

ИНДОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В ОВОЩАХ
СЕМЕЙСТВА КРЕСТОЦВЕТНЫХ (Cruciferae)© 2000 г. М. Н. Преображенская[#], А. М. КоролевНИИ по изысканию новых антибиотиков РАМН,
119867, Москва, ул. Б. Пироговская, 11

Поступила в редакцию 07.06.99 г. Принята к печати 01.09.99 г.

Рассмотрены химические основы биологических эффектов овощей семейства крестоцветных. В овощах семейства крестоцветных (капусте и других) содержатся алкалоиды группы глюкобрассицина, которые при разрушении растительной клетки распадаются под действием фермента мирозиназы и образуют ряд индольных соединений, среди которых преобладают аскорбиген и индол-3-карбинол. При попадании в желудочно-кишечный тракт эти соединения образуют 5*H*,11*H*-индоло[3,2-*b*]карбазол – природный лиганд рецептора ароматических углеводородов (Ah) и функциональный аналог техногенного яда тетрахлордibenзодиоксина; комплекс Ah-рецептор–индолокарбазол активирует ген изофермента цитохром P450-зависимой оксидазы CYP1A1, следствием чего является усиление 2-гидроксилирования (инактивации) эстрогенов. Снижение уровня эстрогенов приводит к торможению роста гормонозависимых опухолей или к предотвращению их возникновения. Таков же механизм инактивации ксенобиотиков, который лежит в основе антиканцерогенного действия пищевых продуктов, в состав которых входят овощи семейства крестоцветных, а также индивидуальных индольных соединений. Помимо этого рассмотрены другие эффекты индольных соединений, например ингибирование индол-3-карбинолом экспрессии циклинкиназы (CDK6), следствием чего является остановка клеточного цикла в фазе G₁. Анализ биологических эффектов диеты из крестоцветных овощей позволил начать клинические исследования индол-3-карбинола в качестве противоопухолевого или антиканцерогенного средства для лиц с высоким риском опухолевых заболеваний.

Ключевые слова: алкалоид глюкобрассицин; аскорбиген; индол-3-карбинол; индолокарбазол; рецептор ароматических углеводородов; цитохром P4501A1(CYP1A1)-зависимая монооксидаза; овощи семейства крестоцветных.

1. ВВЕДЕНИЕ

Как показывают статистические исследования, люди, в пищу которых входит большое количество овощей семейства крестоцветных, меньше болеют раком [1]. К семейству крестоцветных относятся все виды кочанной капусты,

брюссельская и цветная капуста, брокколи, репа, брюква, редиска и другие овощи. Антиканцерогенные свойства крестоцветных подтверждены также в опытах на животных, которым скармливали эти овощи [2–5]. Установлено, что в этих овощах содержатся вещества, которые индуцируют ферменты, дезактивирующие канцерогены в организме животных [6–10]. Эти ферменты могут также изменять метаболизм некоторых эндогенных веществ, например эстрогенов [11]. Огромный интерес исследователей к этим свойствам крестоцветных и к индолсодержащим веществам, определяющим их биологическую активность, выражающийся в большом числе публикаций по этому вопросу (нескольких десятков статей в год), сосредоточен главным образом на I3C и ICZ, которые содержатся в растительных тканях в незначительных количествах. В то же время биологические свойства аскорбигена – основного продукта распада алкалоидов крестоцветных и главного источника I3C, ICZ и DIM – практически не исследованы.

Сокращения: AA – L-аскорбиновая кислота; AFB₁ – афлатоксин B₁; Ah-рецептор – рецептор ароматических углеводородов; ASG – аскорбиген; CDK – циклинкиназа; CT₁ – циклический тример метилениндолина; CYP1A1 – цитохром P4501A1-зависимая монооксидаза; diFICZ – 6,12-диформилиндоло[3,2-*b*]карбазол; DIM – 3,3'-дииндолилметан; diMeICZ – 5,11-диметилиндоло[3,2-*b*]карбазол; DMBA – диметилбензантрацен; EROD – этоксирезорифин-O-деэтилаза; FICZ – 6-формилиндоло[3,2-*b*]карбазол; FMO1 – флавиин-зависимая монооксидаза; GB – алкалоид глюкобрассицин; I3C – индол-3-карбинол; ICZ – 5*H*,11*H*-индоло[3,2-*b*]карбазол; Ind-сорбоза – 1-дезоксид-1-(индол-3-ил)-α-L-сорбопираноза; Ind-тагатога – 1-дезоксид-1-(индол-3-ил)-α-L-тагатопираноза; LT₁ – линейный тример метилениндолина; MDR – множественная лекарственная устойчивость; neo-ASG – неоаскорбиген; neo-DIM – 3,3'-ди-N-метоксииндолилметан; neo-GB – неоглюкобрассицин; TCDD – 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-*p*-диоксин.

[#] Автор для переписки (тел.: (095) 245-37-53; e-mail: lcta@space.ru).

2. ИНДОЛИЛГЛЮКОЗИНОЛАТНЫЕ АЛКАЛОИДЫ (ГЛЮКОБРАССИЦИНЫ) И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЯ

Биологически активные вещества в крестоцветных образуются в результате превращений индолсодержащих алкалоидов горчичных масел – индолилглюкозинолатов, среди которых обычно преобладает глюкобрассицин – (индол-3-ил)ацетотио-3-S-(β-D-глюкопиранозил)гидроксилимино-O-сульфат (GB). Помимо GB, в крестоцветных в значительно меньших количествах содержатся индолилглюкозинолаты, содержащие остаток N-метоксииндола (неоглюкобрассицин, *neo*-GB), 4-гидрокси-, 4-метоксииндола или 1-сульфоиндола (схема 1) [12–14]. Содержание GB и его аналогов достигает 50–150 мг/кг сырого веса в белокочанной капусте и 240–1530 мг/кг в брюссельской капусте [13].

По разным оценкам с пищей в организм человека попадает в день от 3 до 40 мг GB или продуктов его трансформации. Говорить о средних величинах трудно, поскольку они зависят не только от содержания алкалоидов в капусте и других овощах, но и от традиций питания и условий жизни. Например, с блюдом из 150 г брюссельской капусты человек сразу получает около 135 мг GB и продуктов его превращений. *neo*-GB и его производных человек съедает в день много меньше – около 0.3 – 5 мг [15, 16].

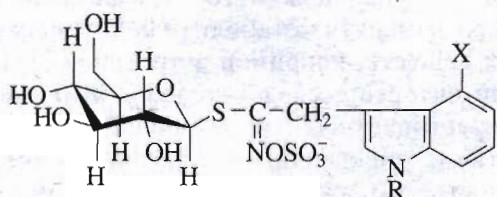
Свойства GB исследовались достаточно подробно [13], при этом оказалось, что биологический эффект связан в основном не с самим алкалоидом, а с продуктами его трансформации. При разрушении растительной клетки (разрезании, пережевывании, нагревании, хранении и т.д.) освобождается мирозиназа (тиоглюкозид–тиогидролаза, КФ 3.2.3.1), которая гидролизует GB и его аналоги с отщеплением соответствующих агликонов. Алкалоиды этого класса достаточно стабильны, однако их деградация под действием мирозиназы является быстрым процессом [6], дальнейшие превращения агликона происходят без

участия каких-либо ферментов (схема 2). Агликон GB спонтанно претерпевает перегруппировку типа Лассена с образованием индол-3-илметилтиоцианата (I) или индол-3-илметилизотиоцианата (II). Эти высоколабильные соединения до настоящего времени выделить не удалось. При их гидролизе образуется SCN⁻ и I3C, который и был выделен при гидролизе GB в лабораторных условиях [17]. На основании этих данных был сделан вывод, что I3C является основным индольным производным, образующимся из GB и ответственным за его биологическую активность. При этом не учитывалось, что овощи семейства крестоцветных содержат аскорбиновую кислоту (AA), концентрация которой (1.4–7.1 мМ) обычно превосходит концентрацию алкалоидов [18]. AA, скорее всего, в виде аскорбата улавливает индолилметилкатион, продуцируемый индол-3-илметилизотиоцианатом, и образует продукт C2-алкилирования аскорбиновой кислоты (аскорбиген, ASG). I3C также взаимодействует с AA в мягких условиях (при pH 4–5) с образованием ASG [19].

Роль L-аскорбиновой кислоты состоит не только в улавливании индолилметилкатиона, она является также коферментом мирозиназы, активность которой в зависимости от типа изофермента увеличивается в присутствии AA в 20–50 раз [20, 21]. ASG – основное индольное производное, образующееся из GB при разрушении растительной клетки; из *neo*-GB образуется неоскорбиген (*neo*-ASG) [22]. Существование ASG было постулировано вскоре после открытия витамина С, когда обнаружилось, что капустные листья содержат связанную аскорбиновую кислоту, которая освобождается при нагревании [23–26]. ASG был впервые выделен из савойской капусты в 1957 г. [27], а его структура как 2-(индол-3-ил)метил-α-L-трео-L-глицеро-3-гексулофуранозоно-γ-лактона была установлена в 1966 г. [28].

ASG легко получают синтетически из L-аскорбиновой кислоты и I3C, а замещенные в индольном кольце производные I3C образуют соответствующие производные ASG [29–31]. ВЭЖХ-анализ сока крестоцветных овощей показывает, что ASG во всех случаях – преобладающее индольное производное; в некоторых случаях удается наблюдать *neo*-ASG, а I3C обычно присутствует в небольших количествах, в 5 и более раз (в молярном отношении) меньше, чем ASG [6, 32].

На рис. 1 приведена ВЭЖХ-хроматограмма экстракта сока капусты кольраби, где хорошо видны пики ASG, *neo*-ASG и I3C [33]. Аналогичные результаты получены при анализе методом капиллярного электрофореза продуктов гидролиза GB или *neo*-GB под действием мирозиназы [34]. Было показано, что в присутствии аскорбиновой кислоты преобладающими продуктами распада алкалоидов являются SCN⁻ и ASG, причем последний образуется не из I3C, а из нестабильного



- R = H, X = H (GB);
 R = OCH₃, X = H (*neo*-GB);
 R = OSO₃⁻, X = H;
 R = H, X = OCH₃;
 R = H, X = OH

Схема 1. Известные индолилглюкозинолаты (глюкобрассицины).

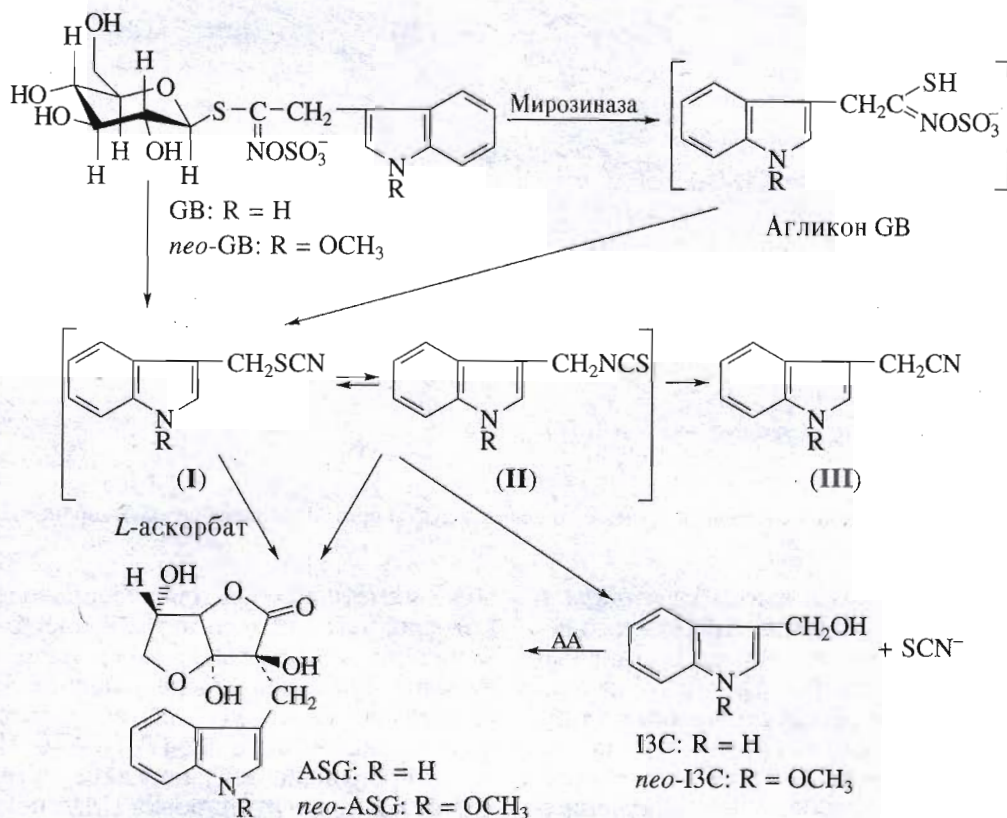


Схема 2. Распад глюкобрассицина (GB) и неоглюкобрассицина (neo-GB).

вещества (по-видимому, индолилзотионата). В присутствии солей железа при pH 4 и 6–7 преобладает продукт распада GB – индол-3-илацетонитрил (III). Среди минорных продуктов распада GB следует также упомянуть 3-форминдол.

Ряд исследователей при изучении превращений GB использовали упрощенные (без добавления аскорбиновой кислоты) модельные системы.

В этих системах реакция останавливалась на стадии образования I3C, который был признан основным продуктом автолиза глюкобрассицина. Кроме того, при анализе продуктов ферментативного гидролиза GB выделяемые вещества экстрагировали ацетонитрилом, в котором ASG не растворим, и, таким образом, концентрировали минорные компоненты. На основании завышен-

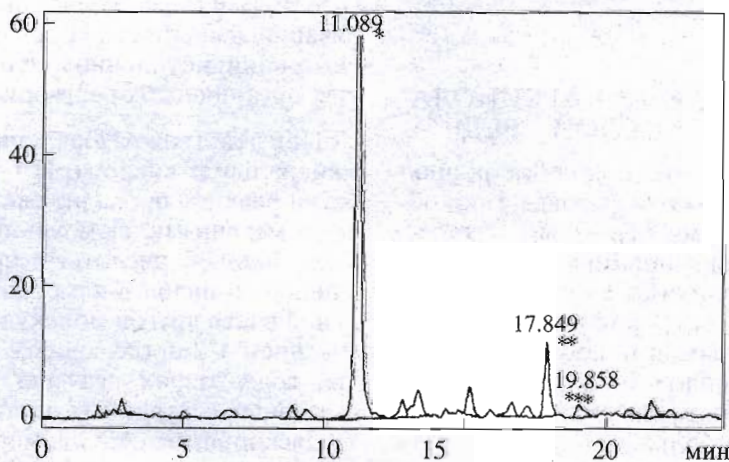


Рис. 1. ВЭЖХ экстракта из капусты кольраби [33].
* ASG; **neo-ASG; *** I3C.

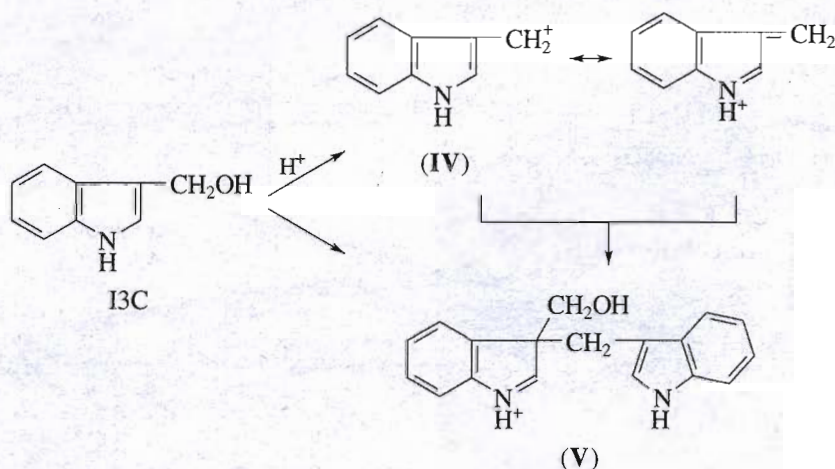


Схема 3. Высокореакционноспособные промежуточные продукты протонирования индол-3-карбинола (I3C).

ных данных о содержании глюкобрассина в растительных тканях (до 1400 мг/100 г сухого веса) было постулировано, что 500 мг I3C эквивалентно 300–500 г капусты [8, 35]. Эта точка зрения получила широкое распространение и стала основой для целого цикла биологических исследований. Однако это представление не согласуется с данными других исследователей, полученными с помощью ВЭЖХ. Максимальное количество I3C, которое может образоваться из GB при его количественном распаде (что очень трудно представить), не может превышать 4,5 мг, 28,8 мг, 46 мг на 100 г сырого веса соответственно белой, савойской и брюссельской капусты. В то же время из этого же количества GB может образоваться приблизительно 9–101 мг ASG, что совпадает с данными, полученными разными авторами [32, 36, 37]. Интересно отметить, что помимо крестоцветных содержание ASG велико в ягодах растения *Emblica officinalis* Gaertn (синоним *Phyllanthus emblica* Linn), принадлежащего семейству Euphorbiaceae, широко применяемых в индийской народной медицине [38].

3. ПРЕВРАЩЕНИЯ ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛА И АСКОРБИГЕНА В КИСЛОЙ СРЕДЕ

Представление о том, что индол-3-карбинол является основным продуктом распада глюкобрассина, вызвало к нему огромный интерес, усиливаемый все новыми данными о биологической активности этого вещества. Когда было найдено, что индукция изофермента цитохром P4501A1(CYP1A1)-зависимой монооксидазы [39] происходит при приеме индол-3-карбинола *per os*, но не при парентеральном введении, возникло предположение, что наибольшей биологической активностью обладают продукты кислотной трансформации индол-3-карбинола [40, 41]. Под действием кислот он очень быстро образует ин-

дол-3-илметилкатион (метилениндоленин) (IV), который легко подвергается нуклеофильному замещению в скатильное положение и электрофильному замещению в положение C3 (*inco*-замещение) индольного кольца с образованием 3,3'-дизамещенных индоленинов (V) (схема 3), в которых легко происходит миграция заместителей в положение C2 (перегруппировка Планше) или отщепление формальдегида. В результате комбинации этих свойств последующие межмолекулярные реакции протекают очень легко.

В кислых условиях I3C образует 3,3'-дииндолилметан (DIM), ди-, три- и тетрамеры (линейные и циклические) метилениндоленина (LTr, CTg и др.) и 5*H*,11*H*-индоло[3,2-*b*]карбазол (ICZ) (схема 4) [42–44]. Выход наиболее важного соединения – ICZ составляет в водной кислой среде около 2 миллионных долей, при добавлении органических растворителей (например, тетрагидрофурана) он возрастает до 90 миллионных долей [42]. Основным продуктом кислотного распада I3C является DIM. Выходы и соотношение продуктов олигомеризации зависят от pH среды, температуры, концентрации метилениндоленина (IV) и добавленных органических растворителей.

При действии разбавленных водных растворов минеральных кислот (pH 1–3) при 37°C на аскорбиген реакция проходит также по межмолекулярному механизму, включающему элиминирование аскорбиновой кислоты и присоединение освободившегося индол-3-илметильного остатка к индольной части другой молекулы аскорбигена с образованием C2-производных аскорбиновой кислоты, содержащих два или три последовательно связанных скатильных остатка: 2'-(индол-3"-илметил)аскорбиген (ASG-димер), 2'-[2"-(индол-3"-илметил)индол-3"-илметил]аскорбиген (ASG-тример) и незначительных количеств 1'-(индол-3"-илметил)аскорбигена (схема 5) [45, 46]. Строение

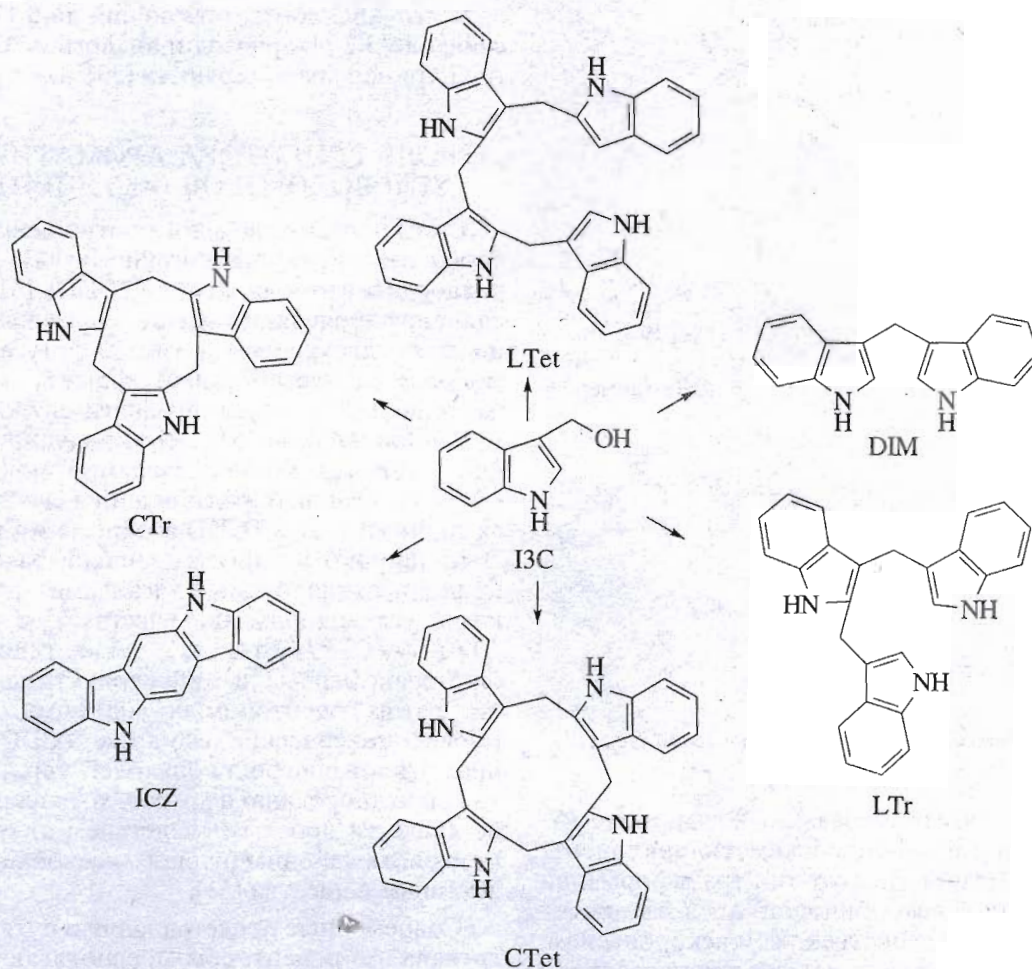


Схема 4. Превращения индол-3-карбинола в кислой среде.

аскорбигена и продуктов его кислотной трансформации было подтверждено методами ЯМР- и КД-спектроскопии [47]. Методом ВЭЖХ было показано, что ASG-димер и ASG-тример наряду с аскорбигеном являются компонентами сока свежей или квашеной капусты. Эти соединения человек и животные получают с пищей, поэтому представляет интерес изучение их возможной биологической роли. При кислотной трансформации аскорбигена в водном метаноле образуются также олигоиндолилметилены, не содержащие в своем составе аскорбиновую кислоту [48].

5*H*,11*H*-Индоло[3,2-*b*]карбазол (ICZ) – важнейший продукт кислотной трансформации аскорбигена в водном метаноле [48]. Трансформация ASG-димера в тех же условиях дает ICZ с выходом 2.8% [48]. При инкубации I3C или ASG в желудочном соке ICZ был обнаружен как компонент сложных смесей, причем его содержание в случае ASG было в 20 раз выше, чем в случае I3C [32]. Более высокий выход ICZ из ASG объясняется, по-видимому, тем, что аскорбиген сначала превращается в ASG-димер, который затем внут-

римолекулярно циклизуется в ICZ, т.е. аскорбиген является основным источником ICZ. В процессе превращений аскорбигена в кислой среде выделяется аскорбиновая кислота. Однако нельзя говорить о том, что в организме происходит полное освобождение аскорбиновой кислоты, связанной в аскорбигене. В опытах по скармливанию ASG морским свинкам, которые, подобно человеку, в процессе эволюции потеряли способность синтезировать аскорбиновую кислоту и должны получать ее с пищей, животные оказались способны усваивать только около 10–20% аскорбиновой кислоты, связанной в аскорбигене [49, 50].

N-Метоксиаскорбиген (*neo*-ASG) в кислой среде значительно более устойчив, чем ASG [33]. При $\text{pH} < 1$ *neo*-ASG начинает разрушаться только после нагревания при 60°C в течение нескольких часов. В этих жестких условиях *neo*-ASG трансформируется по двум различным путям: подобно ASG освобождает аскорбиновую кислоту и образует 3,3'-ди-*N*-метоксииндолилметан (*neo*-DIM), или перегруппировывается в результате следующих одна

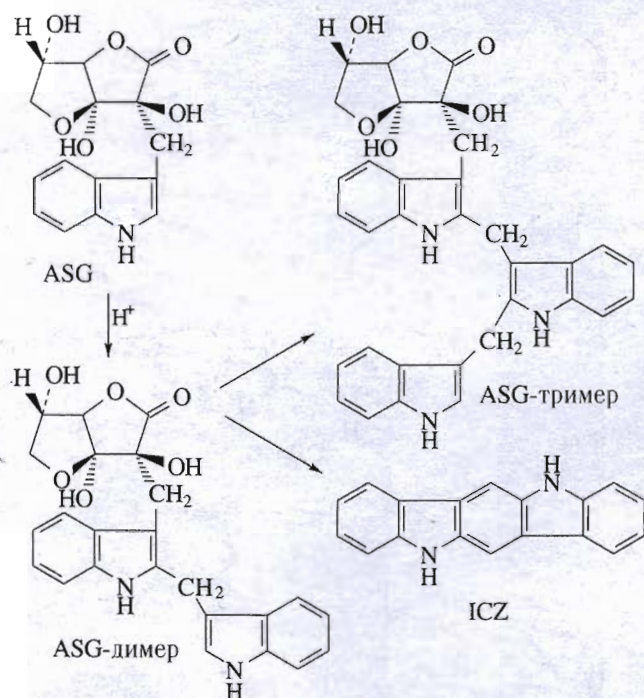


Схема 5. Превращения аскорбигена в кислой среде.

за другой реакцией с образованием 2-гидрокси-3-(*N*-метоксииндол-3-ил)-4-гидроксиметилциклопент-2-енона (CP) (схема 6). Этот тип трансформации C2-производных аскорбиновой кислоты носит общий характер и свойствен всем аскорбигенам. Производное CP было выделено при нагревании ASG в метанольном растворе HCl в качестве минорного компонента (~1%).

Предполагаемая схема образования циклопентенонов включает раскрытие фуранозного цикла аскорбигена, декарбоксилирование, дегидратацию, альдольную конденсацию и перегруппировку связей с образованием производного индолилциклопентенона. Образование CP из аскорбигена в организме представляется маловероятным, поскольку этот процесс требует довольно жестких условий. По данным хроматографического и масс-спектрометрического анализа при кислотном рас-

паде *neo*-ASG соответствующий ди-5,11-диметоксииндоло[3,2-*b*]карбазол и аналоги ASG-димера и ASG-тримера не образуются [33].

4. РОЛЬ РЕЦЕПТОРА АРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ (Ah-РЕЦЕПТОРА)

Оказалось, что во многих отношениях ICZ подобен известному техногенному яду 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*p*-диоксину (TCDD) [51]. Оба соединения проявляют иммунодепрессивную активность в культуре клеток тимуса фетуса грызунов, мощный антиэстрогенный эффект, включая подавление роста эстрогенозависимых клеток рака молочной железы [51, 52], и индуцируют активность цитохром P450-зависимой монооксидазы CYP1A1. Основой этого подобия свойств является то, что и ICZ, и TCDD агонисты Ah-рецептора. Этот широко распространенный фактор транскрипции, активируемый лигандами – ароматическими углеводородами, участвует в активации CYP1A1-, CYP1A2-генов, а также генов глутатион-*S*-трансферазы и хинонредуктазы. Связывание с этим рецептором, по-видимому, определяет многие токсические свойства TCDD, включая промотирование роста опухолей, тератогенез, летальную анорексию и другое, хотя их проявление не является простым следствием индукции ферментов, метаболизирующих ксенобиотики и эндогенные вещества [51].

Современные представления о путях передачи сигнала Ah-рецептором предполагают связывание лиганда с комплексом Ah-рецептор/шаперонин HSP90, что вызывает конформационные изменения комплекса, его диссоциацию и последующую транслокацию измененного рецептора в ядро клетки, где он взаимодействует со специальным ядерным белком-переносчиком ARNT (Aryl Hydrocarbon Nuclear Translocator). Образовавшийся гетеродимер связывается с участком ДНК, расположенным в области энхансера гена CYP1A, следствием является увеличение скорости транскрипции CYP1A1 [52].

Поскольку TCDD имеет промышленное происхождение, трудно предположить, что именно

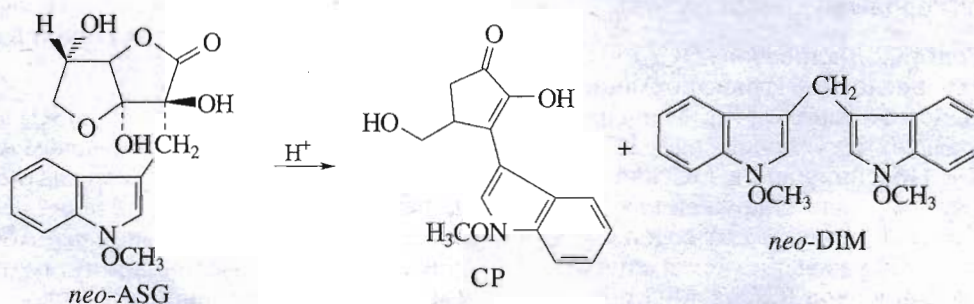


Схема 6. Превращения неоаскорбигена в кислой среде.

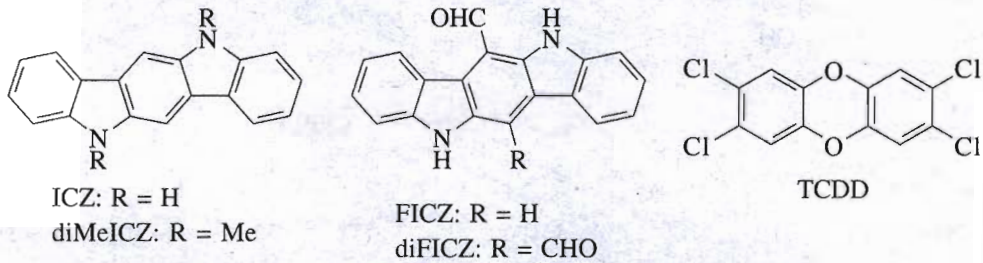


Схема 7. Агонисты Ah-рецептора.

он является природным лигандом Ah-рецептора. Скорее всего, истинные лиганды имеют эндогенное или экзогенное природное происхождение, попадая в организм с пищей, подобно ICZ. Помимо ICZ, который, по-видимому, образуется в основном в желудке, вещества, связывающиеся Ah-рецептором, образуются при метаболизме триптофана или других индольных производных под действием бактерий желудочно-кишечного тракта [41, 53–55]. Недавно удалось установить структуры двух таких высокоактивных лигандов Ah-рецептора – 6-формил-5*H*,11*H*-индокарбазола (FICZ) и 6,12-диформил-5*H*,11*H*-индокарбазола (diFICZ), которые были затем получены синтетически (схема 7) [56, 57]. FICZ имеет сродство к Ah-рецептору уже в пиколярных концентрациях (K_d 7×10^{-11} М) [55]. По-видимому, он является мощным эндогенным лигандом Ah-рецептора, необходимым для нормального развития и для экспрессии Ah-зависимых генов.

Было показано, что эффективность индукции CYP1A1 под действием ICZ и TCDD *in vitro* примерно равна, но ICZ подвержен очень быстрому клиренсу. Так, за 30 мин более чем 90% ICZ разрушается микросомами печени. В то время как период полураспада ICZ составляет около 10 мин, у TCDD он составляет 10 лет [15, 51]. Ниже приведены константы диссоциации K_d комплексов агонист-Ah-рецептор (цитозоль мышей линии C57Bl): TCDD – 7.1×10^{-12} М; ICZ – 1.9×10^{-10} М; DIM – 90×10^{-8} М; CTr – 6.2×10^{-8} М; LTr – 2.2×10^{-8} М [51, 58].

ICZ одновременно является неконкурентным ингибитором фермента EROD в клетках Нера-1c-1c7. Таким образом, он служит бифункциональным модулятором экспрессии CYP1A1 в клеточных культурах Нера-1c-1c7 (Нера-1). Интересно отметить, что ICZ проявляет эффективность, равную TCDD при индукции CYP1A1, включая поглощение индуктора клетками, трансформацию рецептора, инициацию транскрипции и аккумуляцию соответствующей мРНК, хотя устойчивость его комплекса с Ah-рецептором на 2–4 порядка ниже, чем у TCDD [51, 52, 59].

По-видимому, для ароматических соединений возможность связывания с Ah-рецептором

(вхождение в связывающий карман) в значительной степени определяется размером плоской ароматической молекулы лиганда. Было высказано предположение, что наиболее активные лиганды вписываются в прямоугольник 6.8×13.7 Å. И TCDD, и ICZ соответствуют этому требованию [58]. Еще более активным лигандом, чем ICZ, является синтетический diMeICZ (K_d 1.2×10^{-9} М) (схема 7), который также вписывается в этот прямоугольник [59].

Поскольку TCDD и ICZ обладают похожими биологическими характеристиками, то интересно сравнить предполагаемые дозы ICZ, образующиеся в организме, с максимально допустимыми дозами TCDD. Количество образовавшегося в организме ICZ (желудок, кишечник) оценивается в 0.01% поступившего в организм ИС. В таком случае в желудочно-кишечном тракте образуется как минимум 1–5 нмоль (250–1280 нг) ICZ [51]. Как уже отмечено выше, выход ICZ из ASG в несколько раз выше, т. е. количество образующегося в организме ICZ значительно превышает безвредную для человека дозу TCDD (400 фг для человека весом 70 кг), установленную Американским агентством по защите окружающей среды [51]. Конечно, на основе приведенных выше данных, полученных в опытах как с клеточными культурами (Нера-1c-1c7), так и *in vivo* (на самцах крыс Sprague-Dawley), некорректно сравнивать относительную эффективность этих соединений в качестве, например, модуляторов рака, однако, по-видимому, ICZ обладает несравненно меньшей токсичностью, связанной с быстрым клиренсом этого соединения [52]. Следует отметить, что ICZ является лучшим, чем TCDD, субстратом для транспортной системы множественной лекарственной устойчивости (MDR), удаляющей его из клетки [51, 60]. Таким образом, нельзя говорить о полной аналогии свойств промышленного яда TCDD и ICZ, поступающего с пищей.

Высказывается также предположение, что агонисты или антагонисты Ah-рецептора могут нарушать пути передачи сигнала, особенно при вирусном патогенезе. Предполагается, что ICZ и родственные соединения участвуют также в меж-

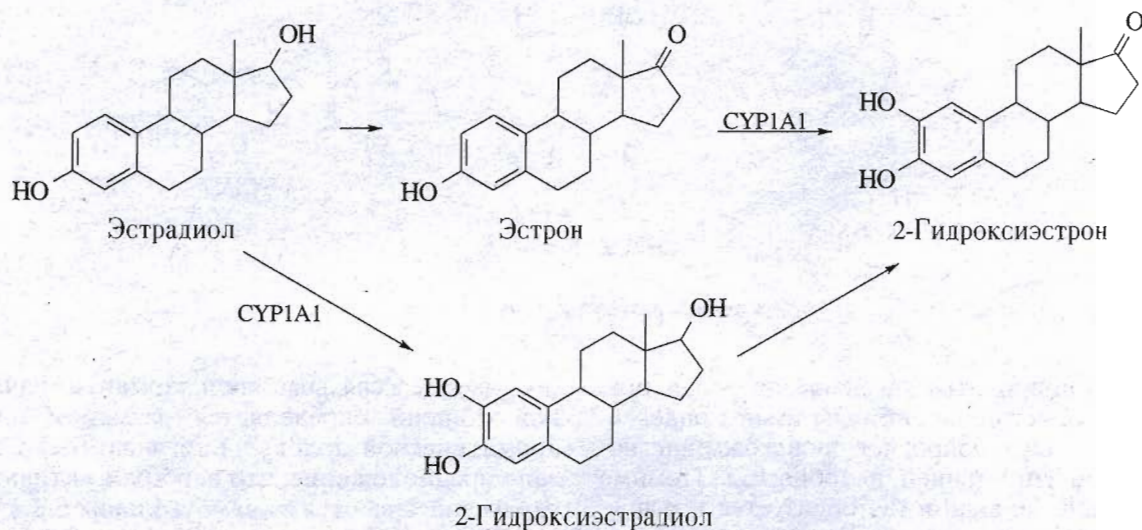


Схема 8. Метаболизм эстрадиола.

клеточных взаимодействиях, которые блокирует TCDD [61].

5. ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ ЭСТРОГЕНОВ

Важнейшее свойство ИЗС, которое уже более 20 лет привлекает внимание исследователей, – это подавление образования и роста гормонозависимых опухолей [62, 63]. Значение препарата, способного подавлять рост гормонозависимых опухолей, очень велико, поскольку около 2/3 фатальных раковых заболеваний у женщин и некоторые опухоли у мужчин локализируются в тканях, продуцирующих эстроген, и рост многих из них является эстрогенозависимым [64]. Основную роль в воздействии на эстрогенозависимые опухоли играет ICZ, образующийся в организме и взаимодействующий с Ah-рецептором [38]. ICZ так же, как и TCDD, имеет малое сродство к эстрогенному рецептору и проявляет слабое эстрогенподобное действие [38, 52]. Его антиэстрогенный эффект связан с изменением метаболизма эстрогенов. Следствие индукции экспрессии *CYP1A1*-генов, вызываемой ICZ, – усиление гидроксилирования эстрадиола и эстрона и образование соответствующих 2-гидроксипроизводных, практически лишенных эстрогенной активности (схема 8).

Таким образом, не будучи антагонистами эстрогенов, продукты трансформации ИЗС или ASG снижают их уровень и подавляют или предотвращают рост эстрогенозависимых опухолей (прежде всего опухолей молочной железы, эндометрия матки). Так, клетки рака молочной железы человека MCF-7, имеющие эстрогенные рецепторы, ускоряют свой рост под действием эстрадиола, но эта стимуляция снимается добавлением в среду

ИЗС. Клетки рака молочной железы человека MDA-MB-231, не имеющие эстрогенных рецепторов, не чувствительны к добавлению эстрадиола и значительно менее чувствительны к ИЗС [53, 65].

Исходя из того, что ИЗС – природное вещество, которое часто в количестве более 50 мг в день поступает в организм человека с пищей (что, как было показано выше, не соответствует действительности), в США была начата серия клинических экспериментов. Было показано, что у людей прием внутрь ИЗС по 500 мг в сутки в течение недели приводит к повышению образования 2-гидроксиэстрадиола на 29–40% [66]. На основании этого сделан вывод, что ИЗС может быть использован в качестве нового хемозащитного агента при эстрогенозависимых заболеваниях. В других испытаниях у мужчин и женщин, получавших ИЗС, увеличивалось выделение 2-гидроксиэстрогенов с мочой, а уровень других эстрогенов снижался [67]. 60 женщин с избыточным весом и высоким риском заболевания раком молочной железы получали по 300–400 мг ИЗС в сутки в течение 2 месяцев, что привело к нормализации соотношения 2-гидроксиэстрогенов к эстратриолу [68]. Обнадешивающие результаты получены при лечении с помощью ИЗС эстрогенозависимого детского рекуррентного папилломатоза гортани [69]. В результате лечения у 33% пациентов остановился рост папиллом и отпала необходимость в хирургическом вмешательстве, у 16% уменьшилась скорость роста папиллом и у 33% не наблюдалось клинического ответа. Во всех случаях не было отмечено токсических эффектов ИЗС. Ранее подавление роста индуцированных вирусом папиллом было продемонстрировано на голых (бестимульных) мышцах BalbC, инфицированных вирионами [70].

Следует отметить еще одно важное свойство продуктов кислотной трансформации ИЗС, прежде

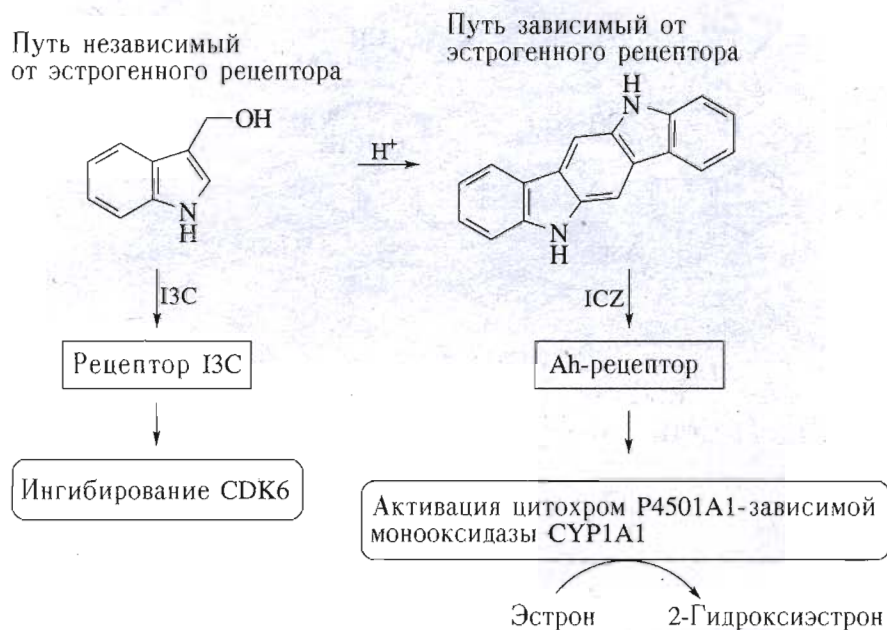


Схема 9. Механизм проявления биологического действия индол-3-карбинола.

всего DIM. У опухолевых клеток меланомы В-16, которые после трансфекции гена множественной лекарственной устойчивости (MDR) были толерантны к действию доксорубина и винбластина, накопление этих противоопухолевых препаратов увеличивалось до уровня чувствительности В-16/S-клеток при одновременном с антибиотиками введении продуктов кислотного распада И3С. Предполагается, что в данном случае происходит прямое взаимодействие гидрофобных индольных производных с Р-гликопротеином. Повышение чувствительности к доксорубину продемонстрировано также *in vivo* [60]. Эти опыты свидетельствуют о перспективности применения в химиотерапии рака комбинаций лекарственных препаратов и индольных олигомеров.

6. СОБСТВЕННЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛА (И3С)

Анализ многочисленных данных по изучению биологической активности И3С *in vitro* и *in vivo* показывает, что, в то время как его биологические эффекты при приеме *per os* объяснимы активностью образовавшихся в желудке и других органах агонистов Ah-рецептора (ICZ, DIM и др.), подавление роста клеток *in vitro* трудно объяснить только взаимодействием с Ah-рецептором, поскольку в условиях инкубации И3С относительно стабилен, а его сродство к Ah-рецептору в 100000 раз ниже, чем у ICZ. Можно было ожидать, что И3С затрагивает другие пути проявления биологической активности, отличные от антиэстрогенных эффектов, стимулируемых продуктами его кислотного превращения. В регуляции межфазовых переходов

клеточного цикла $G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow M \rightarrow G_1$ эукариотов участвуют специфические циклинзависимые киназы (CDK). И3С селективно подавляет экспрессию CDK6, что приводит к остановке развития клеток в фазе G_1 , причем этот эффект не зависит от наличия в клетках эстрогенных рецепторов. На культуре клеток рака молочной железы человека было показано, что CDK6 является мишенью И3С, который таким способом контролирует клеточный цикл. При совместном применении И3С и известного антиэстрогена тамоксифена обнаруживается более сильное подавление синтеза ДНК клеток рака молочной железы человека MCF-7, содержащих эстрогенные рецепторы, чем при индивидуальном применении каждого из этих препаратов. В культуре клеток MDA-MB-231, содержащих мало эстрогенных рецепторов, тамоксифен был неактивен, а его комбинация с И3С обладала такой же активностью, как и И3С. Механизмы проявления биологического действия И3С представлены на схеме 9 [53].

По-видимому, существуют и другие пути подавления передачи внутриклеточных сигналов продуктами трансформации И3С. Так, для нескольких культур опухолевых клеток человека показано, что DIM вызывает апоптоз (программированную гибель клеток) уже в концентрации 10 мкМ при 72 ч инкубации независимо от наличия в клетках гена *p53*, кодирующего белок, блокирующий переход $G_1 \rightarrow S$ [71]. Другая группа исследователей [72], изучая действие И3С на различного типа опухолевые клетки молочной железы, также пришла к выводу, что превентивное действие И3С при канцерогенезе может быть связано с его способностью регулировать прогресс

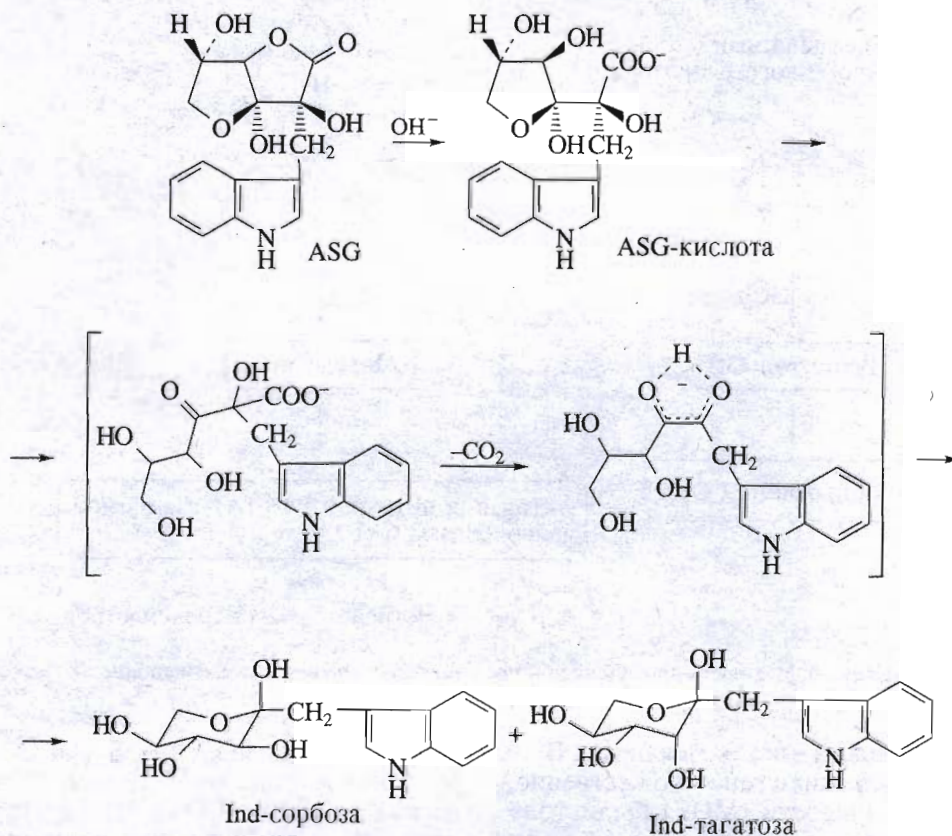


Схема 10. Превращения аскорбигена в щелочной среде.

сию клеточного цикла, увеличивать катаболизм эстрадиола и индуцировать апоптоз.

7. ПРЕВРАЩЕНИЯ АСКОРБИГЕНА В ЩЕЛОЧНОЙ СРЕДЕ

В отличие от ИЗС, который устойчив при $\text{pH} > 7$, аскорбиген легко подвергается превращениям даже в слабощелочных средах (схема 10). Начальной

стадий превращения является раскрытие лактонного кольца с образованием ASG-кислоты, а затем и фуранозного цикла; последующее декарбонирование приводит к образованию 1-дезоксид-1-(индол-3-ил)- α -L-сорбопиранозы (Ind-сорбозы) и в качестве минорного компонента ее эписмера по С3-атому кольца кетозы – 1-дезоксид-1-(индол-3-ил)- α -L-тагатопиранозы (Ind-тагато́зы). Строение этих индолилкетоз подтверждено методами ЯМР. Раскрытие лактонного и гемикетального фуранозного циклов – необходимое условие этого превращения, поскольку 3-O-метилгликозид аскорбигена, в котором фуранозный цикл в щелочной среде устойчив, образует достаточно стабильный кеталь ASG-кислоты, который не подвергается декарбонированию в мягких условиях [73, 74].

На рис. 2 показано накопление продуктов превращения ASG при его растворении в сыворотке крови крупного рогатого скота ($\text{pH} \sim 7.2$). Как видно из рис. 2, уже через 3 ч в сыворотке преобладает продукт декарбонирования – Ind-сорбоза (с примесью изомерной тагатозы) (данные ВЭЖХ) [75]. При попадании в организм с пищей ASG частично разрушается в желудке под действием кислоты с образованием аскорбиновой кислоты, ICZ, DIM и, возможно, других олигометилениндолинов и частично всасывается в кровь,

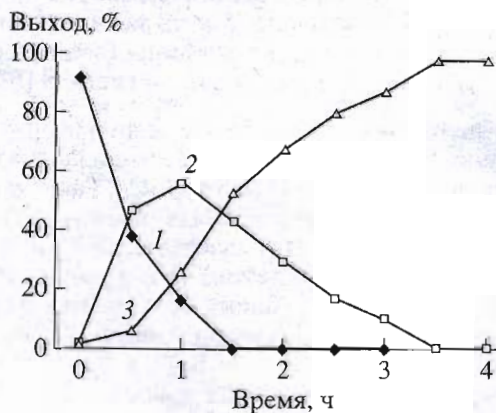


Рис. 2. Превращения аскорбигена в сыворотке крови крупного рогатого скота [75].

1 – ASG; 2 – ASG-кислота; 3 – Ind-сорбоза.

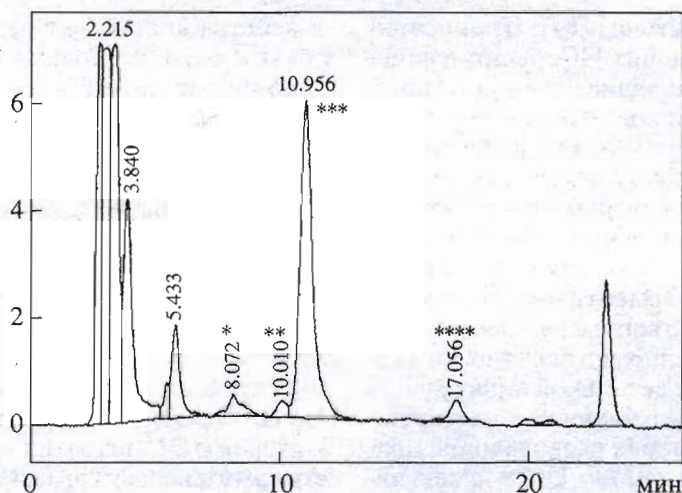


Рис. 3. ВЭЖХ сыворотки крови мышей, получавших аскорбиген *per os* (60 мг/кг), через 1 ч после введения [75]. *Ind-триптоза; **ASG-кислота; ***Ind-сорбоза; ****ASG.

где происходит его щелочное превращение, описанное выше. Уже через час в крови мышей, получавших аскорбиген *per os*, по данным ВЭЖХ, помимо ASG наблюдаются пики Ind-сорбозы, малоинтенсивный пик ASG-кислоты и следовые количества Ind-триптозы (рис. 3) [75]. Эти результаты хорошо согласуются с известными данными, указывающими на то, что при попадании в организм аскорбиген освобождает только небольшую часть связанной аскорбиновой кислоты [50]. Биологические свойства индолликетоз остаются невыясненными.

ASG легко взаимодействует с первичными незатрудненными аминами, образуя амиды ASG-кислоты. Нельзя исключить возможность протекания такой реакции в биологических условиях [76, 77].

Таким образом, подобно IЗС, для ASG возможно проявление биологического действия по нескольким направлениям. В кислой среде (и, возможно, под действием бактерий желудочно-кишечного тракта) он освобождает аскорбиновую кислоту и образует олигомеры метилениндоленина, в том числе DIM и ICZ, которые взаимодействуют с Ah-рецептором и активируют CYP1A1, что приводит, в частности, к усилению 2-гидроксилирования эстрогенов. При всасывании в кровь ASG подвергается щелочным превращениям с образованием индолликетоз, которые накапливаются в крови и биологическая роль которых пока не ясна (схема 11).

8. ВЛИЯНИЕ ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛА И АСКОРБИГЕНА НА КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Открытие в середине 70-х годов антиканцерогенных свойств овощей семейства крестоцветных [10] стало стимулом к изучению влияния отдельных индольных соединений на канцерогенез. В тех

случаях, когда введение IЗС предшествовало введению канцерогена или было одновременным, IЗС действовал как антиинициатор, т.е. предотвращал достижение канцерогеном его мишеней, что, по видимому, связано с индукцией CYP1A1 и других ферментов, разрушающих канцерогены. Это было установлено в опытах по защите животных от известных пищевых канцерогенов [58, 78–80], диэтилнитрозамина [81], пестицида пропоксура [79], DMBA [82] и афлатоксина AFB₁ [83], в последнем случае эффект связан с индукцией образования специфической субъединицы глутатион-трансферазы в печени крыс.

Однако при введении IЗС после канцерогена, т.е. на стадии промотирования, в ряде случаев наблюдались увеличение количества и размера опухолей или проканцерогенные образования и индукция опухолей. В качестве примера можно привести опыты по введению IЗС форели вслед за AFB₁ [35] или введение IЗС мышам после нитрозаминов [15]. Таким образом, IЗС оказался сильным антиинициатором канцерогенеза, но в ряде случаев он проявлял себя как промотор канцерогенеза.

Помимо активирования цитохром P4501A1(CYP1A1)-зависимой монооксидазы IЗС оказался ингибитором активной экспрессии фла-

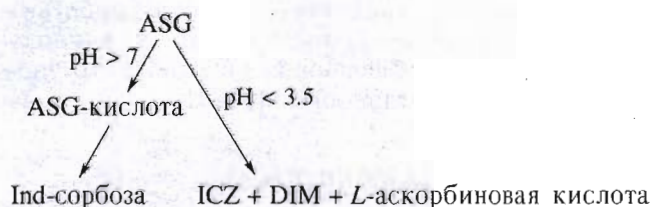
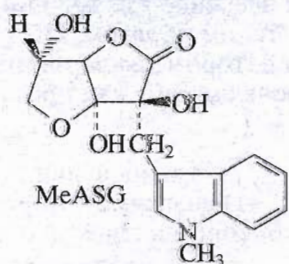


Схема 11. Пути превращения аскорбигена в организме.

винсодержащих монооксигеназ [84]. В кишечнике и печени крыс, получавших ИЗС, было отмечено полное исчезновение флавиновзависимой монооксидазы (FMO1). Известно, что ксенобиотики метаболизируются цитохром-(CYP) и флавиновзависимыми (FMO) монооксидазными системами, повышенное содержание которых во многих случаях приводит к возникновению потенциально опасных соединений [51]. Поэтому сдвиг в соотношении между этими ферментными системами может привести к существенным изменениям в метаболизме, распределении и токсичности ксенобиотиков. В отсутствие детальной информации об ингибиторных и соответственно промотирующих канцерогенез механизмах следовало бы подходить осторожно к включению ИЗС в интенсивные клинические исследования [41]. Однако, как известно, призывы к осторожности и подчеркивание потенциальной опасности обычно не привлекают внимания исследователей [37].

Индукция оксигеназ под действием ИЗС может сопровождаться окислительным разрушением ДНК. В клетках гепатомы Нера-1c-1c7 при инкубации с ICZ или TCDD усиливается окислительное повреждение ДНК и экскретируется 8-оксогуанин – маркер образования 8-оксодезоксигуанина в ДНК. В клетках-мутантах, дефектных по Ah-рецептору, TCDD не увеличивает образование 8-оксогуанина. Предполагается, что индукция CYP1A1 вызывает образование свободных радикалов, повреждающих ДНК, что в свою очередь может привести к мутации и раку [85, 86].

Однако широкое изучение ИЗС не показало наличия у него мутагенной активности в тестах Эймса со штаммами *Salmonella typhimurium* [86]. В отличие от ASG его синтетическое производное – *N*-метиласкорбиген (MeASG) оказался мутагеном в тестах со штаммами *Salmonella typhimurium*, а также вызывал хромосомные aberrации и сестринский обмен хроматид [87].



Генотоксические свойства *N*-метиласкорбигена вынудили остановить продвижение в клинику этого препарата, обладающего высокой иммуномодулирующей активностью [88–91].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Статистические данные, показавшие, что повышенное потребление капусты и других овощей

семейства крестоцветных благоприятно для здоровья людей, и продемонстрировавшие антиканцерогенные свойства такой диеты, стали основой для продолжения биологических исследований [15, 42, 51, 53]. Важнейшим результатом работ в этом направлении к настоящему времени надо считать открытие естественных эндогенных и экзогенных агонистов Ah-рецептора, для которого раньше были известны лишь техногенные агонисты – TCDD и другие хлорсодержащие ароматические углеводороды. Очень интересна обнаруженная возможность влиять с помощью ИЗС на пул эстрогенов в организме, не используя антагонисты гормонов или ингибиторы их биосинтеза. Интерес к ИЗС позволил обнаружить ценные свойства этого вещества, а в клинических исследованиях показать его способность снижать содержание эстрогенов и контролировать рост гормонозависимых опухолей. Установлена также способность ИЗС подавлять активность гена *CDK6*, останавливая клетки в фазе G_1 клеточного цикла.

В то же время остается еще много вопросов, которые ждут ответа. Биологические свойства аскорбигена – преобладающего индольного продукта распада алкалоидов крестоцветных – остаются во многом неясными. Участие Ah-рецептора и его агонистов в внутриклеточной и межклеточной сигнальной системах только начинает изучаться.

Все эти исследования стали импульсом для поиска биологически активных веществ в новых классах индольных производных. Так, обнаружено высокое сродство диметилиндолокарбазола (diMeICZ) к Ah-рецептору. Получен *N*-метиласкорбиген, иммуномодулирующие свойства которого связаны с влиянием на обмен арахидоновой кислоты и простагландинов. Ведется широкий поиск антиканцерогенных и противоопухолевых веществ среди аналогов ИЗС, ICZ, DIM.

Однако широкое изучение свойств природных компонентов питания и типов диеты продолжает сохранять огромное значение, поскольку результаты такого анализа важны для профилактики заболеваний человека. Обнаруженная связь между типом питания и частотой раковых заболеваний свидетельствует о необходимости разработки рекомендаций по стратегии питания. В ряде стран научные советы при правительственных органах выработали официальные рекомендации, предлагающие увеличить потребление капусты и других овощей семейства крестоцветных с целью снижения частоты возникновения злокачественных опухолей. Такие рекомендации, например, дал Комитет по диете, питанию и раку Национального исследовательского совета США в 1982 г. [85]. Этот же вопрос обсуждался в специальном докладе “Природные противоопухолевые вещества”, представленном Совету Скандинав-

ских стран в 1996 г. [15]. В то же время следует помнить, что суммарный эффект диеты складывается из эффектов многих природных соединений, входящих в состав пищи или образующихся из нее в организме, и усиливать или ослаблять эти эффекты искусственно следует с большой осторожностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Graham S., Dayal H., Swanson M., Mittelman A., Wilkinson G. // J. Natl. Cancer Inst. 1978. V. 61. P. 709-714.
- Wattenberg L.W., Loub W.D., Lam L.K., Speier J. // Fed. Proc. 1975. V. 35. P. 1327-1331.
- Stoewsand G.S., Babish J.B., Wimberly H.C. // J. Environ Path Toxic. 1978. V. 2. P. 399-406.
- Wattenberg L.W. // Cancer Res. 1983 (Suppl.). V. 43. P. 2448-2453.
- Boyd J.N., Babish J.G., Stoewsand G.S. // Food Chem. Toxicol. 1982. V. 2. P. 47-50.
- McDanell R., McLean A.E., Hanley A.B., Heaney R.K., Fenwick G.R. // Food Chem. Toxicol. 1987. V. 25. P. 363-368.
- McDanell R., McLean A.E., Hanley A.B., Heaney R.K., Fenwick G.R. // Food Chem. Toxicol. 1989. V. 27. P. 289-293.
- Bradfield C.A., Bjeldanes L.F. // Food Chem. Toxic. 1984. V. 22. P. 977-982.
- Loub W.D., Wattenberg L.W., Davis D.W. // J. Natl. Cancer Inst. 1975. V. 54. P. 985-988.
- Pantuck E.J., Pantuck C.D., Anderson K.E., Wattenberg L.W., Conney A.H., Kappas A. // Clin. Pharmac. Ther. 1984. V. 35. P. 161-169.
- Kali M.A., Vang O., Clausen J. // Cancer Lett. 1997. V. 114. P. 169-170.
- Gmelin R., Virtanen A.I. // Ann. Acad. Sci. Finn., Ser. A II Chem. 1961. V. 107. P. 1-25.
- McDanell R., McLean A.E., Hanley A.B., Heaney R.K., Fenwick G.R. // Food Chem. Toxic. 1988. V. 26. P. 59-70.
- Verhoeven D.T.H., Verhagen H., Goldbohm R.A., Van den Brandt P.A., Van Poffel G. // Chem. Biol. Interactions. 1997. V. 103. P. 79-129.
- Naturally Occuring Antitumorigens. III. Indoles. TemaNord 1996:535. Copyright: Nordic Council of Ministers. Copenhagen, 1996. P. 107-108, 120.
- McMillan M., Spinks E.A., Fenwick G.R. // Hum. Toxicol. 1986. V. 5. P. 15-19.
- Bradfield C.A., Bjeldanes L.F. // J. Agric. Food Chem. 1987. V. 35. P. 46-49.
- West L., Badenhop A., McLaughlin J. // J. Agric. Food Chem. 1977. V. 25. P. 1234-1248.
- Piironen E., Ritturi A., Virtanen A.I. // Acta Chem. Scand. 1962. V. 16. P. 14-15.
- Ettlinger M.G., Dateo G.P., Harrison B.W., Mabry T.J., Thompson C.P. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1961. V. 47. P. 1875-1880.
- Bjorkman R., Lonnerdal B. // Biochim. Biophys. Acta. 1973. V. 327. P. 121-131.
- Preobrazhenskaya M.N., Bukhman V.M., Korolev A.M., Efimov S.A. // Pharmacol. and Ther. 1994. V. 60. P. 301-313.
- Ahmad B. // Nature. 1935. № 136. P. 797.
- McHenry E.W., Graham M.L. // Nature. 1935. № 135. P. 871-872.
- Pal J.C., Guha B.C. // J. Indian Chem. Soc. 1939. V. 16. P. 871-872.
- Sen Gupta P.N., Guha B.C. // J. Indian Chem. Soc. 1937. V. 14. P. 95-102.
- Prochaska Z., Sanda V., Sorm F. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1957. V. 22. P. 333-334.
- Kiss G., Neukom H. // Helv. Chim. Acta. 1966. V. 49. P. 989-992.
- Муханов В.И., Ярцева И.В., Кикоть В.С., Володин Ю.Ю., Кустова И.Л., Лесная Н.А., Софьина З.П., Ермакова Н.П., Преображенская М.Н. // Биоорг. химия. 1984. Т. 10. С. 544-559.
- Муханов В.И., Каганский М.М., Сорокин А.А., Антонян С.Г., Тананова Г.В., Михайлевская Л.Л., Кинзирский А.С., Преображенская М.Н. // Хим.-фарм. журн. 1994. Т. 28. С. 6-10.
- Преображенская М.Н., Плихтяк И.Л. // Хим.-фарм. журн. 1993. Т. 27. С. 22-34.
- Aleksandrova L.G., Korolev A.M., Preobrazhenskaya M.N. // Food Chem. 1992. V. 45. P. 61-69.
- Preobrazhenskaya M.N., Korolev A.M., Rozkov I.I., Yudina L.N., Lazhko E.I., Aiello E., Almerico A.M., Mingoia F. // IL Formaco. 1999. V. 54. P. 265-274.
- Agerbirk N., Olsen C.E., Sørensen H. // J. Agric. Food Chem. 1998. V. 46. P. 1563-1571.
- Bailey G.S., Hendricks J.D., Shelton D.W., Nixon J.E., Pawlowski N.E. // J. Natl. Cancer Inst. 1987. V. 78. P. 931-934.
- Wall M., Taylor H., Perera P., Want M. // J. Nat. Prod. 1988. V. 51. P. 129-135.
- Preobrazhenskaya M.N., Korolev A.M. // J. Natl. Cancer Inst. 1992. V. 84. P. 1210-1211.
- Asmawi M.Z., Kankaanranta H. // J. Pharm. & Pharmacol. 1993. V. 45. P. 581-584.
- Nebert D.W., Nelson D.R., Coon J.J., Estabrook R.W., Feyreisen R., Fujii-Kuriyama Y., Gonzales F.J., Guengerich F.P., Gunsalus I.C., Johnson E.F., Loper J.C., Sato R., Waterman M.R., Waxman D.J. // DNA. 1991. V. 10. P. 1.
- Liu H., Wormke M., Safe S.H., Bjeldanes L.F. // J. Natl. Cancer Inst. 1994. V. 86. P. 1758-1765.
- Dashwood R.H. // Chem. Biol. Interact. 1998. V. 110. P. 211-215.
- Grose K.R., Bjeldanes L.F. // Chem. Res. Toxic. 1992. V. 5. P. 188-193.
- De Kruif C.A., Marsman J.W., Venekamp J.C., Falke H.E., Noordhoek J., Blauboer B.J., Wortelboer H.M. // Chem. Biol. Interact. 1991. V. 80. P. 303-315.
- Agerbirk N., Bjerregaard C., Olsen C.E., Sørensen H. // J. Chromatogr. A. 1996. V. 745. P. 239-248.
- Королев А.М., Лажко Э.И., Ярцева И.В., Плихтяк И.Л., Александрова Л.Г., Розынов Б.В., Пре-

- ображенская М.Н. // Биоорган. химия. 1991. Т. 17. С. 981–987.
46. Плихтяк И.Л., Ярцева М.В., Александрова Л.Г., Подхалузина Н.Я., Преображенская М.Н. // Хим.-фарм. журн. 1991. Т. 25. С. 57–59.
 47. Лажко Э.И., Королев А.М., Преображенская М.Н. // Хим. гетероцикл. соед. 1993. № 3. С. 353–359.
 48. *Preobrazhenskaya M.N., Korolev A.M., Lazhko E.I., Aleksandrova L.G., Bergman J., Lindström J.-O.* // *Food Chem.* 1993. V. 48. P. 57–62.
 49. *Matano K., Kato N.* // *Acta. Chem. Scand.* 1967. V. 21. P. 2886–2887.
 50. *Virtanen A.I., Kiesvaara M.* // *Acta Chem. Scand.* 1963. V. 17. P. 848–853.
 51. *Bjeldanes L. F., Kim J.-Y., Grose K.R., Bartholomew J., Bradfield C.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991. V. 88. P. 9543–9547.
 52. *Ghent Y.-H., Riby J., Srivastava P., Bartholomew J., Denison M., Bjeldanes L.* // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 270. P. 22548–22555.
 53. *Cover C.M., Hsieh S.J., Tran S.H., Hallden G., Kim G.S., Bjeldanes L.F., Firestone G.L.* // *J. Biol. Chem.* 1998. V. 273. P. 3838–3847.
 54. *Perdew G.H., Babbs C.F.* // *Nutrition and Cancer.* 1991. V. 16. P. 209–218.
 55. *Rannung U., Rannung A., Sjöberg U., Li H., Westerholm R., Bergman J.* // *Chem. and Biology.* 1995. V. 2. P. 841–845.
 56. *Wei Y.D., Hellenberg H., Rannug U., Rannug A.* // *Chem. Biol. Interact.* 1998. V. 110. P. 39–55.
 57. *Tholander J., Bergman J.* // *Tetrahedron Lett.* 1998. V. 39. P. 1619–1622.
 58. *Chen L., Safe S., Bjeldanes L.* // *Biochem. Pharmacol.* 1996. V. 51. P. 1069–1076.
 59. *Gillner M., Bergman J., Cambillau C., Alexandersson M., Fernstrom B., Gustafsson J.-A.* // *Molecular Pharmacol.* 1993. V. 44. P. 336–345.
 60. *Christensen J.G., LeBlanc G.A.* // *Cancer Res.* 1996. V. 56. P. 574–581.
 61. *Baker T.K., Kwiatkowski A.P., Madhukar B.V., Klauning J.E.* // *Carcinogenesis.* 1995. V. 16. P. 2321–2326.
 62. *Wattenberg L.W., Laub W.D.* // *Cancer Res.* 1978. V. 38. P. 1410–1413.
 63. *Michnovicz J.J., Bradlow H.L.* // *J. Natl. Cancer Inst.* 1990. V. 82. P. 947–949.
 64. *Lemon H.M.* // *Cancer Medicin. Estrogens* / Ed. J.F. Holland, E. Frei III. Philadelphia: Lea and Febiger, 1973. P. 911.
 65. *Tiwari K., Guo Li., Bradlow L.H., Telang N.T., Osborne M.P.* // *J. Natl. Cancer Inst.* 1994. V. 86. P. 126–131.
 66. *Michnovicz J.J., Bradlow H.L.* // *J. Natl. Cancer Inst.* 1990. V. 82. P. 947–949.
 67. *Michnovicz J.J., Adlercreutz H., Bradlow H.L.* // *J. Natl. Cancer Inst.* 1997. V. 89. P. 718–723.
 68. *Michnovicz J.J.* // *Int. J. Obes.* 1998. V. 22. P. 227–229.
 69. *Rosen C.A., Woodson G.E., Thompson J.W., Hengesteg A.P., Bradlow H.L.* // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1998. V. 118. P. 810–815.
 70. *Newfield L., Goldsmith A., Bradlow H.L., Auburn K.* // *Anticancer Res.* 1993. V. 13. P. 337–341.
 71. *Ge X.K., Yannai S., Rennert G., Gruener N., Fares F.A.* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996. V. 228. P. 153–158.
 72. *Telang N.T., Katdare M., Bradlow H.L., Osborne M.P., Fishman J.* // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1997. V. 216. P. 246–252.
 73. *Плихтяк И.Л., Ярцева И.В., Клюев Н.А., Преображенская М.Н.* // *Хим. гетероцикл. соед.* 1989. № 5. С. 607–610.
 74. *Preobrazhenskaya M., Lazhko E., Korolev A., Reznikova M., Rozhkov I.* // *Tetrahedron Asym.* 1996. V. 7. P. 461–467.
 75. *Preobrazhenskaya M.* // 17-th International Congress of Heterocyclic Chemistry. Book of Abstracts. Vienna, 1999. PO-286.
 76. *Плихтяк И.Л., Ярцева И.В., Хан З.Е., Преображенская М.Н.* // *Биоорган. химия.* 1988. Т. 14. С. 1437–1443.
 77. *Preobrazhenskaya M., Rozhkov L., Lazhko E., Korolev A.* // *Tetrahedron. Lett.* 1998. V. 39. P. 109–112.
 78. *Taioli E., Garbers S., Bradlow H.L., Carmella S.G., Akerkar S., Hecht S.S.* // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1997. V. 6. P. 517–522.
 79. *Schut H.A.J., Dashwood R.H.* // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1995. V. 768. P. 210–214.
 80. *He Y.H., Smale M.H.E., Schut H.A.* // *Cell. Biochem.* 1997. V. 64. P. 42–51.
 81. *Oganesian A., Hendricks J.D., Williams D.E.* // *Cancer Lett.* 1997. V. 118. P. 87–94.
 82. *Srivastava B.H., Shukla Y.* // *Cancer Lett.* 1998. V. 134. P. 91–95.
 83. *Stresser D.M., Williams D.E., McLellan L.I., Harris T.M., Bailey G.S.* // *Drug Metab. Dispos.* 1994. V. 22. P. 392–399.
 84. *Larsen S.S., Williams D.E.* // *Drug Metab. Dispos.* 1996. V. 24. P. 927–931.
 85. *Park J.Y.K., Shigenaga M.K., Ames B.N.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. V. 93. P. 2322–2327.
 86. *National Research Council Diet, Nutrition and Cancer.* Wash.: National Academy Press, 1982.
 87. *Musk S.R., Preobrazhenskaya M.N., Belitsky G.A., Korolev A.M., Lytcheva T.A., Khitrovo I.A., Johnson I.T.* // *Mutation Res.* 1994. V. 323. P. 69–74.
 88. *Ефимов С.А.* // *Антибиотики и химиотерапия.* 1989. Т. 34. С. 125–129.
 89. *Efimov S.A., Shevchenko V.E., Shchukin I.A., Preobrazhenskaya M.N.* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993. V. 190. P. 895–900.
 90. *Березина Л.К., Посевая Т.А., Баринский М.Ф., Королев А.М., Захаров В.Е., Преображенская М.Н.* // *Хим.-фарм. журн.* 1993. Т. 27. С. 55–59.
 91. *Malkova I.V., Bukhman V.M., Vinogradova I.V., Fomina T.V., Korolev A.M., Preobrazhenskaya M.N.* // *J. Antimicrob. Chemother.* 1991. V. 28. P. 935–936.

Indole Derivatives in Vegetables of the Cruciferae Family

M. N. Preobrazhenskaya[#] and A. M. Korolev

Institute of New Antibiotics, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Bol'shaya Pirogovskaya 11, Moscow, 119867 Russia

The chemical background of the biological activities of vegetables of the Cruciferae family is considered. These vegetables contain alkaloids of the glucobrassicin group that are decomposed by the enzyme myrosinase (thioglucosidase, EC 3.2.3.1) released upon damage to the plant cells. This results in several indole derivatives, with ascorbigen and indole-3-carbinol predominating. In the gastrointestinal tract, these compounds form 5*H*,11*H*-indolo[3,2-*b*]carbazole, natural ligand of the aromatic hydrocarbon receptor (Ah receptor) and a functional analogue of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, a dangerous xenobiotic. The indolocarbazole–Ah receptor complex activates the gene of CYP1A1, an isoenzyme of cytochrome P450-dependent monoamine oxidase, which enhances the 2-hydroxylation (inactivation) of estrogens. In its turn, the resulting lowered level of estrogens inhibits the growth of hormone-dependent tumors or prevents their appearance. The mechanism of xenobiotic inactivation, underlying the anticarcinogenic action of food products including vegetables of Cruciferae family and some homogeneous indole compounds, is similar. Some other effects of nutrient indole compounds, e.g., the inhibition of expression of the cyclin-dependent kinase 6 (CDK6) by indole-3-carbinol that leads to the cell cycle arrest in G₁ phase, are also considered. Analysis of the biological effects of the Cruciferae diet has helped start clinical studies of indole-3-carbinol as an antitumor and anticarcinogenic remedy for patients with a high risk of tumor diseases.

Key words: aromatic hydrocarbon receptor, ascorbigen, cytochrome P450 monoamine oxidase, glucobrassicin alkaloids, indole-3-carbinol, indolocarbazole

[#] *To whom correspondence should be addressed; phone: +7 (095) 245-3753; e-mail: Icta@space.ru.*

For the full text of English translation of this article, see *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2000, vol. 26, no. 2. It is also available (free) in PDF format through the Web Site <http://www.maik.rssi.ru/>.