

В.И. Киселев, В.П. Сметник, Л.В. Сутурина, С.П. Селиванов,  
Е.Б. Рудакова, И.Р. Рахматуллина, Е.Н. Андреева, Н.И. Фадеева,  
Р.Ш. Хасанов, Н.В. Кулагина, Н.И. Рожкова, Н.В. Артымук,  
А.А. Гависова, Е.Л. Муйжнек, И.Н. Кузнецов, В.М. Друх



# **Индолкарбинол (Индинол Форто) – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодинии**

**МАТЬ И ДИТЯ**  
**XIV Всероссийский**  
**научный форум**  
24-27 сентября  
2013 года

Москва

# Индолкарбинол (Индинол Форто) – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодинии

В.И. Киселев<sup>1</sup>, В.П. Сметник<sup>2</sup>, Л.В. Сутурина<sup>3</sup>, С.П. Селиванов<sup>4</sup>, Е.Б. Рудакова<sup>5</sup>, И.Р. Рахматуллина<sup>6</sup>, Е.Н. Андреева<sup>7</sup>, Н.И. Фадеева<sup>8</sup>, Р.Ш. Хасанов<sup>9</sup>, Н.В. Кулагина<sup>10</sup>, Н.И. Рожкова<sup>11</sup>, Н.В. Артымук<sup>12</sup>, А.А. Гависова<sup>2</sup>, Е.Л. Муйжнек<sup>13</sup>, И.Н. Кузнецов<sup>14</sup>, В.М. Друх<sup>15</sup>

## Indolecarbinol (Indinol Forto) — method for multitarget therapy of cyclical mastalgia

**Цель исследования.** Целью настоящего исследования было определение эффективности нового лекарственного препарата на основе индолкарбинола (Индинол Форто) в лечении циклической масталгии (мастодинии) и доброкачественной дисплазии молочной железы (фиброзно-кистозной мастопатии). **Материалы и методы.** Было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование у 156 пациенток. Пациентки получали 400 мг/сут индолкарбинола или плацебо в течение 6 менструальных циклов. **Результаты.** По критерию боли в молочных железах эффективность лечения в группе терапии Индинолом Форто значительно выше по сравнению с плацебо (84,4% против 53,3%,  $p=0,002$ ). В подгруппе с мастопатией через 6 месяцев лечения боль уменьшилась или исчезла у 85,1% пациенток (в группе плацебо — 50,0%,  $p=0,004$ ). В группе приема препарата отмечено уменьшение размеров кист у 18% пациентов, стабилизация — у 71% пациентов, рост кист — у 11% пациентов. В группе плацебо отмечено стабилизация размеров кист — у 75% пациентов, рост кист — у 25% пациентов; уменьшение размеров кист отмечено не было. Также установлено, что в группе Индинола Форто происходит прирост содержания глобулина, связывающего половые стероиды, в плазме крови и увеличение соотношения метаболитов эстрогенов в моче (2-гидроксиэстрон / 16 $\alpha$ -гидроксиэстрон). **Заключение.** Индинол Форто может быть рекомендован для лечения пациенток как с циклической масталгией (мастодинией), так и мастопатией.

**Aim.** The aim of this study was to determine the efficacy of indolecarbinol (Indinol Forto) in the management of cyclical mastalgia and mammary dysplasia (fibrocystic breast disease). **Materials and methods.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial was carried out in 156 patients. Patients were administered with 400 mg/day of indolecarbinol or placebo for 6 menstrual cycles. **Results.** Breast pain reduction rate in Indinol Forto therapy group was significantly higher than placebo (84.4% vs. 53.3%,  $p = 0.002$ ). In the subgroup with mammary dysplasia after 6 months of treatment, the pain diminished or disappeared in 85.1% of patients (placebo — 50.0%,  $p = 0.004$ ). Marked reduction in the size of cysts in 18% of patients, stabilization — at 71% of the patients, the growth of cysts — in 11% of patients were occurred in the group receiving the drug. In the placebo group we noted the stabilization of the size of cysts — 75% of patients, the growth of cysts — 25% of patients, and there were no cases of cyst size reduction. Plasma concentration of sex steroid-binding globulin decreased in the group of Indinol Forto to the end treatment. Increased ratio of urinary estrogen metabolites (2-hydroxyestrone / 16 $\alpha$ -hydroxyestrone) was also occurred in Indinol Forto group. **Conclusion.** Indinol Forto was recommended for the treatment of patients with both cyclical mastalgia and mammary dysplasia (fibrocystic breast disease).

**Ключевые слова:** метаболиты эстрогенов, индолкарбинол, циклическая масталгия, мастопатия, клиническое исследование.

**Key words:** estrogen metabolites, indolecarbinol, cyclical mastalgia, fibrocystic breast disease, clinical trial.

1. Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», г. Москва. 2. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. 3. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Иркутск. 4. Негосударственное медицинское учреждение «Лечебно-диагностический центр», г. Томск. 5. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская Государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск. 6. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан», г. Уфа. 7. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. 8. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул. 9. Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Российской Федерации», г. Санкт-Петербург. 10. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. 11. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург. 12. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово. 13. Закрытое акционерное общество «МирасБиоФарма», г. Москва. 14. Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медикостоматологический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. 15. РУДН.

Молочная железа — это своеобразный интракринный, гормональнозависимый орган, в котором есть все необходимые ферменты для локального синтеза и метаболизма эстрогенов. В ткани молочной железы находятся ферменты (ароматаза, сульфотрансфераза, сульфатаза и гидроксилазы), участвующие в синтезе и метаболизме эстрогенов. При этом концентрация эстрадиола (Е 2) в кровотоке не отражает его уровни, синтезируемые в ткани молочной железы. Определение метаболитов эстрогенов в моче может в определенной степени отражать концентрацию эстрадиола в тканях. Основные метаболиты эстрадиола представлены в форме гидроксипроизводных эстрогена — 2-ОНЕ 1 (2-гидроксиэстрогена) и 16 $\alpha$ -ОНЕ 1 (16 $\alpha$ -гидроксиэстрогена). Данные метаболиты образуются посредством катализа разными ферментами цитохрома Р-450 и характеризуются абсолютно противоположными биологическими свойствами. Если 2-ОНЕ 1 обладает антипролиферативным эффектом, то 16 $\alpha$ -ОНЕ 1, наоборот, стимулирует клеточный рост [1,2]. Необходимо подчеркнуть, что комплексный патогенез заболеваний, ассоциированных с гиперпластическими проявлениями в тканях молочной, требует терапевтического воздействия на максимально возможное количество патогенетических механизмов. Поэтому актуальным остается вопрос разработки препарата мультитаргетного действия для лечения циклической масталгии (мастодинии), в особенности на фоне доброкачественной дисплазии молочной железы.

Для снижения уровня «канцерогенного» метаболита (16 $\alpha$ -ОНЕ 1) весьма перспективным является индолкарбинол. Противоопухолевой эффект этого вещества основан на широком спектре его активности [3]. Он изменяет метаболизм эстрогенов в направлении преобладания антиканцерогенного метаболита (2-ОНЕ 1). Индолкарбинол, нормализует гормональный баланс, оказывает антипролиферативные эффекты и стимулирует апоптоз, что делает его использование обоснованным в лечении циклической масталгии (мастодинии). Индолкарбинол способен нормализовать метаболизм эстрогенов путем усиления синтеза 2-гидроксиэстрадиола, обладающего защитным действием на гормончувствительные ткани, такие, как молочная железа, матка, шейка матки. Применение препарата на его основе, как показала практика, снижает риск озлокачествления доброкачественных дисплазий молочной железы, предотвращает прогрессирование заболевания, предупреждает развитие мастопатии при предрасположенности к заболеваниям молочной железы и опухолевым заболеваниям женской половой сферы [4].

Сочетание антиэстрогенной и антипролиферативной активностей индолкарбинола позволяет сделать предположение о его возможной эффективности при лечении и профилактике гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы. Показано, что органами-мишенями индолкарбинола могут быть молочная железа, миометрий, эндометрий и другие гормон-зависимые ткани. Высокая клиническая эффективность индолкарбинола как фармакологического корректора гиперпластических процессов в гормон-зависимых тканях

подтверждена в исследованиях, проводившихся на моделях диффузных мастопатий, миомы матки и дисплазий шейки матки [5,6].

Целью проведенного исследования являлась оценка эффективности, безопасности и переносимости лекарственного препарата на основе индолкарбинола в лечении циклической масталгии (мастодинии), в том числе на фоне доброкачественной дисплазии молочной железы.

## Материалы и методы исследования

Для решения поставленной цели проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование лекарственного препарата на основе индолкарбинола (Индиол Форто) — средства таргетной терапии, созданного российскими учеными НИИ Молекулярной Медицины при Первом МГМУ им. И. М. Сеченова.

Исследование проводилось в 11-ти медицинских учреждениях России.

Критерии включения: циклическая масталгия (мастодиния), в том числе на фоне доброкачественной дисплазии молочной железы (мастопатия); женщины в возрасте 20–45 лет, с регулярным менструальным циклом (26–30 дней), использующих негормональную контрацепцию, подписавшее информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом.

Критерии невключения: доброкачественные и злокачественные новообразования; острые воспалительные заболевания молочных желез; гипер-, гипотиреоз; гиперпролактинемия; хронические заболевания других органов и систем.

Продолжительность исследования: период скрининга до 45 дней; период лечения пациентки в течение 6 менструальных циклов, 5 визитов к врачу.

В исследование включено 156 пациенток, в возрасте 20–45 лет.

Группы наблюдения: группа 1 — прием препарата Индиол Форто (производства МираксБиоФарма, Россия), содержащего 200 мг индолкарбинола в капсуле, по 200 мг 2 раза (400 мг) в сутки (104 пациентки); группа 2 — прием плацебо по 1 капсуле 2 раза в сутки (52 пациентки).

Эффективность и безопасность оценивалась по следующим показателям: данные дневников пациенток, результаты пальпации молочных желез, результаты УЗИ молочных желез, интенсивность боли оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Данные дневников включали расчет и анализ средней интенсивности боли в молочных железах в течение менструального цикла (6 циклов), а также долю дней в цикле (%), в которые отмечалось нагрубание молочной железы.

Изучался анамнез, проводились тесты на инфекционные заболевания, пальпация молочных желез, гинекологический статус, тесты на беременность, УЗИ органов малого таза, УЗИ молочных желез в первую фазу цикла, общий анализ крови, общий анализ мочи, определение

печеночных ферментов, забор крови на 2-3-й дни цикла для определения уровней репродуктивных гормонов (ФСГ, ЛГ, Е 2, пролактин, ТТГ), анализ мочи на метаболиты эстрогенов – 2-ОНЕ 1 и 16-ОНЕ 1. Для определения метаболитов эстрогенов использовался набор для иммуноферментного анализа (производства Immupasage, США).

Безопасность препарата оценивалась в динамике по следующим показателям: анализ жалоб, физикального осмотра до начала исследования, при визитах 3 и 5. Общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимический анализ крови проводились на визитах 2 и 4.

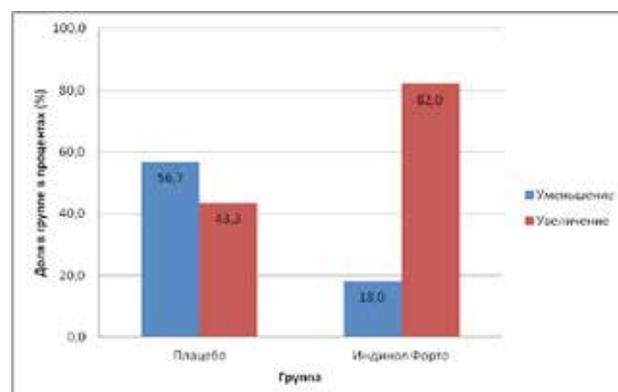
## Статистическая обработка

Для обеспечения большей мощности статистического анализа при анализе показателей, описываемых интервальными показателями с нормальным типом распределения, использовались параметрические методы. Для сравнения показателей в группах (для оценки гомогенности выборки) наряду с критерием Краскела-Уоллиса использован одномерный t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Наряду с критерием ранговых сумм Вилкоксона и критерием Фридмана, для оценки изменения показателей в динамике (визит скрининга – визит 5) использован дисперсионный анализ с повторными измерениями. Оценка 95% доверительных интервалов для показателя с бинарным типом шкалы произведена по Клопперу-Пирсону. Для статистической обработки результатов исследования использован пакет прикладных программ IBM® SPSS® Statistics версии 20.0.0 (IBM® Corporation), в операционной среде Microsoft Windows XP Professional. Для запланированных сравнений эффективности (номинальные переменные) значимость рассчитывалась как двусторонняя. Для показателей уровня эстрадиола в сыворотке крови дисперсионный анализ с повторными измерениями проводился для логарифмически-преобразованных данных (в связи с данными о лог-нормальном характере распределения данного показателя).

## Результаты исследования

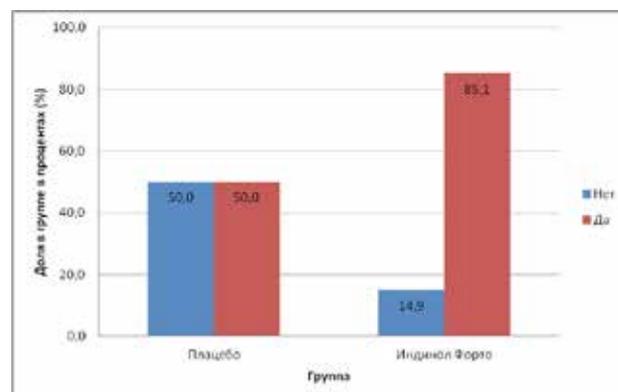
Поскольку циклическая масталгия (мастодиния) является преимущественно субъективным симптомом-комплексом, эффективность препарата оценивалась по его влиянию на чувство боли и нагрубания в молочных железах. Пациентки использовали дневники, заполняемые ежедневно. Соответственно, критерием эффективности лечения был факт уменьшения (более чем на 2 балла по визуально-аналоговой шкале) либо исчезновения ощущения боли и нагрубания в молочных железах. По данному критерию оценка эффективности лечения в группе терапии Индиолом Форто значимо выше по сравнению плацебо как через 3 месяца (80,2% по сравнению с 61,5%,  $p=0,044$ ), так и через 6 месяцев лечения (84,4% по сравнению с 53,3%,  $p=0,002$ ) (рис.1).

По данным пальпации и УЗИ молочных желез значимых различий выявлено не было.



**Рис.1. Доля пациенток с положительным эффектом через 6 месяцев терапии — данные дневников**

Отдельного рассмотрения заслуживает вопрос эффективности лечения пациенток, у которых циклическая масталгия (мастодиния) развилась как проявление доброкачественной дисплазии молочных желез (мастопатии). В настоящем исследовании доля таких пациенток составила 67,5% от общего числа включенных в исследование. Диагноз устанавливался по данным УЗИ (наличие диффузных изменений ткани молочных желез и кист). Всего из 154 пациенток было 104 пациенток с мастопатией, 70 — в группе Индиолола Форто, 34 — в группе плацебо. Частоты мастопатии в группах Индиол Форто и плацебо значимо не различались ( $p=1,0$ , точный критерий Фишера). По субъективному критерию оценки (по данным дневников пациентки) эффективность лечения в группе терапии Индиолом Форто значимо не различалась по сравнению с плацебо через 3 месяца (78,9% по сравнению с 60,7%,  $p=0,118$ ), но различалась через 6 месяцев лечения (85,1% по сравнению с 50,0%,  $p=0,004$ ) (рис.2).

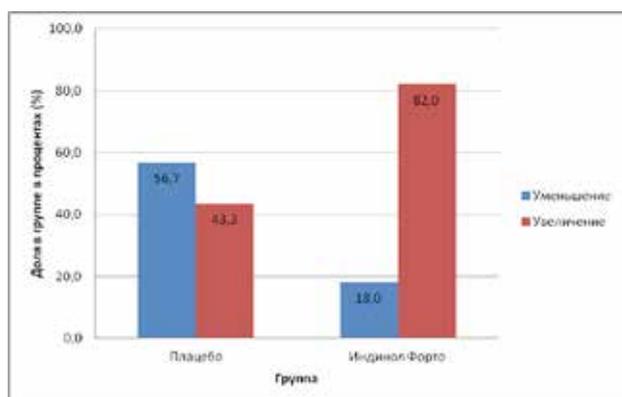


**Рис.2. Доля пациенток с положительным эффектом через 6 месяцев терапии в подгруппе с фиброзно-кистозной мастопатией — данные дневников**

По данным пальпаторного исследования молочных желез через 6 месяцев в группе терапии Индиолом Форто эффективность была значимо выше, чем в группе плацебо, и составила 60,4%, и 29,2% соответственно. Значимость различий в группах:  $p=0,023$ , (точный критерий Фишера). Точная односторонняя значимость:  $p=0,012$  (точный критерий Фишера).

Ультразвуковая оценка размеров кист проводилась до и через шесть месяцев после начала лечения. В группе приема Индиола Форто отмечено уменьшение размеров кист у 18% пациентов, стабилизация — у 71% пациентов, рост кист — у 11% пациентов. В группе плацебо отмечена стабилизация размеров кист — у 75% пациентов, рост кист — у 25% пациентов; уменьшение размеров кист отмечено не было.

Анализ метаболитов эстрогенов: соотношение 2-гидроксиэстрон (2ОНЕ 1) /16 $\alpha$ -гидроксиэстрон (16 $\alpha$ ОНЕ 1). Данные исходного измерения (Визит 1) и конечного измерения (Визит 4), а также динамика показателя приведены ниже (рис.3).



**Рис. 3. Динамика отношения 2ОНЕ 1/16 $\alpha$ ОНЕ 1 (Визит 4 — Визит 1)**

В группе плацебо уменьшение отношения 2ОНЕ/16ОНЕ наблюдалось у 17 пациенток из 30 (56,7%), в группе Индиол Форто — у 9 пациенток из 50 (18,0%). В группе плацебо увеличение отношения 2ОНЕ/16ОНЕ наблюдалось у 13 пациенток (43,3%), в группе Индиол Форто — у 41 пациентки (82,0%). Различия статистически значимы,  $p=0,001$  (точный критерий Фишера).

Таким образом, в группе Индиол Форто по сравнению с группой плацебо наблюдалась статистически значимо выраженная динамика (увеличение отношения метаболитов эстрогенов 2ОНЕ/16ОНЕ), по сравнению с группой плацебо.

Сравнение уровней репродуктивных гормонов показало отсутствие разницы в уровнях ФСГ, ЛГ, а также ТТГ, однако установлен достоверный прирост уровня ГСПС (глобулина, связывающего половые стероиды), что,

по-видимому, явилось основанием для снижения свободного эстрадиола через 6 месяцев лечения (с 8,2 до 6,1 соответственно).

## Оценка безопасности и переносимости

Общее количество нежелательных явлений (НЯ), зафиксированных в ходе настоящего исследования — 52 (13 в группе плацебо, 39 в группе терапии Индиолом Форто). В 46 случаях из 52 (88,5%) тяжесть отмеченных нежелательных явлений классифицирована исследователем как «легкая». В 6 случаях из 52 (11,5%) тяжесть нежелательного явления отмечена как «умеренная».

Из 52 нежелательных явлений для 1 случая исследователь не характеризовал связь нежелательного явления с приемом препарата (протеинурия, оксалурия легкой степени). Из прочих нежелательных явлений для 21 случая связь с точки зрения исследователя отсутствовала, для 17 случаев — была вероятной, для 13 случаев — возможной. Значимые различия в Группы 1 и 2 по количеству пациенток, у которых было отмечено наличие НЯ, не обнаружены ( $p=0,427$ , точный критерий Фишера).

Согласно проведенному анализу, зависимость частоты нежелательных явлений от группы исследования отсутствует. Таким образом, в группе терапии Индиолом Форто не отмечалось большее количество нежелательных явлений (как в целом, так и для визитов 1-4), по сравнению с группой плацебо.

Был проведен анализ параметров жизненно-важных функций организма и данных объективного исследования в группах исследования (группа пациенток, принимавших плацебо и группа пациенток, принимавших Индиол Форто) в динамике: визит скрининга — визит 5: масса тела, индекс массы тела, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, частота сокращений сердца, частота дыхательных движений, температура тела.

Для анализа использована смешанная модель дисперсионного анализа с повторными измерениями (mixed-model ANOVA). По результатам анализа, отсутствовала как значимая динамика данных показателей на фоне терапии (или была клинически не значимой), так и связь с препаратом исследования.

Аналогичный анализ был проведен для показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови (уровень общего белка, креатинина, глюкозы, АЛТ, АСТ, общего билирубина, прямого и непрямого билирубина), показателей анализа крови на гормоны (эстрадиол, пролактин, ФСГ, ЛГ, ТТГ). По результатам анализа, также отсутствовала как значимая динамика данных показателей на фоне терапии (или она была клинически не значимой), так и связь с препаратом исследования.

На основании полученных данных о безопасности, можно сделать вывод о благоприятном профиле безопасности препарата Индиол Форто.

## Обсуждение полученных результатов

Положительное воздействие, оказываемое индолкарбинолом (интринолом), обусловлено широким спектром его биологических активностей. Один из механизмов действия заключается во взаимодействии данного вещества с арилгидрокарбонным рецептором (AhR). Таким образом, индолкарбинол — это природный лиганд AhR [7]. При активации AhR в результате его взаимодействия с ИЗК образованный лиганд-рецепторный комплекс проникает в ядро и способствует усилению экспрессии CYP1A1 — изоформы цитохрома P450, гидрокселирующей эстрон (метаболит эстрогена) во 2-м положении с образованием 2-гидроксиэстрона (2-OHE1) [3]. Установлено, что данный метаболит обладает выраженной антипролиферативной (антиэстрогенной) активностью [3,2]. Изофермент CYP1A1 является индуцибельной формой и активируется в ответ на введение индолкарбинола. В отсутствие индолкарбинола рецептор AhR активируется канцерогенными ариловыми углеводородами, поступающими в организм из окружающей среды или с продуктами питания (особенно с консервированной пищей), что способствует экспрессии CYP1B1 — изоформы цитохрома P-450, гидрокселирующей эстрон по 16 $\alpha$ - и 4-положениям с образованием, соответственно, 16 $\alpha$ -гидроксиэстрона (16 $\alpha$ -OHE1) и 4-гидроксиэстрона (4-OHE1) [8]. Показано, что основной образующийся при этом метаболит 16 $\alpha$ -OHE1 способен ковалентно связываться с эстрогеновыми рецепторами, ядерными белками-гистонами и с ДНК, в результате чего происходит пролонгирование эстрогенной активности (эстроген-зависимого пролиферативного сигнала), а также инициация генотоксических повреждений ДНК [3,9].

В ходе многочисленных экспериментальных исследований была доказана универсальность антипролиферативной активности ИЗК, обусловленная способностью данного соединения блокировать все основные пути трансдукции внутриклеточных сигналов, стимулирующих клеточный рост, в том числе эстроген-независимые пролиферативные пути, активируемые ростовыми факторами и цитокинами [3].

Индолкарбинол, проникая в клетку, препятствует фосфорилированию тирозиновых остатков киназ, что мешает каскадной передаче пролиферативных сигналов с поверхности к ядру клетки [10]. Кроме того, он ингибирует ядерный фактор транскрипции NF- $\kappa$ B, который является основным активатором транскрипции большого числа генов, вовлеченных в пролиферацию и воспаление [10,11]. Была также показана способность индолкарбинола и его метаболитов ингибировать в клетках экспрессию генов, кодирующих антиапоптотические белки Bcl-2, P13K, и ген белка сурвивина, входящего в группу апоптоз-ингибирующих белков IAP [12,13,14].

Кроме того, есть данные, указывающие на антиоксидантные свойства индолкарбинола, а также на его способность подавлять ангиогенные, инвазивные и миграционные процессы при канцерогенезе в молочных железах [15,16,17,18].

Установлено, что индолкарбинол в дозе 300–400 мг в сутки является многообещающим методом химиопрофилактики рака молочной железы [19]. Так, в национальном популяционном исследовании типа «случай-контроль» в Швеции было показано почти двукратное снижение относительного риска рака молочной железы у женщин с высоким потреблением овощей семейства крестоцветных [20]. Сообщается об успешном применении индолкарбинола в дозе 300–600 мг в сутки вместе с тамоксифеном в схеме химиопрофилактики рака молочной железы [21].

## Заключение

Оценка эффективности Индиола Форто в лечении доброкачественной дисплазии молочных желез (мастопатии) проводилась на основании данных УЗИ и физического обследования (пальпации) молочных желез. Критерием эффективности по данным УЗИ был факт уменьшения числа и/или размеров кист, исчезновения дуктэктазий, снижения эхоплотности ткани молочной железы, а по данным пальпации — факт нормализации либо положительной динамики плотности и однородности ткани молочной железы. Через 6 месяцев терапии в подгруппе с мастопатией по результатам сравнения эффективности в группах терапии (оценка эффективности по данным пальпации), группы Индиола Форто и плацебо значимо различались ( $p=0,023$ , точный критерий Фишера). Эффективность в группе Индиола Форто была выше, чем в группе плацебо (60,4% по сравнению с 29,2%). По данным УЗИ значимых отличий не было. Значительная разница в частоте положительного эффекта Индиола Форто и плацебо на плотность ткани молочной железы позволяет обосновать его эффективность в лечении доброкачественной дисплазии молочных желез (мастопатии).

По результатам изучения изменений гормонального профиля пациенток на фоне лечения, было установлено, что в группе Индиола Форто происходит прирост содержания ГСПС в плазме крови и увеличение соотношения метаболитов эстрогенов в моче (2-гидроксиэстрон (2OHE1) / 16 $\alpha$ -гидроксиэстрон (16 $\alpha$ -OHE1)). Последний эффект был также ранее описан в научной медицинской литературе [8,20,22,23]. Оба данных факта свидетельствуют о том, что один из механизмов действия препарата может быть связан со снижением пролиферативной активности в ткани молочной железы вследствие снижения уровня ее эстрогенной стимуляции. А именно, рост содержания ГСПС в плазме крови приводит к снижению фракции свободных эстрогенов, в целом понижая эстрогенный фон, а увеличение соотношения 2OHE1/16 $\alpha$ -OHE1 обуславливает сдвиг метаболизма эстрогенов в сторону 2-гидроксиэстрона, практически не стимулирующего пролиферативные процессы в эстроген-чувствительных тканях (в отличие от 16 $\alpha$ -OHE1 — метаболита с высокой пролиферативной активностью [5]). Таким образом, в ходе проведенного исследования была доказана эффективность нового мультитаргетного лекарственного

средства для лечения пациенток с циклической масталгией (мастодинией) и мастопатией. Учитывая, что известные механизмы действия индолкарбинола характеризуют его как средство, обладающее онкопротекторным эффектом [19, 20, 21], данный результат особенно важен в плане профилактики рака молочной железы у пациенток с циклической масталгией. По результатам проведенного исследования был зарегистрирован Министерством здравоохранения РФ первый в мире лекарственный препарат на основе индолкарбинола — Индиол Форто.

### **Выводы:**

- Начиная с 3-го месяца лечения, в группе плацебо положительная динамика сменилась отрицательной, в отличие от группы, принимающей Индиол Форто, где улучшение состояния пациентов продолжилось.
- Согласно объективной оценке (УЗИ) и пальпации молочных желез, отмечена положительная динамика на Индиол Форто к 6-му месяцу лечения.
- Индиол Форто повышает соотношение 2ОНЕ 1/16αОНЕ 1, способствуя антипролиферативному эффекту. Прирост на фоне терапии уровня глобулина, связывающего половые стероиды, ведет к уменьшению свободных фракций эстрогенов.
- Таким образом, препарат Индиол Форто может быть рекомендован для мультитаргетной терапии пациенток как с циклической масталгией (мастодинией), так и мастопатией. Оптимальная длительность курса лечения — 6 месяцев.

### **Список литературы**

1. Bradlow H.L., et al. Long-responses of women to indole-3-carbinol. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1994, 7, 591–595.
2. Morimoto Y., et al. Urinary estrogen metabolites during a randomized soy trial. *Nutr Cancer.* 2012; 64 (2):307–14.
3. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. *Димитрейд график Групп*, 2005, 346 с.
4. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Лечение доброкачественных заболеваний молочной железы. *Опухоли репродуктивной системы*, 2007, № 4, С. 23–24.
5. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. *МЕДпресс-информ*, 2008, 532 с.
6. Идрисова Э.А., Бадгоева О.Х., Власов Р.С., Макарова И.И., Гуриев Т.Д. Сочетание гиперпролиферативных заболеваний матки и молочных желез: возможности таргетной терапии // *Проблемы репродукции: материалы IV международного конгресса по репродуктивной медицине. Спец. вып.* 2010. С. 186–187.
7. Jellinck P.H., Forkert P.G., Riddick D.S., Okey A.B., Michnovicz J.J. and Bradlow H.L. (1993) Ah receptor binding properties of indole carbinols and induction of hepatic estradiol hydroxylation. *Biochem. Pharmacol.*, 43, 1129–1136.
8. Szafer H., et al. Modulation of CYP1A1, CYP1A2 and CYP1B1 expression by cabbage juices and indoles in human breast cell lines. *Nutr Cancer.* 2012 Aug;64 (6):879–88.
9. Ашрафян Л.А. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). Из-во «Димитрейд График Групп», Москва, 2007, 216 с.
10. Weng J. R., Omar H. A., Kulp S. K., Chen C. S. Pharmacological exploitation of indole-3-carbinol to develop potent antitumor agents. *Mini Rev Med Chem.* 2010 May;10 (5):398–404.
11. Sarkar F. H., Li Y. Harnessing the fruits of nature for the development of multi-targeted cancer therapeutics. *Cancer Treat Rev.* 2009 Nov;35 (7):597–607.
12. Ahmad A., Sakr W. A., Rahman K. M. Anticancer properties of indole compounds: mechanism of apoptosis induction and role in chemotherapy. *Curr Drug Targets.* 2010 Jun;11 (6):652–66.
13. Hong C., Firestone G. L., Bjeldanes L. F. Bcl-2 family-mediated apoptotic effects of 3,3'-diindolylmethane (DIM) in human breast cancer cells. *Biochem Pharmacol.* 2002 Mar 15;63 (6):1085–97.
14. Nachshon-Kedmi M., Yannai S., Fares F.A. Induction of apoptosis in human prostate cancer cell line, PC3, by 3,3'-diindolylmethane through the mitochondrial pathway. *Br J Cancer.* 2004 Oct 4;91 (7):1358–63.
15. Matsuzaki Y., Koyama M., Hitomi T., Kawanaka M., Sakai T. Indole-3-carbinol activates the cyclin-dependent kinase inhibitor p15 (INK4b) gene. *FEBS Lett.*, 2004, 576 (1–2), 137–140.
16. Acharya A., Das I., Singh S., Saha T. Chemopreventive properties of indole-3-carbinol, diindolylmethane and other constituents of cardamom against carcinogenesis. *Recent Pat Food Nutr Agric.* 2010 Jun;2 (2):166–77.
17. Saw C. L., Cintrón M., Wu T. Y., Guo Y., Huang Y., Jeong W. S., Kong A. N. Pharmacodynamics of dietary phytochemical indoles I3C and DIM: Induction of Nrf2-mediated phase II drug metabolizing and antioxidant genes and synergism with isothiocyanates. *Biopharm Drug Dispos.* 2011 Jul;32 (5):289–300.
18. Kunimasa K., Kobayashi T., Kaji K., Ohta T. Antiangiogenic effects of indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane are associated with their differential regulation of ERK1/2 and Akt in tube-forming HUVEC. *J Nutr.* 2010 Jan;140 (1):1–6.
19. Wong G. Y., Bradlow L., Sepkovic D., Mehl S., Mailman J., Osborne M. P. Dose-ranging study of indole-3-carbinol for breast cancer prevention. *J Cell Biochem Suppl.* 1997;28–29:111–6.
20. Terry P., Wolk A., Persson I., et al. Brassica vegetables and breast cancer risk. *JAMA* 2001;285 (23):2975–2977.
21. Meng Q., Yuan F., Goldberg I. D., et al. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor-alpha signaling in human tumor cells. *J Nutr.* 2000 Dec;130 (12):2927–31.
22. Reed G. A., et al. A phase I study of indole-3-carbinol in women: tolerability and effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2005, 7, 1953–60.
23. Reed G. A., et al., Single-Dose and Multiple-Dose Administration of Indole-3-Carbinol to Women: Pharmacokinetics Based on 3,3'-Diindolylmethane. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2006, 15, 2477–2481.

# Индинол® Форто

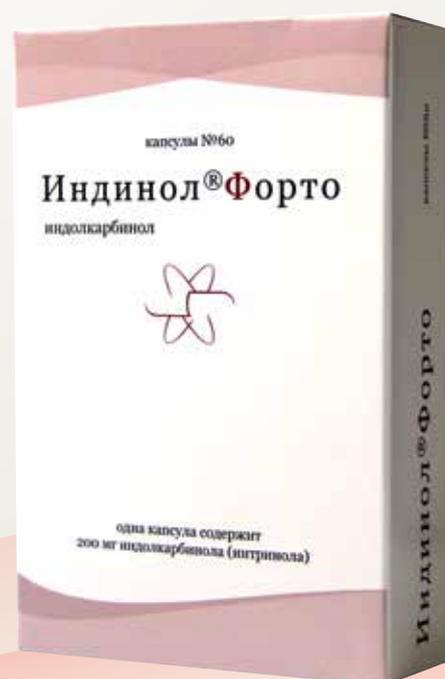
Индинол® Форто – патогенетический стандарт лечения мастопатии и Индинол Форто – патогенетическая и противорецидивная терапия гиперпластических процессов в тканях молочной железы и других гормончувствительных органах.

- Блокирует патологическую пролиферацию
- Активирует апоптоз опухолевых клеток
- Обладает антиэстрогенным действием
- Блокирует «опасные» метаболиты эстрогенов
- Снижает и купирует интенсивность болевого синдрома в молочной железе
- Уменьшает риск развития рецидивов доброкачественных заболеваний молочных желез

В одной капсуле Индинола Форто содержится 200 мг Интринола (индолкарбинола)

**Рецептурная лекарственная форма**  
**Схема приема: 400 мг/сут.,\***  
**в течение 6 месяцев**

\*1 капсула 2 раза в день



РУ ЛП -002010 от 20.02.2013г.



**ILMIX GROUP**  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

ЗАО «ИльмиксГрупп»,  
121248, Москва,  
Кутузовский пр-т, д. 12, корп. 2  
Тел. +7 495-721-2058  
[www.ilmixgroup.ru](http://www.ilmixgroup.ru)  
[www.indinol.ru](http://www.indinol.ru)