

В.Н. КОНОВАЛОВА,

К.М.Н.,

Научный центр
акушерства, гинекологии
и перинатологии
им. В.И. Кулакова
Росмедтехнологий

Перспективы химиопрофилактики рака молочной железы

Ежегодно накапливаются новые сведения о генах, ответственных за индукцию злокачественного процесса, факторах риска рака, в том числе приобретенных в течение жизни, ферментных системах, участвующих в нейтрализации канцерогенных агентов, а также продуктах, стимулирующих защитные и антиоксидантные процессы, которые помогают противостоять перерождению нормальных клеток.

Национальный институт рака в США в течение последних 25 лет оказывает поддержку проведению клинических исследований по профилактике рака, в которых изучаются натуральные и синтетические агенты. В исследованиях I фазы уточняются дозозависимая безопасность и токсичность препарата, в исследованиях II фазы – эффективность в небольшой популяции высокого риска для определенных опухолей или при наличии их биомаркеров, III фаза – это крупные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования на большой популяции. Целью этих исследований является предотвращение, остановка или обратное развитие процессов канцерогенеза или прогрессии предраковых клеток (11).

Тот факт, что частота рака возрастает параллельно с экономическим развитием, указывает на то, что в процессах канцерогенеза играют роль и факторы окружающей среды. Около 20 лет назад было сделано предположение, что факторы образа жизни, такие как курение и особенности питания, представляют до 70% риска рака (9). Далее была

доказана роль избыточной массы тела в смертности от рака – до 20% случаев смерти у женщин связано с ожирением (6). Отмечена обратная зависимость между потреблением определенных овощей и фруктов и риском рака, что стимулировало исследователей к поиску и уточнению защитных агентов. Также доложено об этнических различиях частоты некоторых злокачественных опухолей: частота рака молочной железы ниже у азиатских женщин в сравнении с белыми американками. Результаты миграционных исследований постулируют основную роль особенностей питания в этиологии рака: так, частота рака молочной железы у японок, переехавших на постоянное место жительства в США, возрастает до показателей коренного населения. На основании полученных новых данных и была разработана программа Института рака по поиску синтетических и натуральных биоактивных компонентов пищи, гормональных факторов и факторов образа жизни для снижения риска. Поскольку рак молочной железы у женщин и рак простаты у мужчин вместе составляют около трети всех случаев рака и восьмую часть общей смертности, то именно для профилактики этих заболеваний и ведется большинство превентивных исследований. Уже в конце прошлого века рак молочной железы занял лидирующую позицию среди всех злокачественных новообразований у женщин. В США заболеть раком молочной железы рискует одна из восьми женщин в течение своей жизни; в Европейском Союзе такому риску подвержена

одна из 12, в Японии – одна из 80 в возрасте до 95 лет. При этом до 95% новых случаев рака являются спорадическими. Наш обзор будет посвящен молочной железе. Иллюстрацией всего вышесказанного являются установленные факторы риска рака молочной железы (таблица 1). Здесь и генетические факторы, и гормональные, и особенности образа жизни.

Молочная железа является органом-мишенью для половых гормонов, а гормонозависимый рак молочной железы считается доминирующим над гормонально-независимым и наследственно обусловленным. Риск рака молочной железы в целом ассоциируется с воздействием эстрогенов и наличием эстрогеновых и прогестероновых рецепторов на раковых клетках. Так, долгое время считалось, что эстрогены индуцируют злокачественное перерождение клеток. Но позже было показано, что в молочной железе эстрадиол выступает в качестве промотора, усиливая рост уже существующих раковых клеток (23). Следующим этапом исследований стало выяснение факта, что эстрадиол и эстрон, 2 мощных эстрогена, составляют только 10-15% от всего количества эстрогеновых производных в клетке, а 85-90% – это метаболиты эстрогенов (21). Окисление до 2-, 4- или 16 α -гидроксипроизводных является одним из основных путей метаболизма эндогенных стероидов в молочной железе.

2-гидроксиэстрогены синтезируются при участии ферментов CYP1A1 и в меньшей – CYP3A в печени, в других тканях – CYP1A1,

в наибольшем количестве они содержатся в ткани молочной железы. В ответ на компоненты пищи и сигаретный дым синтезируется большое количество СYP1A1 в печеночных микросомах, это индуцибельный фермент. Уровень 2-гидроксиэстрогена (2-OHE1) в моче снижается при ожирении и на фоне богатой жирами диеты, повышается на фоне умеренной физической активности, диеты, богатой белками и клетчаткой, а также при потреблении соевых продуктов, семян льна, омега-3 жирных кислот и овощей семейства крестоцветных, содержащих индол-3-карбинол. Курение повышает уровни 2-OHE1, однако, снижение эстрогеновых влияний способствует возрастанию частоты остеопороза, сердечно-сосудистых и других заболеваний, связанных с курением.

Влияние 2-гидроксиметаболитов на клеточную пролиферацию невелико. 2-OHE1 является слабым эстрогеном, в большей степени антиэстрогеном: связываясь с эстрогеновыми рецепторами, 2-OHE1 может оказывать блокирующее действие, что не дает более мощным производным эстрогенов воздействовать на клетку (4, 14).

2-гидроксиметаболиты являются сильными антиоксидантами, защищающими организм от перекисного окисления липидов и повреждения ДНК, что позволяет отнести их к «хорошим» противораковым эстрогенам. Они также индуцируют апоптоз в раковых клетках. Образующиеся в результате метилирования при участии катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) 2-метоксиэстрогены обладают физиологическими апоптотическими и

антиканцерогенными свойствами, в высоких дозах они применяются в терапии рака молочной и предстательной желез (16).

Свойства 4-гидроксиметаболитов в основном изучались в исследованиях *in vitro*. Было показано, что они являются агонистами эстрогенов, но их относительные концентрации низки, поэтому их влияние на риск рака меньше по сравнению с 2- и 16-гидроксипроизводными. Карциногенное действие 4-гидроксиэстрогена может объясняться влиянием их токсических хиноловых метаболитов, индукцией продукции свободных супероксидных радикалов и повреждением ДНК вследствие разрыва связей между молекулами и образования депуринизированных оснований, в меньшей степени – свойствами агонистов эстрогенов (7). Кроме этого, 4-гидроксипроизводные могут превращаться в метаболиты, которые взаимодействуют с ДНК и вызывают канцерогенные мутации (24).

16 α -гидроксиэстрон является мощным агонистом эстрогенов, предшественником эстриола у взрослых небеременных женщин. Он образуется при помощи фермента СYP3A в печени и клетках-мишенях. Ежедневное потребление 300 мл грейпфрутового сока снижает активность фермента на 40%, а богатая клетчаткой диета способствует снижению экскреции 16-OHE1.

Митогенность 16-OHE1 в 2 раза выше таковой эстрадиола, так как 16 α -OHE1 может ковалентно необратимо связываться с локусами эндоплазматического ретикулама наряду со связыванием с ядерными эстрогеновыми рецепторами, что

обеспечивает стимуляцию на протяжении дней, а не часов, при этом эффект сохраняется до момента деградации связывающих белков. При сравнении способности метаболитов вызывать трансформацию клеток было показано, что под влиянием 16 α -OHE1 происходит незапланированный синтез ДНК, пролиферация и рост. В раковых клетках отмечена повышенная активность СYP3A. При долговременном изучении пролиферации в культуре эстроген-рецептор-позитивных раковых клеток была показана персистенция пролиферации под влиянием 16 α -OHE1. Подобное возрастание клеточной пролиферации и оказываемый генотоксичный эффект являются механизмами индукции развития рака под влиянием вирусов, канцерогенов и онкогенов, связанных с раком молочной железы (4, 14).

Было выдвинуто предположение, что женщины, у которых метаболизм эстрогенов проходит преимущественно по пути 16-гидроксилирования, более подвержены риску рака молочной железы. Концентрация 2- и 16-гидроксипроизводных в органах-мишенях определяется внутрипеченочной активностью ферментов цитохрома P450 СYP1A1 и СYP3A. Высокая активность СYP3A связана с возрастанием риска рака молочной железы в 2 раза у женщин репродуктивного возраста и в 6 раз у женщин в постменопаузе (3).

По данным исследований Bradlow и других специалистов, изучавших уровни 2- и 16 α -гидроксиметаболитов эстрогенов в моче у здоровых женщин и больных раком молочной железы, был сделан вывод, что соотношение 2/16 α



Таблица 1. Факторы риска рака молочной железы (1, 19)

Относительный риск		
более 4,0	2,1-4,0	менее 2,1
Возраст более 65 лет	Один родственник первой степени родства с раком молочной железы	Первые роды после 30 лет Менархе до 12 лет
Наследуемые мутации	Атипичная гиперплазия по данным биопсии молочной железы	Менопауза после 55 лет Бесплодие
Два и более родственников первой степени родства с ранним возникновением заболевания	Высокая доза радиационного облучения на грудную клетку	Отсутствие лактации Ожирение в постменопаузе
Плотные молочные железы в постменопаузе	Высокая плотность костей в постменопаузе	Предшествующий рак эндометрия, яичников или кишечника Ежедневное злоупотребление алкоголем

менее 2 можно рассматривать как своеобразный биомаркер риска рака молочной железы (показатель внутренней эстрогеновой активности). При этом преобладание пути 2-гидроксилирования в метаболизме эстрогенов снижает риск инвазивного рака молочной железы (4, 15, 17). Однако не всеми авторами поддерживается эта гипотеза.

В пользу теории Bradlow о защитном влиянии 2-гидроксиметаболитов и значимости определения соотношения 2/16α свидетельствует тот факт, что прослеживаются этнические особенности уровней метаболитов эстрогенов в моче. По данным Falk, соотношение 2/16α было ниже у западных женщин по сравнению с азиатками, у которых риск рака молочной железы в популяции в несколько раз ниже. При этом у женщин западной популяции в пременопаузе соотношение 2/16α было на 20% ниже из-за низкого уровня 2-ОНЕ1, а в постменопаузе – на 23% ниже. По мнению этого автора, соотношение 2/16α может служить маркером влияния образа жизни на метаболизм эстрогенов (10). По-видимому, необходимо изучение генетического полиморфизма ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов, что поможет в обследовании и лечении пациенток группы риска.

Тем не менее, многие исследователи разделяют точку зрения, что соотношение 2/16 и уровни основных эстрогенов в моче дают врачу возможность выявить пациентов с высоким риском развития рака молочной железы. Изменение образа жизни, умеренные физические нагрузки, снижение массы тела, прием антиоксидантов, отказ от курения, прием фолиевой кислоты и фитоэстрогенов повышают активность ферментов, ответственных за об-

разование «хороших» эстрогенов и, соответственно, предоставляют женщинам возможность снизить риск рака молочной железы нефармакологическими методами.

В последнее время внимание исследователей привлечено к вопросам диетической модуляции показателей соотношения метаболитов эстрогенов и, соответственно, риска рака молочной железы. Широкий спектр микронутриентов и гормонов обладает значительной противораковой активностью: дегидроэпиандростерон, индолы, изотиоцианаты и производные изофлавоноидов. Эти соединения вмешиваются в действие циклинов и инициируют процессы апоптоза, а также изменяют метаболизм эстрогенов в благоприятном направлении – преимущественном образовании 2-гидроксипроизводных. Как уже было сказано ранее, фермент, участвующий в их образовании, является индуцибельным (4, 14).

Применение индол-3-карбинола как противоопухолевого средства в отношении рака молочной железы было начато в 1995 году. Он содержится в овощах семейства крестоцветных (брокколи, цветная и белокочанная капуста, репа и горчица) и индуцирует активность CYP1A1, повышая концентрацию 2-гидроксипроизводных эстрогенов у женщин, и ингибирует образование канцерогенных хинонов и полухинонов. Тем самым снижается частота и риск рака молочной железы за счет гибели опухолевых клеток и профилактики их дальнейшего образования (4, 14). Помимо антиэстрогенового влияния, подавления пролиферации, инвазии и ангиогенеза в раковых клетках, индол-3-карбинол модулирует сигнальные пути, блокирует антиапоптотические пути в эпителиальных клетках

и стимулирует апоптоз (18). Также он блокирует клеточный цикл на стадии G1/S, вследствие чего он был отнесен к цитостатическим агентам (12). Отмечено антиоксидантное влияние индол-3-карбинола за счет стимуляции активности глутатион-S-трансферазы (11).

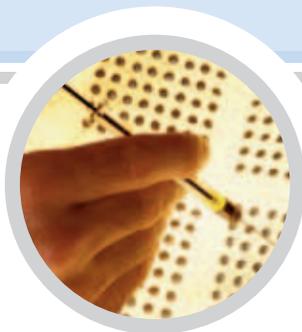
Следовательно, прием индол-3-карбинола в дозе 300-400 мг/сут. – многообещающий метод химиопрофилактики рака молочной железы. Так, в национальном популяционном случай-контроль-исследовании в Швеции было показано практически двукратное снижение относительного риска рака молочной железы у женщин с высоким потреблением овощей семейства крестоцветных (20). Доложено об успешном применении индол-3-карбинола в дозе 300-600 мг/сут. вместе с Тамоксифеном в схеме химиопрофилактики рака молочной железы (22).

В 2005 году в США была проведена I фаза исследований по применению индол-3-карбинола у женщин высокого риска рака молочной железы (наличие семейного анамнеза рака и индекс Gail более 1,67), некурящих и не принимавших комбинированные оральные контрацептивы или заместительную гормональную терапию. По данным этого исследования был сделан вывод, что прием 400 мг/сут. индол-3-карбинола способствует 4-кратному повышению активности фермента CYP 1A, что обеспечивает повышение уровня 2-гидроксиэстрогенов в среднем на 66%, обладающих проапоптотическим и антипролиферативным действием. При этом выявлены достоверные различия уровней 2-гидроксиметаболитов и соотношения 2/16α при сравнении с исходными показателями и группой плацебо. Также было отмечено, что индол-3-карбинол стимулирует активацию антиоксидантных ферментных систем и обладает мембраностабилизирующим свойством. При увеличении дозы индол-3-карбинола его эффективность не возрастала. Модулирующего влияния на активность CYP3A, ответственного за образование 16α-ОНЕ1, зарегистрировано не было. Препарат хорошо переносился, на фоне его приема не было зарегистрировано серьез-

Для молочной железы простой неинвазивный тест на соотношение 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 в моче позволяет провести раннее выявление риска рака и обеспечить нетоксическую и допустимую по стоимости и эффективности диетическую модификацию этого риска путем повышения употребления овощей семейства крестоцветных или в виде приема препарата (Индинол, «Мирак Фарма»).



ESTRAMET™ 2/16α



РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭСТРОГЕНЗАВИСИМЫХ ТКАНЕЙ

**2-OHE1/16α-OHE1<2 –
БИОМАРКЕР РИСКА
РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ
ПРОЛИФЕРАЦИИ**



**ESTRAMET™ 2/16α: иммуноферментный набор
для количественного определения соотношения
2-гидроксиэстрон/16α-гидроксиэстрон (2-OHE1/16α-OHE1) –
метаболитов эстрогена в моче**

Телефон горячей линии 8 (495) 721 20 58

Закрытое акционерное общество
«МираксФарма»
121059 Москва, ул. Брянская, д. 5
Тел./факс: 8 (495) 721 20 58

www.mirax-pharma.ru
www.indinol.ru
E-mail: ph-m@mirax-pharma.ru



ных побочных эффектов. Также не было отмечено влияния на уровни эстрадиола, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, прогестерона, тиреотропного гормона и глобулина, связывающего половые стероиды: их исходные показатели и в конце исследования достоверно не различались (18).

В настоящее время продолжается изучение защитных свойств индол-3-карбинола. Так, было показано, что употребление от 3 до 5 блюд из овощей семейства крестоцветных в неделю позволяет снизить почти на 40% рак предстательной железы у мужчин (8). По данным эпидемиологических исследований, употребление большого количества крестоцветных способствует снижению частоты рака легких (13) и неходжкинской лимфомы (25), доложено о защитном влиянии на желудочно-кишечный тракт (5), появляются данные о регрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (3).

В России индол-3-карбинол выпускается под названием Индинол («МираксФарма», Россия), поэтому и нашим соотечественникам теперь доступна химиопрофилактика раковых заболеваний. В одной капсуле содержится 100 мг индол-3-карбинола, препарат назначается

по 2 капсулы 2 раза в день во время еды. Также в нашей стране стало возможным изучение уровней гидроксиметаболитов эстрогенов в моче с подсчетом их соотношения с использованием тест-системы Estramet 2/16α ELISA.

Таким образом, в последние 50 лет выявление факторов риска является одной из наиболее важных задач медицины для поддержания общественного здоровья. Клинические исследования остаются золотым стандартом подтверждения гипотез, основанных на эпидемиологических данных и результатах экспериментов, включая изучение роли биоактивных компонентов пищи для снижения риска рака. По-видимому, в будущем клинические исследования будут базироваться на междисциплинарных медицинских направлениях, объединяющих молекулярную биологию, генетику, клиническую онкологию, общественное здоровье, нанотехнологические, поведенческие и другие науки. Наиболее желаемой стратегией для снижения заболеваемости раком остается ранняя диагностика, для чего необходимо выявление «полезных биомаркеров» для предотвращения и лечения рака. Поскольку от момента возникнове-

ния злокачественных клеток до развития их в диагностируемую опухоль может пройти довольно длительный период времени, годы или десятилетия, становится особенно ценным предложение оценить риск развития рака с помощью объективного метода как можно раньше. Для молочной железы простой неинвазивный тест на соотношение 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 в моче позволяет провести раннее выявление риска рака и обеспечить нетоксическую и допустимую по стоимости и эффективности диетическую модификацию этого риска путем повышения употребления овощей семейства крестоцветных или в виде приема препарата (Индинол, «МираксФарма»). Все вышесказанное в комплексе позволит повысить уровень общественного здоровья и повлиять на качество жизни. Требуются и дальнейшие исследования, особенно длительные – проспективные, желательно, с изучением полиморфизма генов ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов, в которых будет оценено снижение риска. Необходимо проведение крупных популяционных исследований для уточнения превентивной роли биоактивных компонентов пищи, таких как индол-3-карбинол. 

Список литературы:

- American Cancer Society. Breast cancer facts and figures 2003-2004. - <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2003BrFP-WSecured.pdf>.
- Bell MC. et al. Placebo-controlled trial of indole-3-carbinol in the treatment of CIN // *Gynecol Oncol.* - 2000. - Vol. 78. - P. 123-129.
- Bland J. Nutritional endocrinology: the estrogen-testosterone-progesterone connection to hypothalamus, pituitary, adrenal, thyroid and endocrine pancreas function // *Breakthrough Approaches For Improving Adrenal and Thyroid Function.* - Gig Harbor: Metagenics, Inc. - 2002. - P. 131 - 132.
- Bradlow H.L. et al. Effect of pesticides on the ratio of 16α/2-hydroxyestrone: a biologic marker of breast cancer risk // *Environ. Health Perspect.* - 1995. - Vol. 103 (7). - P. 147 - 150.
- Bringnall M.S. et al. Prevention and treatment of cancer with indole-3-carbinol // *Altern Med Rev.* - 2001. - Vol. 6(6). - P. 580-589.
- Calle E.E. et al. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults // *N Engl J Med.* - 2003. - Vol. 348. - P. 1625-1638.
- Chen Z.H. et al. 4-Hydroxyestradiol induces oxidative stress and apoptosis in human mammary epithelial cells: possible protection by NF-κappaB and ERK/MAPK // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* - 2005. - Vol. 208 (1). - P. 46 - 56.
- Cohen J.H. et al. Fruit and vegetables intakes and prostate cancer risk // *J Natl Cancer Inst.* - 2000. - Vol. 92. - P. 61-68.
- Doll R., Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today // *J Natl Cancer Inst.* - 1981. - Vol. 66. - P. 1191-1208.
- Falk R.T. et al. Urinary estrogen metabolites and their ratio among Asian American women // *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* - 2005. - Vol. 14 (1). - P. 221 - 226.
- Greenwald P. Clinical trials in Cancer prevention: current results and perspectives for the future // *J Nutr.* - 2004. - Vol. 134. - P. 3507-3512.
- Jump S.M. et al. N-Alkoxy derivatization of indole-3-carbinol increases the efficacy of the G1 cell cycle arrest and of I3C-specific regulation of cell cycle gene transcription and activity in human breast cancer cells // *Biochem Pharmacol.* - 2008. - Vol. 75(3). - P. 713 - 724.
- London S.J. et al. Isothiocyanates, glutathione-S-transferase M1 and T1 polymorphisms and lung cancer risk: a prospective study of men in Shanghai, China // *Lancet.* - 2000. - Vol. 356. - P. 724-729.
- Lord R.S. Bongiovanni B., Bralley JA. Estrogen metabolism and diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites // *Alternative Medicine Review.* - 2002. - Vol. 7 (2). - P. 112 - 129.
- Meilahn E.N. et al. Do urinary oestrogen metabolites predict breast cancer? Guernsey III cohort follow-up // *Br. J. Cancer.* - 1998. - Vol. 78. - P. 1250 - 1255.
- Mueck A.O. Breast cancer: are estrogen metabolites carcinogenic? // *The VII th International Menopause Society Workshop, book of abstracts.* - 2007. - P. 6.
- Muti P. et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16αphahydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women // *Epidemiology.* - 2000. - Vol. 11. - P. 635 - 640.
- Reed G.E. et al. A phase I study of indole-3-carbinol in women: tolerability and effects // *Cancer Epidemiol Biomarker Prev.* - 2005. - Vol. 14 (8). - P. 1953 - 1960.
- Speroff L., Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 7th edition // 2005. - Lippincott Williams&Wilkins. - 1334 P.
- Terry P. et al. Brassica vegetables and breast cancer risk // *JAMA.* - 2001. - Vol. 285. - P. 2975 - 2977.
- Thijssen J.H.H. Local biosynthesis and metabolism of estrogens in human breast // *Maturitas.* - 2004. - Vol. 49. - P. 25-33.
- Ueng Q. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor-α signaling in human tumor cells // *J. Nutr.* - 2000. - Vol. 130. - P. 2927 - 2931.
- Yager J.D., Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - Vol. 19 (354:3). - P. 270-282.
- Yue W. et al. Genotoxic metabolites of estradiol in breast: potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* - 2003. - Vol. 86 (3-5). - P. 77 - 86.
- Zhang S.M. et al. Intakes of fruits, vegetables and related nutrients and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among women // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* - 2000. - Vol. 9. - P. 477-485.

ИНДИНОЛ®

Индол-3-карбинол



- Блокирует все пути стимуляции патологической клеточной пролиферации¹
- Нормализует метаболизм эстрогенов²
- Является безопасным средством негормонального происхождения

¹ Bradlow HL, Sepkovic DW, Telang NT, Osborne MP. Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as an antitumor agent. Ann. NY Acad. Sci., 1999, 889, 204-213

² Clemons M, Goss P. Estrogen and risk of breast cancer. N. Engl. J. Med., 2001, 344 (4), 276-285

Телефон горячей линии 8 (495) 721 20 58

**Закрытое акционерное общество
«МираксФарма»**

121059 Москва, ул. Брянская, д. 5
Тел/факс: 8 (495) 721 20 58

www.mirax-pharma.ru
www.indinol.ru

E-mail: ph-m@mirax-pharma.ru