так і для консервативного лікування, в тому числі після хірургічного втручання міоми матки, фіброзно-кистозної хвороби молочних залоз, пухлин яєчника, легенів, печінки, простати, меланоми, папіломатозу різної локалізації, автоімунного коліту і навіть ішемічного інсульту. Враховуючи встановлення нових механізмів протипухлинної дії, в тому числі можливості подолання хіміорезистентності, здатність до синергістичної дії з антибластомними препаратами, ефективність при хронічному запальному процесі, наявність антиоксидантної, антитоксичної видів дії у ІЗК, виявляється перспективною розробка на його основі нових лікарських засобів з широким спектром фармакологічної активності, зокрема для лікування хронічних простатитів, доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

Література

1. Karikas GA. Chemoprevention molecular and biochemical mechanisms involved in cancer control and management. Health science journal. 2011;5(2):149-56.
2. Terry P, Wolk A, Persson I, Magnusson C. Brassica vegetables and breast cancer risk. Jama. 2001;285(23):2975-7.
3. Halkier BA, Gershenzon J. Biology and biochemistry of glucosinolates. Annu. Rev. Plant Biol. 2006;57:303-33.
4. Agerbrick N, De Vos M, Kim JH, Jander G. Indole glucosinolate breakdown and its biological effects. Phytochemistry. 2009;8:101-20.
5. Fujioka N, Fritz V, Upadhyaya P, Kassie F, Hecht SS. Research on cruciferous vegetables, indole-3-carbinol, and cancer prevention: A tribute to Lee W. Wattenberg. Molecular nutrition & food research. 2016;60(6):1228-38.
6. Brandi G, Paiardini M, Cervasi B, Fiorucci B, Filippone P, De Marco C, et al. A new indole-3-carbinol tetrameric derivative inhibits cyclin-dependent kinase 6 expression, and induces G1 cell cycle arrest in both estrogen-dependent and estrogen-independent breast cancer cell lines. Cancer research. 2003;63(14):4028-36.
7. Higdon JV, Delage B, Williams DE, Dashwood RH. Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. Pharmacological Research. 2007;55(3):224-36.
8. Katz E, Nisani S, Chamovitz D. Indole-3-carbinol: a plant hormone combatting cancer. F1000Research. 2018;7:689-96.
9. Wang X, He H, Lu Y, Ren W, Teng KY, Chiang CL, et al. Indole-3-carbinol inhibits tumorigenicity of hepatocellular carcinoma cells via suppression of microRNA-21 and upregulation of phosphatase and tensin homolog. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 2015;1853(1):244-53.
10. Firestone GL, Bjeldanes LF. Indole-3-carbinol and 3'-3'-diindolylmethane antiproliferative signaling pathways control cell-cycle gene transcription in human breast cancer cells by regulating promoter-Sp1 transcription factor interactions. The Journal of nutrition. 2003;133(7):2448-55.

11. Rahman KM, Aranha OP, Sarkar FH. Indole-3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cells. *Nutrition and cancer*. 2003;45(1):101-12.
12. Kravchenko LV, Gladikh OL, Avrenteva LI, Tutelyan VA. Issledovanie antioksidantnykh svoystv indol-3-karbinola in vitro i in vivo. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*. 2008;6(4):18-23. [in Russian].
13. Perez-Chacon GM, de Los Rios C, Zapata JM. Indole-3-carbinol induces cMYC and IAP-family down modulation and promotes apoptosis of Epstein-Barr virus (EBV)-positive but not of EBV-negative Burkitt's lymphoma cell lines. *Pharmacological research*. 2014;89:46-56.
14. Safa M, Jafari L, Alikarami F, Manafi Shabestari R, Kazemi A. Indole-3-carbinol induces apoptosis of chronic myelogenous leukemia cells through suppression of STAT5 and Akt signaling pathways. *Tumour Biol*. 2017;39(6). DOI: 1010428317705768
15. Meng Q, Yuan F, Goldberg ID, Rosen EM, Auburn K, Fan S. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor- α signaling in human tumor cells. *The Journal of nutrition*. 2000;130(12):2927-31.
16. Aggarwal BB, Ichikawa H. Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives. *Cell cycle*. 2005;4(9):1201-15.
17. Cohen T, Frydman-Marom A, Rechter M, Gazit E. Inhibition of amyloid fibril formation and cytotoxicity by hydroxyindole derivatives. *Biochemistry*. 2006;45(15):4727-35.
18. Phuah NH, Nagoor NH. Regulation of microRNAs by natural agents: new strategies in cancer therapies. *BioMed research international*. 2014;2014:1-17.
19. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *England Journal of Medicine*. 2001;344(4):276-85.
20. Benninghoff AD, Williams DE. The role of estrogen receptor β in transplacental cancer prevention by indole-3-carbinol. *Cancer Prevention Research*. 2013;26:339-48.
21. Konovalova VN. Rak molochnoy zhelezy i metabolism estrogenov: vzglyad iznutri. *Problemy reproduktivnoy*. 2007;5:15-20. [in Russian].
22. Kiselev VI, Lyashenko AA. Indinol – regulatory proliferativnykh protsessov v organakh reproduktivnoy sistemy. *Monografiya*. M.: 2005. 48 s. [in Russian].
23. Nakamura Y, Yogosawa S, Izutani Y, Watanabe H, Otsuji E, Sakai T. A combination of indole-3-carbinol and genistein synergistically induces apoptosis in human colon cancer HT-29 cells by inhibiting. Akt phosphorylation and progression of autophagy. 2009;8(1):100-2.
24. Chernichenko II, Kulakova YuA. Alternativnaya terapiya dobrokachestvennoy patologii molochnykh zhelez u zhenshchin reproduktivnoy i peri-i postmenopauzalnogo vozrastov. V: Sukhikh GT, redaktor. *Materialy Kh Yubileynogo mezhdunarodnogo kongressa po reproduktivnoy meditsine*; 2016 Yanv 19-22; Moskva: 2016. s. 137-9. [in Russian].
25. Banerjee S, Kong D, Wang Z, Bao B, Hillman GG, Sarkar FH. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3, 3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic. *Mutation Research*. 2011;728(1):47-66.
26. Ahmad A, Sakr W, Wahidur Rahman KM. Anticancer properties of indole compounds: mechanism of apoptosis induction and role in chemotherapy. *Current drug targets*. 2010;11(6):652-66.
27. Marconett CN, Sundar SN, Tseng M, Tin AS, Tran KQ, Mahuron KM, et al. Indole-3-carbinol downregulation of telomerase gene expression requires the inhibition of estrogen receptor- α and Sp1 transcription factor interactions within the hTERT promoter and mediates the G 1 cell cycle arrest of human breast cancer cells. *Carcinogenesis*. 2011;32(9):1315-23.
28. Aronchik I, Bjeldanes LF, Firestone GL. Direct inhibition of elastase activity by indole-3-carbinol triggers a CD40-TRAF regulatory cascade that disrupts NF- κ B transcriptional activity in human breast cancer cells. *Cancer research*. 2010;70(12):4961-71.
29. Aronchik I, Chen T, Durkin KA, Horwitz MS, Preobrazhenskaya MN, Bjeldanes LF, et al. Target protein interactions of indole-3-carbinol and the highly potent derivative 1-benzyl-I3C with the C-terminal domain of human elastase uncouples cell cycle arrest from apoptotic signaling. *Molecular carcinogenesis*. 2012;51(11):881-94.
30. Tin AS, Park AH, Sundar SN, Firestone GL. Essential role of the cancer stem/progenitor cell marker nucleostemin for indole-3-carbinol anti-proliferative responsiveness in human breast cancer cells. *BMC biology*. 2014;12(1):72-91.
31. Kravchenko LV, Tutelyan VA, Trusov NV, Guseva G.V, Aksenov IV. Vliyaniye polinenasyshchennykh zhirnykh kislot w-3 na induktsiyu indol-3-karbinolom aktivnosti i ekspressii genov CYP1A1 i CYP1A2 v pecheni kryss. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny*. 2013;156(9):302-6. [in Russian].
32. Abdelmageed MM, El-Naga RN, El-Demerdash E, Elmazar MM. Indole-3-carbinol enhances sorafenib cytotoxicity in hepatocellular carcinoma cells: A mechanistic study. *Scientific reports*. 2016;6(32733):1-12.
33. Qian X, Melkamu T, Upadhyaya P, Kassie F. Indole-3-carbinol inhibited tobacco smoke carcinogen-induced lung adenocarcinoma in A/J mice when administered during the post-initiation or progression phase of lung tumorigenesis. *Cancer letters*. 2011;311(1):57-65.
34. Kadesnikova YuA, Tikhonovskaya OA, Petrov IA, Okorokov AO, Logvinov SV. Vliyaniye indol-tri-karbinola na reproduktivnoe zdorove zhenshchin s funktsionalnymi kistami yaichnikov. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk)*. 2010;25(4-2):123-5. [in Russian].
35. Gerfanova YeV, Aleshikova OI, Ashrafyan LA. Preparaty indol-3-karbinola v sostave kombinirovannoy terapii raka yaichnikov, kak put k povysheniyu ee effektivnosti. *Research's Practical Medicine Journal. Onkologiya reproduktivnykh organov*. 2017;2:40. [in Russian].
36. Molochkov VA, Molochkova YuV. Indinol Forte i Egallokhit v terapii ostrokonechnykh i gigantskikh kondilom. *Almanakh klinicheskoy meditsiny*. 2014;34:100-3. [in Russian].
37. Kiselev VI, Muzhnyak LYe. Rol metabolitov estrogenov v kantserogeneze reproduktivnykh. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2006;3:55-62. [in Russian].
38. Soldatskiy YuL, Onufrieva YeK, Steklov AM, Gasparyan SF, Strygina YuV. Rezultaty adyuvantnoy terapii indol-3-karbinolom yuvenilnogo retsidiviruyushchego respiratornogo papillomatoza. *Vestnik otorinolaringologii*. 2011;5:47-9. [in Russian].
39. Rosen CA, Bryson PC. Indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results. *Journal of Voice*. 2004;18(2):248-53.
40. Golyanovskiy OV, Roshchina GF. Effektivnost farmakoterapevticheskogo deystviya indol-3-karbinola v sostave preparata Kvinol. *Zdorove zhenshchiny*. 2014;4:148-54. [in Russian].
41. Arutyunyan AF, Gaydukov SN. Novye aspekty patogeneticheskiy obosnovannoy terapii adenomioza v sochetanii s miomoy matki. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;35(6):26-9. [in Russian].
42. Sazonova YeO, Vysotskiy MM, Garaeva LR. Effektivnost indol-3-karbinola v lechenii fibrozno-kistoznoy mastopatii u patsientok posle laparoskopicheskoy gisterektomii. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2011;7(4):25-8. [in Russian].
43. Wang SQ, Cheng LS, Liu Y, Wang JY, Jiang W. Indole-3-Carbinol (I3C) and its Major Derivatives: Their Pharmacokinetics and Important Roles in Hepatic Protection. *Curr Drug Metab*. 2016;17(4):401-19.
44. Ampofo E, Lachnitt N, Rudzitis-Auth J, Schmitt BM, Menger MD, Laschke MW. Indole-3-carbinol is a potent inhibitor of ischemia-reperfusion-induced inflammation. *Journal of Surgical Research*. 2017;215:34-46.
45. El-Naga RN, Ahmed HI, Al Haleem ENA. Effects of indole-3-carbinol on clonidine-induced neurotoxicity in rats: Impact on oxidative stress, inflammation, apoptosis and monoamine level. *Neurotoxicology*. 2014;44:48-57.
46. Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochemical pharmacology*. 2006;71(10):1397-421.
47. De Santi M, Galluzzi L, Duranti A, Magnani M, Brandi G. The Indole-3-carbinol cyclic tetrameric derivative CTet synergizes with cisplatin and doxorubicin in triple-negative breast cancer cell lines. *Anticancer research*. 2013;33(5):1867-72.
48. El-Naga RN, Mahran YF. Indole-3-carbinol protects against cisplatin-induced acute nephrotoxicity: role of calcitonin gene-related peptide and insulin-like growth factor-1. *Scientific reports*. 2016;6:29857.
49. Choi Y, Kim Y, Park S, Lee KW, Park T. Indole-3-carbinol prevents diet-induced obesity through modulation of multiple genes related to adipogenesis, thermogenesis or inflammation in the visceral adipose tissue of mice. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2012;23(12):1732-9.

50. Kundu A, Quirrit JG, Khouri MG, Firestone GL. Inhibition of oncogenic BRAF activity by indole-3-carbinol disrupts microphthalmia-associated transcription factor expression and arrests melanoma cell proliferation. *Molecular carcinogenesis*. 2017;56(1):49-61.
51. Poinxter KM. Cooperative antiproliferative signaling by aspirin and indole-3-carbinol targets microphthalmia-associated transcription factor gene expression and promoter activity in human melanoma cells. *Cell biology and toxicology*. 2016;32(2):103-19.
52. Quirrit JG, Lavrenov SN, Poinxter K, Xu J, Kyauk C, Durkin KA, et al. Indole-3-carbinol (I3C) analogues are potent small molecule inhibitors of NEDD4-1 ubiquitin ligase activity that disrupt proliferation of human melanoma cells. *Biochemical pharmacology*. 2017;127:13-27.
53. Rothman DM, Gao X, George E, Rasmussen T, Bhatia D, Alimov I. Metabolic Enzyme Sulfotransferase 1A1 Is the Trigger for N-Benzyl Indole Carbinol Tumor Growth Suppression. *Chemistry & biology*. 2015;22(9):1228-37.
54. Song JM. Combinations of indole-3-carbinol and silibinin suppress inflammation-driven mouse lung tumorigenesis by modulating critical cell cycle regulators. *Carcinogenesis*. 2015;36(6):666-75.
55. Kim EK, Kim YS, Milner JA, Wang TT. Indole-3-carbinol and 3',3'-diindolylmethane modulate androgen's effect on C-C chemokine ligand 2 and monocyte attraction to prostate cancer cells. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013;6(6):519-29.
56. Wu TY, Saw CL, Khor TO, Pung D, Boyanapalli SS, Kong ANT. In vivo pharmacodynamics of indole-3-carbinol in the inhibition of prostate cancer in transgenic adenocarcinoma of mouse prostate (TRAMP) mice: involvement of Nrf 2 and cell cycle/apoptosis signaling pathways. *Mol Carcinog*. 2012;51(10):761-70.
57. Sarkar FH, Li Y. Indole-3-carbinol and prostate cancer. *J Nutr*. 2004;134(12):3493-8.
58. Wang TT, Schoene NW, Milner JA, Kim YS. Broccoli-derived phytochemicals indole-3-carbinol and 3',3'-diindolylmethane exerts concentration-dependent pleiotropic effects on prostate cancer cells: comparison with other cancer preventive phytochemicals. *Mol Carcinog*. 2012;51(3):244-56.
59. Busbee PB. Indole-3-carbinol ameliorates murine colitis symptoms through alterations in gut microbial composition and metabolomic pathways, particularly through decreasing disease-associated. *Bacteroides acidifaciens* species. 2017;1:198-218.
60. Paliwal P, Chauhan G, Gautam D, Dash D, Patne S, Krishnamurthy S. Indole-3-carbinol improves neurobehavioral symptoms in a cerebral ischemic stroke model. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2018;391(6):613-25.

ФАРМАКОДИНАМІКА І СПЕКТР ДІЇ ІНДОЛ-3-КАРБІНОЛУ

Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Сініцина О. С., Зайченко В. С., Равшанов Т. Б.

Резюме. З овочів рослин хрестоцвітних були виділені діючі речовини глюкозинолати, з яких отримали і надалі експериментально дослідили індол-3-карбінолу. Наведені дані щодо малої токсичності і нешкідливості індол-3-карбінолу. Механізм дії цієї сполуки складний, пов'язаний з впливом на різні компоненти сигнальної системи, прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз, метаболізм естрогенів. Показано, що в пухлинах молочної залози, матки, яєчників, печінки, легень, простати. Механізм дії індол-3-карбінолу опосередкований впливом на процеси проліферації, неоангіогенезу, апоптозу. В тканинах меланоми індол-3-карбінолу діє переважно на BRAF-експресуючі клітини, пригнічує процеси проліферації, має протизапальний вплив. Показана ефективність індол-3-карбінолу при папіломатозі матки, вагіни, вульви, а також при респіраторному папіломатозі. Експериментально доведена можливість застосування індол-3-карбінолу при ішемічному інсульті та коліті. Наведені експериментальні та клінічні дані є підставою для розробки на його основі нових лікарських засобів з широким спектром фармакологічної дії.

Ключові слова: індол-3-карбінолу, механізми протипухлинної дії, протизапальна, антитромботична, антиоксидантна дія.

ФАРМАКОДИНАМІКА И СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛА

Зайченко А. В., Горчакова Н. А., Синицына О. С., Зайченко В. С., Равшанов Т. Б.

Резюме. Из овощей растений семейства крестоцветных были выделены глюкозинолаты, из которых получили и в дальнейшем экспериментально исследовали индол-3-карбинолу. Приведены данные относительно малой токсичности и безопасности индол-3-карбинолу. Механизм действия этого соединения сложный, связанный с влиянием на разные компоненты сигнальных систем, прооксидантно/антиоксидантный гомеостаз, метаболизм эстрогенов, активность ряда ферментов. Показано, что в опухолях молочной железы, матки, яичников, печени, легких, простаты. Механизм действия индол-3-карбинолу опосредован влиянием на процессы пролиферации, ангиогенеза, апоптоза. В тканях меланомы индол-3-карбинолу влияет преимущественно на BRAF-экспрессирующие клетки, угнетает процессы пролиферации, обладает противовоспалительным действием. Показана эффективность индол-3-карбинолу при папилломатозе матки, вагины, вульвы, а также при респираторном папилломатозе. Экспериментально доказана возможность применения индол-3-карбинолу при ишемическом инсульте, колите. Приведенные экспериментальные и клинические данные являются основанием для разработки на его основе новых лекарственных препаратов с широким спектром фармакологического действия.

Ключевые слова: индол-3-карбинолу, механизмы противоопухолевого действия, противовоспалительная, антитромботическая, антиоксидантная активность.

PHARMACODYNAMICS AND INDOLE-3-CARBINOL SPECTRUM OF ACTION

Zaychenko G. V., Gorchakova N. A., Sinitsina O. S., Zaychenko V. S., Ravshanov T. B.

Abstract. Humans are exposed to cancerogens and is through the consumption of cruciferous vegetables that the people are able to neutralize the cancer causing agents. From the cruciferous vegetables the glucobrassicinin has been obtained and later indole-3-carbinol was produced from the hydrolysis of glucobrassicin. Indole-3-carbinol has low toxicity. Indole-3-carbinol influences on the different phases of cycle in the tumor cells. Indole-3-carbinol affects several signal cascades. It inhibits different protein kinases, stimulates the production of specific inhibitors for cell division. These effects lead to the termination of cell division and interruption in the G1 phase and therefore to a halt in the duplication of chromatids and subsequent mitosis. Indole-3-carbinol inhibits "nuclear factor kappa B" and different dependent genes. It regulates p53 gene and reduces the mitochondrial membrane potential leading

to the apoptosis of cancer cells. Indole-3-carbinol influences on the prooxydative-antioxydative homeostasis, angiogenic factors-vascular endothelial growth factor, interleukin-6, matrix metalloproteinase. It reduces reactive oxygen species and increases the activity of glutathione-S-transferase and superoxidedismutase as well as other enzymes that control oxidative status of the cells. Indole-3-carbinol influences estrogen homeostasis. Estradiol is the dominant and most effective estrogen in the human body. It is broken down into two metabolites: on the one hand to the less potent and less toxic-2-hydroxyestrone and on the other to the potent and toxic metabolite-16-alpha-hydroxyestrone. Indole-3-carbinol reduces conversion of estradiol into the dangerous 16-alpha-hydroxyestrone, which is regarded as tumor promoted. Indole-3-carbinol acts as direct noncompetitive inhibitor of elastase enzymatic activity: high elastase activity has been associated with late stage of breast cancer. Indole-3-carbinol triggers an elastase-dependent antiproliferate response in the10 AT-Her2 response of breast cancer cell population by promoting nucleostemin to interact with and sequester the murine double mutant 2 protein into the nucleolus. It was shown the antiproliferative and anti-inflammatory properties of indole-3-carbinol. The anti-inflammatory effect was proved in the experiments with lipopolysaccharide. In the processes indole-3-carbinol inhibits the NF-kB activity as well as pro-inflammatory cytokines such as the TNF-alpha, IL-1-beta and IL-6. It was shown the effectivity of indole-3-carbinol in the cancer of hepar, lungs, prostata, in the papillomatosis of uterus, vagina, respiratory tracts. It was proved by experiments the possibility of indole-3-carbinol use in the ischemic shock, colitis. It was given the experimental and clinical data that are the basis for indole-3-carbinol use for wide spectrum of diseases treatment.

Key words: indole-3-carbinol, mechanism of antineoplastic action, anti-inflammatory, antioxidant, antithrombotic activities.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 26.07.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-3-145-38-41

УДК 611.12.013

Процак Т. В., Забродська О. С., Хованець К. Р.

ОСОБЛИВОСТІ ЕМБРІОГЕНЕЗУ СЕРЦЯ ТА ЙОГО СТРУКТУР

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці)

tanya-procak@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом планової комплексної наукової роботи кафедри анатомії людини ім. М. Г. Туркевича і кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету «Закономірності перинатальної анатомії та ембріотопографії. Визначення статеві-вікових особливостей будови і топографо-анатомічних взаємовідношень органів та структур в онтогенезі людини» (№ 01100003078).

Вступ. Серцево-судинна система (ССС) – це сукупність органів (серце) та анатомічних утворень (кровоносних та лімфатичних судин), які беруть початок із одного спільного судинного зачатка і забезпечують постійну циркуляцію крові та лімфи в органах й системах. Вивчення анатомії ССС відіграє надзвичайно важливу роль у підготовці лікаря, оскільки знання анатомії серця, кровоносних і лімфатичних судин є обов'язковим не лише для повного розуміння фізіологічних процесів, а й для створення і виконання тих чи інших методів корекції у випадку порушення діяльності системи [1,2,3,4].

Лікар загальної практики часто зустрічається із різноманітними захворюваннями, однак кожне захворювання тісно пов'язане із функціонуванням ССС. Саме тому, на перших етапах свого навчання, молодому лікарю варто збагнути усі аспекти анатомії та ембріогенезу серця та його структур, про які детально викладено нижче [5].

Серце та судини складають основу ССС. Вони переносять кров й лімфу кровоносними та лімфатичними судинами. За рахунок того, що рідини постійно рухаються, забезпечуються функції кровотоку і транспорту речовин до клітин. Останні отримують поживні речовини у вигляді кисню, гормонів, вітамінів

і мінералів, з тканин вивільняються вуглекислий газ та продукти обміну. Серце – це перший орган, який протягом розвитку ембріона порушує двосторонню симетрію. Це відбувається, коли серцева трубка вигинається вперед і направо, утворюючи так звану d-петлю (праву петлю) [6,7]. При цьому цибулина серця, з якої потім утворюється правий шлуночок, зміщується вправо, а первинний шлуночок (майбутній лівий шлуночок) спрямовується наліво. Пізніше утворене серце дещо повертається, так що майбутній правий шлуночок розташовується спереду від лівого. На першому місяці внутрішньоутробного розвитку формується серцева трубка. Вона складається з чотирьох відділів: первинного передсердя, первинного шлуночка, цибулини серця і артеріального стовбура. Кров входить через венозний синус в первинне передсердя, а виходить через артеріальний стовбур. На 2-му місяці внутрішньоутробного розвитку серцева трубка перетворюється в серце, яке складається з двох передсердь, двох шлуночків і двох магістральних артерій [8,9].

Перехід від чотирьох відділів до шести відбувається за рахунок поділу проксимального і дистального відділів серцевої трубки: передсердя поділяється на праве і ліве, в свою чергу, артеріальний стовбур на аорту і легеневий стовбур. На відміну від передсердь, шлуночки утворюються з різних відділів: лівий – з первинного шлуночка, а правий – з цибулини серця. Коли серцева трубка відхиляється вправо, утворюючи петлю, цибулина серця і первинний шлуночок прилягають одне до одного [9,10,6,11]. Одночасно з формуванням двох передсердь атріо-вентрикулярний канал розділяється ендокардіальними валиками на трикуспідальний і мітральний отвори. Спершу, вони з'єднуються з первинним шлуночком. Для фор-