

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РАСТЕНИЙ

УДК 615.322

ОНКОПРОТЕКТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СУЛЬФОРАФАНА

© 2024 г. Д. С. Дергачев¹, Е. Е. Лесиовская², А. П. Козлова³, *, М. А. Суботялов^{3,4}

¹Медицинские системы, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

³Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск, Россия

⁴Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

*e-mail: anna-gajdarova@yandex.ru

Поступила в редакцию 25.03.2024 г.

После доработки 05.04.2024 г.

Принята к публикации 07.04.2024 г.

Известно, что природные соединения имеют терапевтический потенциал при многих заболеваниях человека. Одним из таких соединений является сульфорафан. В последние годы проводится все больше исследований по оценке его онкопротекторного потенциала. Роль сульфорафана при онкологических заболеваниях заключается в основном в регуляции потенциальных биомаркеров для активации или ингибирования связанных сигнальных путей. Это соединение продемонстрировало многообещающее ингибирующее действие на клетки рака молочной железы, легких, печени и других злокачественных опухолей. В настоящем обзоре представлены данные об активности и функциональных механизмах сульфорафана при различных онкологических заболеваниях, а также исследования эффективности и токсичности этого соединения.

Ключевые слова: биологическая активность, сульфорафан, противоопухолевая активность, фармакогнозия

DOI: 10.31857/S0033994624030099, **EDN:** PTOIYM

Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности во всем мире и медико-социальной проблемой общественного здравоохранения. По данным ВОЗ, в 2018 году было зарегистрировано 18.1 миллионов новых случаев заболеваний и 9.6 миллионов смертей. Эти статистические данные резко возросли за последние несколько лет и, как ожидается, удвоятся к 2040 году [1]. Лучевая терапия, хирургия и фармакологические препараты в настоящее время являются эффективными методами лечения злокачественных опухолей. Однако все они связаны с разными рисками, особенно при химиотерапии. Фармакологические препараты имеют серьезные побочные эффекты, такие как нарушение функций печени, подавление функций костного мозга и нейротоксичность [2, 3], поэтому остается актуальным поиск противоопухолевых соединений из природных источников.

Вторичные метаболиты растений демонстрируют химическое и структурное разноо-

бразие, что открывает большие перспективы в качестве терапевтических средств при лечении онкологических заболеваний. Они воздействуют только на онкоциты, а здоровые клетки остаются при этом не затронутыми. В новых тенденциях лечения онкопатологий природные биологически активные соединения уже давно стали частью химиотерапии [4]. Одним из таких перспективных соединений является сульфорафан (SFN).

Целью данной работы явился анализ терапевтического потенциала SFN как перспективного противоопухолевого соединения.

При подготовке настоящей публикации использованы статьи в изданиях, включенных в PubMed. Глубина поиска составила 15 лет, также в обзор был включен ряд более ранних работ, соответствующих теме исследования. Для отбора публикаций были выбраны статьи, отвечающие требованиям рандомизированных клинических исследований.

Сульфорафан

Сульфорафан ($C_6H_{11}S_2NO$, 1-изотиоцианато-4-(метилсульфинил)бутан) представляет собой соединение изотиоцианатной (ITZ) группы сероорганических соединений. ITZ — продукты гидролиза глюкозинолатов, вторичных метаболитов растений, которые в высоких концентрациях обнаруживаются в компонентном составе представителей семейства Крестоцветные Brassicaceae. Известно, что ITZ синтезируются и сохраняются в растениях в виде глюкозинолатов и высвобождаются при повреждении тканей растений. SFN является наиболее характерным соединением ITZ, продукт гидролиза глюкорафанина (GFN). GFN содержится в овощах в разных количествах, в зависимости от типа выращиваемого сорта овощей и времени после прорастания растения. GFN наиболее распространен в брокколи (*Brassica oleracea* var. *italica* Plenck), его содержание в сухом веществе составляет от 0.8 до 21.7 мкмоль/г. Было показано, что другие растения семейства Крестоцветные, такие как брюссельская капуста (*Brassica oleracea* var. *gemmifera* DC.) и др., также богаты предшественником SFN [5, 6].

Соединение было впервые синтезировано в 1948 г. Затем, в 1992 г., было обнаружено, что растения семейства Крестоцветные своими химиопрофилактическими свойствами обязаны SFN [7–9].

Абсолютная биодоступность SFN составляет около 80%, он легко всасывается и выводится, а период его биологического полураспада составляет всего несколько часов. SFN в основном метаболизируется по пути меркаптуровой кислоты *in vivo*. После приема внутрь он всасывается в тонкой кишке и пассивно диффундирует в кровоток. Сначала он связывается с тиольными фрагментами белков плазмы и проникает в клетку через плазматическую мембрану, затем реагирует с глутатионом с образованием конъюгата, после чего следует серия последовательных трансформаций, катализируемых γ -глутамилтранспептидазой, цистеинилглициназой и N-ацетилтрансферазой. Конъюгат выводится транспортным белком и метаболизируется до меркаптуровой кислоты. Далее эти метаболиты транспортируются в почки и избирательно в мочевой пузырь посредством экскреции с мочой [10]. Кроме того, SFN может подвергаться взаимному превращению в эруцин [1-изотиоцианато-4-(метилтио)бутан], который затем метаболизируется таким же образом, как и SFN [11].

Следует отметить, что SFN демонстрирует самую высокую биодоступность среди известных антиоксидантных фитохимических веществ, таких как кверцетин (в 20 раз выше) и куркумин (в 80 раз выше) [12]. Это дает SFN высокий потенциал для использования в качестве нутрицевтика для улучшения состояния здоровья или в качестве фармацевтического средства для профилактики и коррекции некоторых патологий.

SFN оказывает терапевтическое действие посредством различных механизмов, таких как детоксикация канцерогенов посредством блокирования метаболических ферментов фазы I, а также путем остановки клеточного цикла в фазах G2/M и G1 для ингибирования пролиферации клеток. SFN способен усиливать активность нескольких классов противоопухолевых препаратов, включая паклитаксел, доцетаксел и гемцитабин, посредством аддитивного и синергического действия [13].

Текущие исследования подтвердили, что SFN обладает не только детоксикационным [14], антиоксидантным [15], противовоспалительным [16], иммунорегулирующим [12], антиадипогенным [17], кардиопротекторным [18] и противодиабетическим [19] эффектами, но также оказывает антиканцерогенное действие при многих видах рака, таких как рак легких, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак простаты и пр. [10].

SFN способствует запрограммированной гибели/апоптозу клеток, индуцирует остановку клеточного цикла, ингибирует ангиогенез, уменьшает воспаление, изменяет восприимчивость к канцерогенам, уменьшает инвазию и метастазирование (табл. 1) [20]. Данные также свидетельствуют о том, что SFN может воздействовать на эпигенетические изменения, обращая вспять аберрантные изменения в транскрипции генов посредством механизмов ингибирования деацетилазы гистонов, глобального деметилирования и модуляции микроРНК [21].

Действие SFN при раке молочной железы

Механизм действия SFN является разнонаправленным и включает повышение уровня ферментов детоксикации, снижение ферментативной активности цитохрома P450, снижение жизнеспособности/пролиферации раковых клеток за счет ингибирования клеточного цикла, индукции апоптоза и аутофагии, а также уничтожение раковых стволовых клеток [38].

Таблица 1. Механизм действия СФН на опухоли человека
Table 1. Mechanism of SFN antitumor action in humans

Опухоли Tumors	Механизм действия Mechanism of action	Ссылка Reference
Рак молочной железы Breast cancer	Реверсивная множественная лекарственная устойчивость, апоптоз↑ Reversible multidrug resistance, apoptosis↑	22
Рак молочной железы Breast cancer	Миграция и инвазия↓, апоптоз↑, пролиферация↓ Migration and invasion↓, apoptosis↑, proliferation↓	23
Рак молочной железы Breast cancer	Апоптоз↑, остановка фазы клеточного цикла G2/ M Apoptosis↑, G2/M cell cycle arrest	24
Гепатоцеллюлярная карцинома Hepatocellular carcinoma	Апоптоз↑, остановка фазы клеточного цикла G0 / G1 Apoptosis↑, G0/G1 cell cycle arrest	25
Гепатоцеллюлярная карцинома Hepatocellular carcinoma	Апоптоз↑, радиационно-индуцированная гибель клеток↑ Apoptosis↑, radiation-induced cell death	26
Гепатоцеллюлярная карцинома Hepatocellular carcinoma	Апоптоз↑, пролиферация↓ Apoptosis↑, proliferation↓	27
Рак легких Lung cancer	Апоптоз↑, миграция и инвазия↓, пролиферация↓ Apoptosis↑, migration and invasion↓, proliferation↓	28
Немелкоклеточный рак легкого Non-small cell lung cancer	Апоптоз↑, пролиферация↓ Apoptosis↑, proliferation↓	29
Рак шейки матки Cervical cancer	Апоптоз↑, пролиферация↓ Apoptosis↑, proliferation↓	30
Рак яичников Ovarian cancer	Апоптоз↑, пролиферация↓ Apoptosis↑, proliferation↓	31
Рак толстой кишки Colon cancer	Апоптоз↑, остановка фазы клеточного цикла G2/ M Apoptosis↑, G2/M cell cycle arrest	32
Рак желудка Gastric cancer	Апоптоз↑, миграция и инвазия↓ Apoptosis↑, migration and invasion↓	33
Лимфома Lymphoma	Апоптоз↑ Apoptosis↑	34
Рак щитовидной железы Thyroid cancer	Апоптоз↑, пролиферация↓ Apoptosis↑, proliferation↓	35, 36
Рак предстательной железы Prostate cancer	Апоптоз↑, репликация ДНК↓, транскрипция ферментов, детоксицирующих канцерогены↑ Apoptosis↑, DNA replication↓, transcription of cancer detoxification enzymes↑	37

Примечание. ↑ — активация/усиление регуляции; ↓ — подавление/понижение.
Note. ↑ — activation/increase of regulation; ↓ — suppression/reduction.

Противораковая активность SFN при раке молочной железы, по-видимому, зависит от дозы. Например, SFN в концентрации 40 мкм способствует индукции ранних/поздних апоптотических и некротических клеток аденокарциномы молочной железы (MDA-MB 231) [39]. Кастро и др. наблюдали аналогичное воздействие SFN на негативные клетки рака молочной железы с 45%-ным снижением их роста при дозировке 15 мкм. Кроме того, после пяти недель лечения SFN (50 мг/кг), самки мышей BALB/c Nude продемонстрировали уменьшение объема опухоли на 29%. Исследование также показало, что после 36 дней терапии транскриптомы опухолей показали подавление генов, связанных со стволовыми клетками, таких как альдегиддегидрогеназа и эмбриональный фактор транскрипции [40].

В соответствии с предыдущими результатами о влиянии SFN на клеточный цикл, Royston с соавторами [41] продемонстрировали тот же эффект в двух разных линиях клеток рака молочной железы: клетках MC7 и клетках MDA-MB-231. В исследовании сообщалось о снижении экспрессии циклина 1 (CCND1) и CDK4, что способствует остановке клеточного цикла в фазе G1/S [41]. Наконец, прием SFN способен остановить дифференцировку остеокластов, которая часто возникает при раке молочной железы. Результаты привели к тому, что SFN может отрицательно регулировать транскрипционный фактор RUNX2, что приводит к усилению регуляции гена NF- κ B 1. Эти результаты были воспроизведены той же исследовательской группой на моделях *in vivo*, при этом наблюдалось снижение уровня некоторых белков плазмы крови (катепсина K, интерлейкина 8 и др.) на 30–52% [42].

Действие SFN при гепатоцеллюлярной карциноме

SFN оказывает множественное воздействие на печень. Первоначально было показано, что он индуцирует детоксикационные и антиоксидантные ферменты в печени, что, следовательно, способствует детоксикации и выведению канцерогенов и активных форм кислорода (АФК) для повышения защиты клеток [43]. Помимо химиопрофилактической и противораковой деятельности, во многих исследованиях сообщается о защитной роли SFN при повреждении печени, вызванном окислительным стрессом, и воспалении печени, вызванном лекарствами, алкоголем, токсинами и т.д. В последние годы новые исследования показали, что SFN влияет на метаболизм глюкозы и липидов в печени и может

улучшить резистентность к инсулину и уменьшить накопление липидов в печени [44].

SFN проявлял антипролиферативную активность в клетках гепатоцеллюлярной карциномы человека (HepG2), индуцируя апоптоз посредством активации каспазы-3 и повышения регуляции, связанного с регулятором апоптоза (Bcl-2) белка X, а также подавления экспрессии Bcl-2 и Bcl-XL [45]. В другом исследовании было обнаружено, что SFN-опосредованный апоптоз в клетках гепатокарциномы связан с ингибированием экспрессии 6-фосфофрукто-2-киназы/фруктозо-2,6-бисфосфатазы 4 и пути HIF-1 α , причем ингибирование было еще выше при гипоксическом состоянии [46]. Более того, SFN подавлял ангиогенез опухоли, ингибируя путь STAT3/HIF-1 α /VEGF в клетках HepG2 и опухолевых тканях, поскольку экспрессия HIF-1 α , STAT3 и VEGF снижалась [47].

Помимо апоптоза, обработка SFN ингибировала образование фибробластоподобных мезенхимальных клеток и экспрессию виментина в клетках HepG2, одновременно увеличивая экспрессию E-кадгерина, что указывает на то, что SFN подавляет эпителиально-мезенхимальный переход при гепатоцеллюлярной карциноме [48]. В клетках гепатоцеллюлярной карциномы SFN не только снижал жизнеспособность клеток, но также ингибировал активность теломеразы за счет снижения экспрессии обратной транскриптазы теломеразы ROS-зависимым образом, что указывает на новый механизм противоопухолевой активности SFN [49].

Недавно было обнаружено, что активные метаболиты SFN, такие как SFN-GSH, SFN-цистеин и SFN-N-ацетилцистеин, обладают химиопрофилактической активностью, аналогичной SFN, в клетках HepG2 [50].

Однако исследования химиопрофилактической активности SFN *in vivo* при гепатоцеллюлярной карциноме очень ограничены. В модели ксенотрансплантатной опухоли, полученной из клеток HepG2, у мышей Balb/c лечение SFN в течение 13 дней значительно ингибировало рост опухоли и уменьшало ее объем [48]. В другом исследовании порошок брокколи использовали вместо SFN и применяли вместе с западной диетой в течение всего периода исследования, при этом содержание SFN составляло 4 ммоль/кг. Следует отметить, что источник, доза и способ введения SFN могут влиять на его конечную эффективность, поскольку он быстро метаболи-

зируется в организме с относительно коротким периодом полувыведения [51].

В совокупности результаты *in vivo* свидетельствуют об эффективной роли SFN в коррекции гепатоцеллюлярной карциномы.

Действие SFN при раке легких

В качестве химиопрофилактического средства SFN способен ингибировать образование опухолей, индуцированных табачным дымом [52]. Было показано, что SFN способен активировать ERK1/2, что приводило к его протеасомной деградации и индукции апоптоза [53]. Апоптоз можно вызвать, стимулируя выработку АФК, однако такой эффект был ниже в клетках рака легких с высокой экспрессией рецептор эпидермального фактора роста [54].

Также было обнаружено, что противораковый механизм SFN опосредован ингибированием активности ДНК-метилтрансферазы и гистондеацетилазы [55].

Действие SFN при раке мочевого пузыря

Применение SFN при раке мочевого пузыря приводит к ингибированию пролиферации клеток, остановке клеточного цикла, индукции апоптоза, блокаде инвазии и метастазирования [56]. SFN оказывает более сильное антипролиферативное действие на клеточные линии рака мочевого пузыря в условиях гипоксии по сравнению с нормоксическими условиями [57]. Это необходимо учитывать, поскольку гипоксия способствует прогрессированию рака, что позволяет предположить, что SFN может быть высокоэффективным при быстро растущих опухолях высокой степени злокачественности, где уровень АФК увеличивается. У мышей с раком мочевого пузыря, которым ежедневно вводили через зонд SFN (52 мг/кг массы тела) в течение 2 недель, снижалась масса опухоли на 42% [58] и происходило снижение активности гистондеацетилазы [59].

В другом исследовании мышам с опухолями вводили SFN (12 мг/кг массы тела) в течение 5 недель. SFN оказывал влияние на морфологию опухоли с усилением кариопикноза и снижением ангиогенеза. Следует отметить, что введение SFN не вызывало явной токсичности [60].

Актуальность использования SFN в лечении пациентов с раком мочевого пузыря еще не до конца выяснена. Исследование с участием 47909 мужчин показало, что высокое потребление овощей семей-

ства Крестоцветные может снизить риск рака мочевого пузыря [61]. Следует отметить, что наблюдалась связь между смертностью от рака мочевого пузыря и потреблением брокколи в исследовании «случай—контроль», включавшем 239 пациентов с данной патологией, со значительным снижением смертности от конкретного заболевания (на 57%) и общей смертности (на 43%) [62].

L. Tang с соавторами на основании своего исследования, проведенного с участием 275 человек, больных раком, и 825 — здоровых, пришли к выводу, что овощи из семейства Крестоцветные при употреблении в сыром виде могут снизить риск рака мочевого пузыря [62]. Наконец, обзор всех метаанализов показал, что потребление овощей семейства Крестоцветные оказывает химиопрофилактическое действие [63].

Действие SFN при раке шейки матки

Исследования показали, что SFN оказывает значительное цитотоксическое воздействие на клетки рака шейки матки. SFN вызывал ингибирование роста клеток шейки матки человека (HeLa) дозозависимым образом посредством индукции апоптоза и снижения количества белков, связанных с воспалением [64]. Другое исследование показало, что SFN изменяет эпигенетические события, вызывающие рак шейки матки. Было обнаружено, что SFN реактивирует гены-супрессоры опухолей посредством ингибирования гистондеацетилазы 1 и ДНК-метилтрансферазы в HeLa [65].

Также было показано, что SFN ингибирует жизнеспособность клеток HeLa путем индукции апоптоза, о чем свидетельствует образование апоптотических телец и увеличение количества апоптотирующих клеток [45]. В другом исследовании было показано, что SFN оказывает дозозависимую цитотоксичность против клеток HeLa, опосредованную апоптозом и противовоспалительным эффектом [66].

Действие SFN при раке простаты

Рандомизированное контролируемое клиническое исследование, выполненное на 98 мужчинах с раком простаты, получавших 200 мкмоль экстракта ростков брокколи в день в течение 4–5 недель, не выявило существенных положительных изменений в биомаркерах изучаемой онкопатологии. Z. Zhang с соавторами [67] связывают полученный результат с краткосрочным периодом проведения исследования, низкой или недостаточной дозировкой SFN и/

или быстрым его выведением до того, как он достигнет ткани-мишени.

В другом исследовании 49 участников с раком простаты были разделены на 3 группы: первая группа была контрольной (получали стандартную брокколи); участники второй группы получали брокколи, содержащую в 3 раза больше GFN по сравнению с контролем; участники третьей группы получали брокколи, содержащую в 7 раз больше GFN по сравнению с контролем. Во всех группах участники пили 300 мл супа из брокколи еженедельно в течение 12 месяцев. Результат исследования показал повышенный уровень экспрессии генов, соответствующий риску канцерогенеза в тканях участников контрольной группы. Эти изменения были незначительно снижены во второй группе и полностью подавлены в третьей группе. Таким образом, употребление супа из брокколи, богатого GFN, снижает риск прогрессирования рака простаты [68].

T. L. Livingstone с соавторами [69] провели исследование на 42 мужчинах, которым была назначена биопсия простаты, с целью изучения влияния SFN на ткань предстательной железы. Участники были разделены на 3 группы: 1) контрольная; 2) получавшие добавку, содержащую GFN (BroccoMax®); 3) получавшие аллиин из чеснока. Через 4 недели измеряли уровни SFN и аллиина в биоптатах периферии и переходной зоны простаты. Результаты исследования показали, что добавка GFN значительно повышала концентрацию SFN и сульфорафан-N-ацетилцистеина в обеих зонах предстательной железы. Вполне вероятно, что такое накопление SFN в предстательной железе может привести к подавлению прогрессирования рака простаты посредством различных механизмов.

Действие SFN при других опухолях

Очевидно, что SFN также оказывает цитотоксическое действие на другие модели злокачественных опухолей человека. Например, цисплатин является химиотерапевтическим препаратом первой линии при различных видах рака, включая рак яичников [33]. SFN может повышать чувствительность к цисплатину путем усиления АФК и деполяризации митохондриальной мембраны, а также может активировать множественные пути апоптоза для синергического ингибирования пролиферации клеток рака яичников и индуцировать апоптоз. Таким образом, SFN может быть использован в качестве многообещающего сенситизатора

химиотерапии для повышения эффективности цисплатина при раке яичников [34].

SFN может также снижать жизнеспособность клеток рака желудка и индуцировать апоптоз [35]. Кроме того, SFN может индуцировать остановку клеточного цикла и апоптоз в фазе G₂/M раковых клеток толстой кишки [36].

Показано, что SFN может избирательно очищать клетки лимфомы посредством CRM1-опосредованной сверхэкспрессии SQSTM1/p62 и активации АМФ-активируемой протеинкиназы. В то же время SFN защищает нормальные лимфоциты, индуцируя апоптоз [70].

SFN и фотодинамическая терапия, опосредованная светочувствительными волокнами, могут индуцировать апоптоз клеток рака щитовидной железы за счет значительного повышения уровня экспрессии онкобелка Ras, митоген-активируемой протеинкиназы, внеклеточной сигнал-регулируемой киназы и серин/треониновой протеинкиназы B-Raf. После комбинированного лечения их проапоптозный и антипролиферативный эффекты были значительно выше, чем при однократной дозе [71].

Безопасность и эффективность SFN

В настоящее время хорошо известно, что оценка биодоступности природных соединений является одной из проблем при планировании клинических исследований по изучению их биологической активности. J. W. Fahey с соавторами [72] выявили, что изменения генов, связанных с воспалением в мононуклеарных клетках периферической крови, оказывают значительное влияние на биодоступность SFN у 20 здоровых участников. Другое исследование, целью которого была также оценка биодоступности SFN, было выполнено на 14 женщинах. Установлено, что повторное введение SFN не приводит к накоплению токсичных метаболитов в моче [73]. Более того, для повышения биодоступности были разработаны наноструктурированные липидные носители, нагруженные SFN [74].

Некоторые исследователи тестировали SFN при анализе острой токсичности. После голодания в течение ночи 48 мышам (по 8 в каждой группе) давали пять различных доз SFN (400, 300, 225, 169, 127 мг/кг). После его введения отслеживали побочные эффекты или летальность. Через 14 дней все восемь мышей, получивших 127 мг/кг SFN, выжили. Однако 8, 7, 4 и 2 мыши, получавшие 400, 300, 225 или 169 мг/кг SFN соответственно,

умерли в течение 24 часов после введения данного соединения. Кроме того, 1 животное, получившее 225 или 169 мг/кг SFN, умерло в течение 48 часов. В группе животных, получавших дозу 127 мг/кг, не наблюдалось никаких физических или аномальных изменений в характере сна, поведении, состоянии шерсти, кожи, глаз, слизистых оболочек, треморе или слюноотделении [75].

В другой работе исследователи имплантировали клетки лимфомы в ксенотрансплантаты мышей и вводили им SFN два раза в неделю по 100 мг/кг каждый раз. Через 10 дней не было обнаружено значительных изменений массы тела по сравнению с контрольной группой, что указывает на то, что SFN обладает низкой токсичностью [70]. Дозозависимое превосходство SFN в снижении побочных реакций очевидно в данных доклинических исследованиях.

К. Socata с соавторами [76] в своем исследовании, направленном на изучение токсичности SFN показали, что высокие дозы данного соединения вызывают выраженный седативный эффект (при 150–300 мг/кг), гипотермию (при 150–300 мг/кг), нарушение координации движений (при 200–300 мг/кг), снижение силы скелетных мышц (при 250–300 мг/кг) и смертность (при 200–300 мг/кг). Более того, анализ крови показал лейкопению у мышей, которым вводили SFN в дозе 200 мг/кг.

Следует отметить, что в литературе имеются ограниченные знания о подходящей дозировке SFN, которую можно назначать людям в клинических условиях. Например, существует несоот-

ветствие между дозами, вводимыми животным, и допустимыми дозами для людей. Дозы SFN от 5 до 100 мг/кг уменьшают опухоли на животных моделях [77, 78]. Для человека массой 70 кг это соответствует 350–7000 мг/кг, что значительно превышает верхний порог переносимых доз. Как сообщается в недавнем исследовании, введение низких доз SFN людям не дает положительного результата [67].

Таким образом, SFN обладает выраженным терапевтическим потенциалом благодаря своей фармакологической активности и может быть перспективным видом сырья для разработки средств, эффективных при онкологических заболеваниях. Следует отметить, что терапевтический индекс SFN неизвестен, диапазон его эффективных и смертельных доз не определен. Хотя было показано, что SFN безопасен и хорошо переносится в низких дозах, высокие дозы могут привести к токсичности и побочным эффектам, поэтому крайне важно стандартизировать оптимальную терапевтическую дозу SFN [37]. Несмотря на выявленные фармакологические свойства и терапевтический потенциал SFN, требуются дальнейшие клинические исследования, направленные на изучение его безопасности, побочных эффектов, терапевтической дозировки и частоты приема, поскольку данное соединение может обеспечить легкодоступную и экономически эффективную альтернативу химиопрофилактике по сравнению с обычными химиотерапевтическими препаратами

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

См. REFERENCES

Oncoprotective Potential of Sulforaphane

© 2024. D. S. Dergachev^a, E. E. Lesiovskaya^b, A. P. Kozlova^{c,*}, M. A. Subotyalov^{c,d}

^a"Medical Systems" St. Petersburg, Russia

^bScientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency", St. Petersburg, Russia

^cNovosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia

^dNovosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

*e-mail: anna-gajdarova@yandex.ru

Abstract. It is known that natural compounds are effective against many human diseases, including cancer. One of these compounds is sulforaphane. In recent years, growing number of studies have been conducted to assess its oncoprotective potential. In cancer, sulforaphane mainly regulates potential biomarkers that activate or inhibit associated signaling pathways. This compound has demonstrated promising inhibitory effects on breast, lung, liver and other malignant cancer cells. This review presents data on the activity and functional mechanisms of sulforaphane in various oncological diseases, as well as studies on the effectiveness and toxicity of this compound.

Keywords: *Spiraea humilis*, phenolic compounds, antioxidants, HPLC, Russian Far East

REFERENCES

1. World Health Organization. 2020. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all.; Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330745>. (accessed on 27 August 2020)
2. Yan Y., Xu Z., Dai S., Qian L., Sun L., Gong Z. 2016. Targeting autophagy to sensitive glioma to temozolomide treatment. — J. Exp. Clin. Cancer. Res. 35: 23.
<https://doi.org/10.1186/s13046-016-0303-5>
3. Wang X., Yan Y., Chen X., Zeng S., Qian L., Ren X., Wei J., Yang X., Zhou Y., Gong Z., Xu Z. 2018. The antitumor activities of *Marsdeniataena cissima*. — Front. Oncol. 8: 473.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00473>
4. Sekar P., Ravitchandirane R., Khanam S., Muniraj N., Cassinadane A. V. 2022. Novel molecules as the emerging trends in cancer treatment: an update. — Med. Oncol. 39(2): 20.
<https://doi.org/10.1007/s12032-021-01615-6>
5. Vanduchova A., Anzenbacher P., Anzenbacherova E. 2019. Isothiocyanate from broccoli, sulforaphane, and its properties. — J. Med. Food. 22(2): 121–126.
<https://doi.org/10.1089/jmf.2018.0024>
6. Otoo R.A., Allen A.R. 2023. Sulforaphane's multifaceted potential: from neuroprotection to anticancer action. — Molecules. 28(19): 6902.
<https://doi.org/10.3390/molecules28196902>
7. Von Schmid H., Karrer P. 1948. Synthese der racemischen und der optisch aktiven Formen des Sulforaphans. — Helv. Chim. Acta. 31(6): 1497–1505.
<https://doi.org/10.1002/hlca.19480310608>
8. Procházka Ž. 1959. Isolation of sulforaphane from hoary cress (*Lepidium draba* L.). — Collect. Czech. Chem. Commun. 24(7): 2429–2430.
<https://doi.org/10.1135/cccc19592429>
9. Zhang Y., Talalay P., Cho C. G., Posner G. H. 1992. A major inducer of anticarcinogenic protective enzymes from broccoli: isolation and elucidation of structure. — PNAS. 89(6): 2399–2403.
<https://doi.org/10.1073/pnas.89.6.2399>
10. Zuo M., Chen H., Liao Y., He P., Xu T., Tang J., Zhang N. 2023. Sulforaphane and bladder cancer: a potential novel antitumor compound. — Front Pharmacol. 14: 1254236.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1254236>
11. Bheemreddy R. M., Jeffery E. H. 2007. The metabolic fate of purified glucoraphanin in F344 rats. — J. Agric. Food Chem. 55(8): 2861–2866.
<https://doi.org/10.1021/jf0633544>
12. Mahn A., Castillo A. 2021. Potential of sulforaphane as a natural immune system enhancer: a review. — Molecules. 26(3): 752.
<https://doi.org/10.3390/molecules26030752>
13. Kamal M. M., Akter S., Lin C. N., Nazzal S. 2020. Sulforaphane as an anticancer molecule: mechanisms of action, synergistic effects, enhancement of drug safety, and delivery systems. — Arch. Pharm. Res. 43(4): 371–384.
<https://doi.org/10.1007/s12272-020-01225-2>
14. Alkharashi N. A. O., Periasamy V. S., Athinarayanan J., Alshatwi A. A. 2019. Sulforaphane alleviates cadmium-induced toxicity in human mesenchymal stem cells through POR and TNFSF10 genes expression. — Biomed. Pharmacother. 115: 108896.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108896>
15. Akbari E., Namazian M. 2020. Sulforaphane: A natural product against reactive oxygen species. — Comput. Theor. Chem. 1183: 112850.
<https://doi.org/10.1016/j.comptc.2020.112850>

16. *Al-Bakheit A., Abu-Qatouseh L.* 2020. Sulforaphane from broccoli attenuates inflammatory hepcidin by reducing IL-6 secretion in human HepG2 cells. — *J. Funct. Foods.* 75: 104210.
<https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104210>
17. *Çakır I., Lining Pan P., Hadley C. K., El-Gamal A., Fadel A., Elsayegh D., Mohamed O., Rizk N. M., Ghamari-Langroudi M.* 2022. Sulforaphane reduces obesity by reversing leptin resistance. — *eLife.* 11: e67368.
<https://doi.org/10.7554/eLife.67368>
18. *Zhang Y., Wu Q., Liu J., Zhang Z., Ma X., Zhang Y., Zhu J., Thring R.W., Wu M., Gao Y., Tong H.* 2022. Sulforaphane alleviates high fat diet-induced insulin resistance via AMPK/Nrf2/GPx4 axis. — *Biomed. Pharmacother.* 152: 113273.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113273>
19. *Bose C., Alves I., Singh P., Palade P. T., Carvalho E., Børsheim E., Jun S.R., Cheema A., Boerma M., Awasthi S., Singh S.P.* 2020. Sulforaphane prevents age-associated cardiac and muscular dysfunction through Nrf2 signaling. — *Aging Cell.* 19(11): e13261.
<https://doi.org/10.1111/accel.13261>
20. *Zhang Y., Tang L., Gonzalez V.* 2003. Selected isothiocyanates rapidly induce growth inhibition of cancer cells. — *Mol. Cancer. Ther.* 2(10): 1045–1052. <https://aacrjournals.org/mct/article-pdf/2/10/1045/1865044/1045-1052.pdf>
21. *Vaiopoulos A. G., Athanasoula K. Ch., Papavassiliou A. G.* 2014. Epigenetic modifications in colorectal cancer: Molecular insights and therapeutic challenges. — *Biochim. Biophys. Acta.* 1842(7): 971–980.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.02.006>
22. *Cadoná F. C., Rosa J. L., Schneider T., Cubillos-Rojas M., Sánchez-Tena S., Azzolin V. F., Assmann C. E., Machado A. K., Ribeiro E. E., da Cruz I. B. M.* 2017. Guarana, a highly caffeinated food, presents in vitro antitumor activity in colorectal and breast cancer cell lines by inhibiting AKT/mTOR/S6K and MAPKs pathways. — *Nutr. Cancer.* 69(5): 800–810.
<https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1324994>
23. *Habib J. G., O'Shaughnessy J. A.* 2016. The hedgehog pathway in triple-negative breast cancer. — *Cancer Med.* 5(10): 2989–3006.
<https://doi.org/10.1002/cam4.833>
24. *Benvenuto M., Masuelli L., De Smaele E., Fantini M., Mattera R., Cucchi D., Bonanno E., Di Stefano E., Frajese G. V., Orlandi A., Screpanti I., Gulino A., Modesti A., Bei R.* 2016. *In vitro* and *in vivo* inhibition of breast cancer cell growth by targeting the Hedgehog/GLI pathway with SMO (GDC-0449) or GLI (GANT-61) inhibitors. — *Oncotarget.* 7(8): 9250–9270.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.7062>
25. *Yang M., Teng W., Qu Y., Wang H., Yuan Q.* 2016. Sulforaphane inhibits triple negative breast cancer through activating tumor suppressor Egr1. — *Breast. Cancer. Res. Treat.* 158(2): 277–286.
<https://doi.org/10.1007/s10549-016-3888-7>
26. *Tahmasebi Birgani M., Carloni V.* 2017. Tumor microenvironment, a paradigm in hepatocellular carcinoma progression and therapy. — *Int. J. Mol. Sci.* 18(2): 405.
<https://doi.org/10.3390/ijms18020405>
27. *Okon I. S., Zou M. H.* 2015. Mitochondrial ROS and cancer drug resistance: Implications for therapy. — *Pharmacol. Res.* 100: 170–174.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.06.013>
28. *De Marco C., Laudanna C., Rinaldo N., Oliveira D. M., Ravo M., Weisz A., Ceccarelli M., Caira E., Rizzuto A., Zoppoli P., Malanga D., Viglietto G.* 2017. Specific gene expression signatures induced by the multiple oncogenic alterations that occur within the PTEN/PI3K/AKT pathway in lung cancer. — *PLoS One.* 12(6): e0178865.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178865>
29. *Zhao Z. Q., Yu Z. Y., Li J., Ouyang X. N.* 2016. Gefitinib induces lung cancer cell autophagy and apoptosis via blockade of the PI3K/AKT/mTOR pathway. — *Oncol. Lett.* 12(1): 63–68.
<https://doi.org/10.3892/ol.2016.4606>
30. *Tsikouras P., Zervoudis S., Manav B., Tomara E., Iatrakis G., Romanidis C., Bothou A., Galazios G.* 2016. Cervical cancer: Screening, diagnosis and staging. — *J. BUON.* 21(2): 320–325. PMID: 27273940. <https://jbuon.com/archive/21-2-320.pdf>

31. Biswas R., Mondal A., Chatterjee S., Ahn J. C. 2016. Evaluation of synergistic effects of sulforaphane with photodynamic therapy in human cervical cancer cell line. — *Lasers Med. Sci.* 31(8): 1675–1682.
<https://doi.org/10.1007/s10103-016-2037-1>
32. Choi B. Y., Joo J. C., Lee Y. K., Jang I. S., Park S. J., Park Y. J. 2017. Anti-cancer effect of *Scutellaria baicalensis* in combination with cisplatin in human ovarian cancer cell. — *BMC Complement Altern. Med.* 17: 277.
<https://doi.org/10.1186/s12906-017-1776-2>
33. Samuel P., Pink R. C., Brooks S. A., Carter D. R. 2016. miRNAs and ovarian cancer: a miRiad of mechanisms to induce cisplatin drug resistance. — *Expert Rev. Anticancer. Ther.* 16(1): 57–70.
<https://doi.org/10.1586/14737140.2016.1121107>
34. Biswas R., Ahn J. C., Kim J. S. 2015. Sulforaphane synergistically sensitizes cisplatin via enhanced mitochondrial dysfunction and PI3K/PTEN modulation in ovarian cancer cells. — *Anticancer Res.* 35(7): 3901–3908. PMID: 26124336.
<https://ar.iiarjournals.org/content/35/7/3901>
35. Mondal A., Biswas R., Rhee Y. H., Kim J., Ahn J. C. 2016. Sulforaphane promotes Bax/Bcl2, MAPK-dependent human gastric cancer AGS cells apoptosis and inhibits migration via EGFR, p-ERK1/2 down-regulation. — *Gen. Physiol. Biophys.* 35(1): 25–34.
https://doi.org/10.4149/gpb_2015033
36. Byun S., Shin S. H., Park J., Lim S., Lee E., Lee C., Sung D., Farrand L., Lee S. R., Kim K. H., Dong Z., Lee S. W., Lee K. W. 2016. Sulforaphane suppresses growth of colon cancer-derived tumors via induction of glutathione depletion and microtubule depolymerization. — *Mol. Nutr. Food Res.* 60(5): 1068–1078.
<https://doi.org/10.1002/mnfr.201501011>
37. Mordecai J., Ullah S., Ahmad I. 2023. Sulforaphane and its protective role in prostate cancer: a mechanistic approach. — *Int. J. Mol. Sci.* 24(8): 6979.
<https://doi.org/10.3390/ijms24086979>
38. Kuran D., Pogorzelska A., Wiktorska K. 2020. Breast cancer prevention - Is there a future for sulforaphane and its analogs? — *Nutrients.* 12(6): 1559.
<https://doi.org/10.3390/nu12061559>
39. Mokhtari R. B., Qorri B., Baluch N., Sparaneo A., Fabrizio F. P., Muscarella L. A., Tyker A., Kumar S., Cheng H. L. M., Szweczek M. R., Das B., Yeger H. 2021. Next-generation multimodality of nutrigenomic cancer therapy: sulforaphane in combination with acetazolamide actively target bronchial carcinoid cancer in disabling the PI3K/Akt/MTOR survival pathway and inducing apoptosis. — *Oncotarget.* 12: 1470–1489.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.28011>
40. Castro N. P., Rangel M. C., Merchant A. S., MacKinnon G., Cuttitta F., Salomon D. S., Kim Y. S. 2019. Sulforaphane suppresses the growth of triple-negative breast cancer stem-like cells in vitro and in vivo. — *Cancer Prev. Res.* 12(3): 147–158.
<https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-18-0241>
41. Royston K. J., Paul B., Nozell S., Rajbhandari R., Tollefsbol T. O. 2018. Withaferin A and Sulforaphane regulate breast cancer cell cycle progression through epigenetic mechanisms. — *Exp. Cell Res.* 368(1): 67–74.
<https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.04.015>
42. Pore S. K., Hahm E.-R., Kim S.-H., Singh K. B., Nyiranshuti L., Latoche J. D., Anderson C. J., Adamik J., Galson D. L., Weiss K. R., Watters R. J., Boeun Lee B., Kumta P. N., Singh S. V. 2020. A novel sulforaphane-regulated gene network in suppression of breast cancer-induced osteolytic bone resorption. — *Mol. Cancer Ther.* 19(2): 420–431.
<https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-19-0611>
43. Hu R., Xu C., Shen G., Jain M. R., Khor T. O., Gopalkrishnan A., Lin W., Bandaru Reddy B., Chan J. Y., Tony Kong A. N. T. 2006. Gene expression profiles induced by cancer chemopreventive isothiocyanate sulforaphane in the liver of C57BL/6J mice and C57BL/6J/Nrf2 (-/-) mice. — *Cancer Lett.* 243(2): 170–192.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.11.050>
44. Yan L., Yan Y. 2023. Therapeutic potential of sulforaphane in liver diseases: a review. — *Front Pharmacol.* 14: 1256029.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1256029>

45. Park S. Y., Kim G. Y., Bae S. J., Yoo Y. H., Choi Y. H. 2007. Induction of apoptosis by isothiocyanate sulforaphane in human cervical carcinoma HeLa and hepatocarcinoma HepG2 cells through activation of caspase-3. — *Oncol. Rep.* 18(1): 181–187.
<https://doi.org/10.3892/or.18.1.181>
46. Jeon Y. K., Yoo D. R., Jang Y. H., Jang S. Y., Nam M. J. 2011. Sulforaphane induces apoptosis in human hepatic cancer cells through inhibition of 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase4, mediated by hypoxia inducible factor-1-dependent pathway. — *Biochim. Biophys. Acta.* 1814(10): 1340–1348.
<https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2011.05.015>
47. Liu P., Atkinson S. J., Akbareian S. E., Zhou Z., Munsterberg A., Robinson S. D., Bao Y. 2017. Sulforaphane exerts anti-angiogenesis effects against hepatocellular carcinoma through inhibition of STAT3/HIF-1 α /VEGF signaling. — *Sci. Rep.* 7: 12651.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-12855-w>
48. Wu J., Han J., Hou B., Deng C., Wu H., Shen L. 2016. Sulforaphane inhibits TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells via the reactive oxygen species-dependent pathway. — *Oncol. Rep.* 35(5): 2977–2983.
<https://doi.org/10.3892/or.2016.4638>
49. Moon D. O., Kang S. H., Kim K. C., Kim M. O., Choi Y. H., Kim G. Y. 2010. Sulforaphane decreases viability and telomerase activity in hepatocellular carcinoma Hep3B cells through the reactive oxygen species-dependent pathway. — *Cancer Lett.* 295(2): 260–266.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.03.009>
50. Liu P., Wang W., Zhou Z., Smith A. J. O., Bowater R. P., Wormstone I. M., Chen Y., Bao Y. 2018. Chemopreventive activities of sulforaphane and its metabolites in human hepatoma HepG2 cells. — *Nutrients.* 10(5): 585.
<https://doi.org/10.3390/nu10050585>
51. Yagishita Y., Fahey J. W., Dinkova-Kostova A. T., Kensler T. W. 2019. Broccoli or sulforaphane: is it the source or dose that matters? — *Molecules.* 24(19): 3593.
<https://doi.org/10.3390/molecules24193593>
52. Xie C., Zhu J., Jiang Y., Chen J., Wang X., Geng S., Wu J., Zhong C., Li X., Meng Z. 2019. Sulforaphane inhibits the acquisition of tobacco smoke-induced lung cancer stem cell-like properties via the IL-6/ Δ Np63 α /Notch axis. — *Theranostics.* 9(16): 4827–4840.
<https://doi.org/10.7150/thno.33812>
53. Geng Y., Zhou Y., Wu S., Hu Y., Lin K., Wang Y., Zheng Z., Wu W. 2017. Sulforaphane induced apoptosis via promotion of mitochondrial fusion and ERK1/2-mediated 26S proteasome degradation of novel pro-survival Bim and upregulation of Bax in human non-small cell lung cancer cells. — *J. Cancer.* 8: 2456–2470.
<https://doi.org/10.7150/jca.19383>
54. Wang T. H., Chen C. C., Huang K. Y., Shih Y. M., Chen C. Y. 2019. High levels of EGFR prevent sulforaphane-induced reactive oxygen species-mediated apoptosis in non-small-cell lung cancer cells. — *Phytomedicine.* 64: 152926.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152926>
55. Gao L., Cheng D., Yang J., Wu R., Li W., Kong A. N. 2018. Sulforaphane epigenetically demethylates the CpG sites of the miR-9-3 promoter and reactivates miR-9-3 expression in human lung cancer A549 cells. — *J. Nutr. Biochem.* 56: 109–115.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.01.015>
56. Mastuo T., Miyata Y., Yuno T., Mukae Y., Otsubo A., Mitsunari K., Ohba K., Sakai H. 2020. Molecular mechanisms of the anti-cancer effects of isothiocyanates from cruciferous vegetables in bladder cancer. — *Molecules.* 25(3): 575.
<https://doi.org/10.3390/molecules25030575>
57. Xia Y., Kang T. W., Jung Y. D., Zhang C., Lian S. 2019. Sulforaphane inhibits nonmuscle invasive bladder cancer cells proliferation through suppression of HIF-1 α -mediated glycolysis in hypoxia. — *J. Agric. Food Chem.* 67(28): 7844–7854.
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b03027>
58. Abbaoui B., Riedl K. M., Ralston R. A., Thomas-Ahner J. M., Schwartz S. J., Clinton S. K., Mortazavi A. 2012. Inhibition of bladder cancer by broccoli isothiocyanates sulforaphane and erucin: Characterization, metabolism, and interconversion. — *Mol. Nutr. Food Res.* 56(11): 1675–1687.

<https://doi.org/10.1002/mnfr.201200276>

59. Abbaoui B., Telu K. H., Lucas C. R., Thomas-Ahner J. M., Schwartz S. J., Clinton S. K., Freitas M. A., Mortazavi A. 2017. The impact of cruciferous vegetable isothiocyanates on histone acetylation and histone phosphorylation in bladder cancer. — *J. Proteom.* 156: 94–103.
<https://doi.org/10.1016/j.jprot.2017.01.013>
60. Wang F., Shan Y. 2012. Sulforaphane retards the growth of UM-UC-3 xenographs, induces apoptosis, and reduces survivin in athymic mice. — *Nutr. Res.* 32(5): 374–380.
<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.03.014>
61. Michaud D. S., Spiegelman D., Clinton S. K., Rimm E. B., Willett W. C., Giovannucci E. L. 1999. Fruit and vegetable intake and incidence of bladder cancer in a male prospective cohort. — *J. Natl. Cancer Inst.* 91(7): 605–613.
<https://doi.org/10.1093/jnci/91.7.605>
62. Tang L., Zirpoli G. R., Guru K., Moysich K. B., Zhang Y., Ambrosone C. B., McCann S. E. 2010. Intake of cruciferous vegetables modifies bladder cancer survival. — *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 19(7): 1806–1811.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0008>
63. Al-Zalabani A. H., Stewart K. F., Wesselius A., Schols A. M., Zeegers M. P. 2016. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. — *Eur. J. Epidemiol.* 31(9): 811–851.
<https://doi.org/10.1007/s10654-016-0138-6>
64. Cheng Y. M., Tsai C. C., Hsu Y. C. 2016. Sulforaphane, a dietary isothiocyanate, induces G(2)/M arrest in cervical cancer cells through CyclinB1 downregulation and GADD45 β /CDC2 association. — *Int. J. Mol. Sci.* 17(9): 1530.
<https://doi.org/10.3390/ijms17091530>
65. Ali Khan M., KedhariSundaram M., Hamza A., Quraishi U., Gunasekera D., Ramesh L., Goala P., Al Alami U., Ansari M. Z., Rizvi T. A., et al. 2015. Sulforaphane reverses the expression of various tumor suppressor genes by targeting DNMT3B and HDAC1 in human cervical cancer cells. — *Evidence-Based Complement. Altern. Med.* 2015: 412149.
<https://doi.org/10.1155/2015/412149>
66. Sharma C., Sadrieh L., Priyani A., Ahmed M., Hassan A. H., Hussain A. J. C. E. 2011. Anti-carcinogenic effects of sulforaphane in association with its apoptosis-inducing and anti-inflammatory properties in human cervical cancer cells. — *Cancer Epidemiol.* 35: 272–278.
<https://doi.org/10.1016/j.canep.2010.09.008>
67. Zhang Z., Garzotto M., Davis E. W., 2nd, Mori M., Stoller W. A., Farris P. E., Wong C. P., Beaver L. M., Thomas G. V., Williams D. E., et al. 2020. Sulforaphane bioavailability and chemopreventive activity in men presenting for biopsy of the prostate gland: a randomized controlled trial. — *Nutr. Cancer.* 72: 74–87.
<https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1619783>
68. Traka M. H., Melchini A., Coode-Bate J., Al Kadhi O., Saha S., Defernez M., Troncoso-Rey P., Kibblewhite H., O'Neill C. M., Bernuzzi F., et al. 2019. Transcriptional changes in prostate of men on active surveillance after a 12-mo glucoraphanin-rich broccoli intervention-results from the effect of sulforaphane on prostate CAncer PrEvention (ESCAPE) randomized controlled trial. — *Am. J. Clin. Nutr.* 109: 1133–1144.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz012>
69. Livingstone T. L., Saha S., Bernuzzi F., Savva G. M., Troncoso-Rey P., Traka M. H., Mills R. D., Ball R. Y., Mithen R. F. 2022. Accumulation of sulforaphane and alliin in human prostate tissue. — *Nutrients.* 14: 3263.
<https://doi.org/10.3390/nu14163263>
70. Wang H., Wang F., Wu S., Liu Z., Li T., Mao L., Zhang J., Li C., Liu C., Yang Y. 2018. Traditional herbal medicine-derived sulforaphane promotes mitophagic cell death in lymphoma cells through CRM1-mediated p62/SQSTM1 accumulation and AMPK activation. — *Chem. Biol. Interact.* 281: 11–23.
71. Biswas R., Mondal A., Chatterjee S., Ahn J.C. 2016. Evaluation of synergistic effects of sulforaphane with photodynamic therapy in human cervical cancer cell line. — *Lasers Med. Sci.* 31(8): 1675–1682.

72. Fahey J. W., Wade K. L., Stephenson K. K., Panjwani A. A., Liu H., Cornblatt G., Cornblatt B. S., Ownby S. L., Fuchs E., Holtzclaw W.D., Cheskin L. J. 2019. Bioavailability of sulforaphane following ingestion of glucoraphanin-rich broccoli sprout and seed extracts with active myrosinase: A pilot study of the effects of proton pump inhibitor administration. — *Nutrients*. 11(7): 1489.
73. Baenas N., Suarez-Martinez C., Garcia-Viguera C., Moreno D. A. 2017. Bioavailability and new biomarkers of cruciferous sprouts consumption. — *Food Res. Int.* 100(Pt 1): 497–503.
74. Soni K., Rizwanullah M., Kohli K. 2018. Development and optimization of sulforaphane-loaded nanostructured lipid carriers by the Box-Behnken design for improved oral efficacy against cancer: *In vitro*, *ex vivo* and *in vivo* assessments. — *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 46(Supp1): 15–31.
75. Yang M., Wang H., Zhou M., Liu W., Kuang P., Liang H., Yuan Q. 2016. The natural compound sulforaphane, as a novel anticancer reagent, targeting PI3K-AKT signaling pathway in lung cancer. — *Oncotarget*. 7(47): 76656–76666.
76. Socata K., Nieoczym D., Kowalczyk-Vasilev E., Wyska E., Wlaz P. 2017. Increased seizure susceptibility and other toxicity symptoms following acute sulforaphane treatment in mice. — *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 326: 43–53.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.04.010>
77. Kaiser A. E., Baniyadi M., Giansiracusa D., Giansiracusa M., Garcia M., Fryda Z., Wong T. L., Bishayee A. 2021. Sulforaphane: a broccoli bioactive phytochemical with cancer preventive potential. — *Cancers*. 13: 4796.
<https://doi.org/10.3390/cancers13194796>
78. Singh K. B., Hahm E. R., Alumkal J. J., Foley L. M., Hitchens T. K., Shiva S. S., Parikh R. A., Jacobs B. L., Singh S. V. 2019. Reversal of the Warburg phenomenon in chemoprevention of prostate cancer by sulforaphane. — *Carcinogenesis*. 40: 1545–1556.
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgz155>