

# Химиопрофилактические свойства 3,3'-дииндолилметана: от экспериментального до клинического применения

А.В. Власов<sup>1</sup>, О.В. Якушевская<sup>✉2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

В основе идеи канцеропрофилактического направления в медицине лежит коррекция инициальных эпигенетических нарушений в клетке, т.е. реализация реверсии патологического генома. Накоплены убедительные данные, подтверждающие потенциальную противоопухолевую активность соединений, полученных из овошей семейства крестоцветных рода *Brassicaceae*. Индол-3-карбинол и 3,3'-дииндолилметан (DIM) исследовали на предмет их использования в качестве химиопрофилактических средств. DIM образуется в кислой среде желудка в результате димеризации мономеров индол-3-карбинола. В настоящее время невозможно выделить специфический вектор влияния DIM на молекулярном уровне. В обзоре суммированы плейотропные эффекты DIM, направленные на коррекцию обратимых эпигенетических изменений в опухолевых клетках. Сделан акцент на наиболее важные клеточные и молекулярные события, которые эффективно модулируются DIM. Основной профиль компетенций DIM касается управления передачей внутриклеточных сигналов и коррекции начальных молекулярно-генетических изменений на уровне ключевых участников сигнальных путей (NF-κB/Wnt/Akt/mTOR), приводящих к развитию онкологического заболевания. Способность DIM дифференцированно модулировать апоптоз опухолевых клеток наблюдали в доклинических исследованиях. Сформулировано предположение о том, что с помощью DIM возможно увеличить эффективность химиотерапевтических соединений с разными молекулярными мишенями, т.е. повысить химиосенсибилизацию. DIM перешел в фазу III клинических испытаний, предварительные результаты которых подтверждают его перспективность как в качестве самостоятельной терапии, так и в сочетании с другими компонентами противоопухолевого лечения. Установление диапазона эпигенетического контроля DIM молекулярных и генетических изменений при различных онкологических заболеваниях позволит оптимизировать подходы терапевтической эпигенетики.

**Ключевые слова:** 3,3'-дииндолилметан, индол-3-карбинол, крестоцветные рода *Brassicaceae*, химиопрофилактика, канцерогенез, эпигенетические изменения

**Для цитирования:** Власов А.В., Якушевская О.В. Химиопрофилактические свойства 3,3'-дииндолилметана: от экспериментального до клинического применения. Гинекология. 2024;26(3):270–274. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202953

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

## Chemopreventive properties of 3,3'-diindolylmethane: From experimental to clinical studies. A review

Andrei V. Vlasov<sup>1</sup>, Oksana V. Yakushevskaya<sup>✉2</sup>

<sup>1</sup>Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

## Abstract

The basis for the prevention of cancer is the correction of initial epigenetic disorders in the cell, i.e. implementation of pathological genome reversion. Convincing evidence has accumulated to support the potential antitumor activity of compounds derived from cruciferous vegetables of the genus *Brassicaceae*. Indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane (DIM) have been investigated for their use as chemopreventive agents. DIM is formed in the acidic environment of the stomach as a result of dimerization of indole-3-carbinol monomers. Currently, it is impossible to identify a specific vector of influence of DIM at the molecular level. In this review, we summarize the pleiotropic effects of DIM aimed at correcting reversible epigenetic changes in tumor cells. Emphasis will be placed on the major cellular and molecular events that are effectively modulated by DIM. The main profile of DIM competencies concerns the management of intracellular signal transmission and correction of initial molecular genetic changes at the level of key participants in signaling pathways (NF-κB/Wnt/Akt/mTOR) leading to the development of cancer. The ability of DIM to differentially modulate tumor cell apoptosis has been observed in preclinical studies. It has been suggested that using DIM it is possible to increase the effectiveness of chemotherapeutic compounds with different molecular targets, thereby increasing chemosensitization. DIM has entered phase III clinical trials, with preliminary results confirming its promise both as a stand-alone drug and in combination with other components of anticancer therapy. Establishing the range of epigenetic control of DIM molecular and genetic changes in various cancers will allow optimization of therapeutic epigenetics approaches.

**Keywords:** 3,3'-diindolylmethane, indole-3-carbinol, *Brassicaceae*, chemoprevention, carcinogenesis, epigenetic changes

**For citation:** Vlasov AV, Yakushevskaya OV. Chemopreventive properties of 3,3'-diindolylmethane: From experimental to clinical studies. A review. Gynecology. 2024;26(3):270–274. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202953

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Якушевская Оксана Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии, акушер-гинеколог, онкогинеколог ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: aluckyone777@gmail.com

Власов Андрей Владимирович – клинический фармаколог каф. биотехнологий ФГАОУ ВО РУДН

<sup>✉</sup>Oksana V. Yakushevskaya – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: aluckyone777@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7430-1207

Andrei V. Vlasov – clinical pharmacologist, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. ORCID: 0009-0007-4311-2888

## Введение

Эпигенетика как наука изучает изменения экспрессии генов в результате обратимого ремоделирования хроматина. Эпигенетические перестройки являются предиктором нарушения жизнедеятельности клеток (пролиферации, дифференцировки, регуляции клеточного цикла – КЦ, апоптоза, внутриклеточных сигнальных путей – СП, т.п.) и, соответственно, определяют готовность тканей к опухолевому росту. К одним из самых распространенных эпигенетических изменений можно отнести метилирование ДНК и модификацию гистонов, имеющих важные последствия для нашего генома [1–4].

Последние научные достижения в онкологии не только касаются оптимизации противоопухолевого лечения, но и открывают новые возможности эффективной профилактики и ранней диагностики онкологических заболеваний (ОЗ). В основе канцеропревенции лежит реверсия инициальных молекулярно-биологических перестроек на клеточном уровне. Терапевтическая эпигенетика развивается быстрыми темпами и носит перспективный характер благодаря обратимости модификации ДНК за счет коррекции активности ДНК-метилтрансфераз и ферментов ядерных белков (гистонов) [5].

В связи с отсутствием четко установленной специфики эпигенетического влияния химиопрофилактических соединений возникают трудности определения причинно-следственного спектра изменений компонентов внутриклеточных СП. По мнению экспертов, с целью реализации и таргетного эпигенетического контроля экспрессии генов основное направление до/клинических исследований должно быть ориентировано на детекцию профиля метилирования генов, на основании чего будут разработаны схемы оптимальной эпигенетической терапии, которые в дальнейшем позволят прицельно нивелировать перестройки в нецелевых СП [6].

Широкое признание в профилактике ОЗ получили биологически активные вещества, обнаруженные в овощах семейства крестоцветных рода *Brassicaceae*, к которому относятся брокколи, кольраби, цветная, белокочанная и брюссельская капуста, рукола, шпинат, редька. Установлено, что в них содержится фитохимический предшественник – глюкозинолат, который подвергается гидролизу растительным ферментом мирозиназой, образуя биоактивное соединение, известное как индол-3-карбинол (I3C). I3C химически не стабилен в водной и кислой среде желудка и быстро превращается в многочисленные продукты конденсации. Основным продуктом конденсации I3C *in vivo* является 3,3'-дииндолилметан (DIM), который оказывает отчетливое плейотропное воздействие на опухолевые клетки (ОК), приводя к инактивации передачи сигналов выживания и одновременной активации нескольких путей их апоптоза [7].

В работах G. Reed и соавт. (2006, 2008 г.) показано, что DIM является единственным метаболитом, производным I3C, который обнаруживают в плазме женщин, принимающих пищевые добавки с I3C. По мнению исследователей, DIM опосредует биологические эффекты глюкозинолатов, содержащихся в крестоцветных овощах [8, 9]. К настоящему моменту идентифицирован ряд биологически активных молекулярных мишеней для DIM, которые можно считать компонентами эпигенетических нарушений [7].

## Механизмы противоопухолевой активности DIM

Текущие клинические испытания DIM в основном сосредоточены на изучении его антипролиферативной и противовоспалительной активности при злокачественных забо-

леваниях полости рта, простаты, молочной железы (МЖ), шейки матки, толстого кишечника, поджелудочной железы, печени и желудка. Специфика влияния DIM опосредована блокадой множества СП, ограничением миграции/инвазии ОК, стимуляцией их апоптоза [7, 10].

Эстрогены фигурируют в контексте гормонального канцерогенеза таких ОЗ, как рак МЖ (РМЖ), шейки матки и эндометрия. Новые доклинические данные подтверждают снижение уровня потенциально онкогенных метаболитов эстрогенов в моче женщин, включавших в рацион питания высокое содержание крестоцветных овощей [8, 11].

В исследованиях показано, что DIM осуществляет свое влияние на активность половых стероидов посредством дифференцированного изменения каталитической активности различных изоформ фермента CYP (ферментов цитохрома P450) [7]. В работе D. Parkin и соавт. (2008 г.) на модели животных показано, что DIM блокировал активацию ферментов CYP, переводящих эстрогены в метаболиты, которые способствуют образованию ДНК-аддуктов, изменяющих закономерное течение процессов транскрипции ДНК. Соответственно, обеспечивается механизм канцеропревенции в эстроген-чувствительных тканях [12].

O. Vivar и соавт. (2010 г.) проанализировали, обладает ли DIM селективностью в отношении транскрипции генов, отвечающих за активацию эстрогеновых рецепторов (ER). В работе DIM стимулировал ответ ER- $\beta$  (преимущественно антипролиферативную активность) при взаимодействии с эстрогенами. Со стороны ER- $\alpha$  (преимущественно пролиферативной активности) аналогичной реакции не отмечено. При этом DIM не взаимодействовал непосредственно с ER- $\beta$ , что подтверждало активацию генов по лиганд-независимому механизму. DIM усиливал связь ER- $\beta$  с регуляторными элементами и рекрутировал коактиватор стероидных рецепторов-2, что приводило к усилению экспрессии генов-мишеней ER. Следовательно, DIM представляет собой новый класс селективных соединений, поскольку он, не образуя связь с ER- $\beta$ , избирательно стимулирует коактиваторы их генов [13].

На культуре клеток трижды негативного РМЖ DIM вызывал такие морфологические изменения, как фрагментация ядра, потеря целостности его мембраны, снижение активности каспаз, модуляция про/антиапоптотических белков с последующим аноиксисом. DIM ингибировал матриксные металлопротеиназы 2 и 9, что приводило к нарушению миграции клеток и остановке метастазирования. В присутствии DIM снижалась экспрессия ферментов внутриклеточного СП Ras/PI3K/Akt/mTOR, а также рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и pEGFR с нарушением выживаемости ОК [14].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании C. Thomson и соавт. (2017 г.) проанализировали эффективность и безопасность комбинированного применения DIM с тамоксифеном. Женщинам, принимающим тамоксифен (n=98) по поводу РМЖ, случайным образом назначали DIM по 300 мг/сут в течение 12 мес (51 плацебо, 47 DIM). Первичной конечной точкой исследования стало изменение соотношения 2/16 $\alpha$ -гидроксиэстрогена (2/16 $\alpha$ -ONE1) в моче. В работе сопоставлены изменения уровня 4-гидроксиэстрогена (4-ONE1), сывороточных эстрогенов, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), с плотностью МЖ и метаболитами тамоксифена. DIM увеличивал соотношение 2/16 $\alpha$ -ONE1 (+3,2 [0,8; 8,4]) по сравнению с плацебо (-0,7 [-1,7; 0,8];  $p < 0,001$ ). При приеме DIM ГСПГ в сыворотке также повышался (+25 $\pm$ 22 и +1,1 $\pm$ 19 нмоль/л соответственно). Изменений плотности

МЖ при проведении маммографии или магнитно-резонансной томографии не наблюдали. Содержание метаболитов тамоксифена в плазме (эндоксифена, 4-ОН-тамоксифена и N-десметилтамоксифена) было снижено у женщин, получавших DIM ( $p < 0,001$ ). Сообщали о минимальных нежелательных явлениях, которые статистически не различались по группам исследования. Сформулирован вывод о том, что у пациенток, принимавших тамоксифен, ежедневный прием DIM способствовал благоприятным изменениям в метаболизме эстрогенов и циркулирующих уровнях ГСПГ. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, как влияет снижение метаболитов тамоксифена (эндоксифена) на его клиническую пользу [15].

В исследовании С. Hwang и соавт. (2016 г.) помимо влияния на пролиферацию и апоптоз DIM действовал как антиандроген в клеточных линиях рака простаты. Мужчинам с локализованной формой рака простаты назначали DIM в дозе 225 мг перорально 2 раза в день на протяжении 14 дней. Уровни DIM и активность андрогеновых рецепторов (AR) оценивали сразу после простатэктомии. Из 28 пациентов, подлежащих оценке, у 26 (93%) DIM обнаружен в предстательной железе и плазме крови. Плотность AR в предстательной железе оценивали с помощью иммуногистохимии. После короткого курса терапии DIM у 96% пациентов экспрессия AR в ядрах клеток простаты не подтверждена (при сравнении с исходными биоптатами до лечения DIM). Снижение уровней простатического специфического антигена наблюдали у большинства (71%) мужчин. Следовательно, лечение DIM привело к достоверным антиандрогенным биологическим эффектам при хорошей переносимости используемых доз [16].

Гистоны – это белки, упакованные в нуклеосому. Нуклеосомы защищают ДНК от повреждающих факторов и отражают на себе множество эпигенетических сигналов. Помимо метилирования ДНК важным эпигенетическим механизмом является модификация гистонов (метилование лизина, аргинина, аргинин-цитрулина, ацетилирование лизина и фосфорилирование серина/треонина/тирозина), которая ассоциирована с патологическими изменениями в транскрипции ДНК и осуществляется за счет ферментов – гистондеацетилазы (HDAC) и гистон-ацетилтрансферазы (HAT) [17].

В работе Y. Li (2010 г.) показано, что DIM может избирательно вызывать протеасомно-опосредованную деградацию деацетилаз ядерных белков (гистонов) класса I (HDAC1, HDAC2, HDAC3 и HDAC8), не затрагивая белки HDAC класса II. DIM вызывал снижение уровня HDAC класса I в ОК толстой кишки человека *in vitro* и *in vivo* в опухолевых ксенотрансплантатах. Истощение HDAC ослабляет транскрипцию ингибиторов циклинзависимых киназ p21WAF1 и p27KIP2, вызывая остановку КЦ в фазе G2. Кроме того, истощение HDAC было связано с индукцией повреждения ДНК только в ОК, которое запускало апоптоз. Результаты исследования показали, что влияние DIM преимущественно направлено на деградацию ядерных белков HDAC класса I [18].

В другом исследовании продемонстрирована опосредованная DIM-дифференцированная остановка КЦ (только в ОК) путем активации экспрессии циклинов (A, B, D, E), циклинзависимых киназ (CDK-1, 2, 4, 6) и их ингибиторов CDK (CDKI) [7]. При плоскоклеточном раке пищевода и желудка достоверно снижался уровень CDK-4 и циклина D1, в то же время в присутствии DIM повышались уровни ингибитора циклинзависимой киназы p21, что приводило к остановке КЦ G1-фазы [19].

Антиангиогенное действие DIM осуществляется за счет ингибирования активности фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и передачи сигналов Ras, индуцированной VEGF [7]. Суммарно естественные мишени DIM включают различные компоненты внутриклеточных СП (NF-κB, RANKL, P13K/Akt, PUMA, Wnt, MTA2, EZH2, Ahr, PTEN, Notch-1, IRAK1, p27, p57, Cdc25A, EGFR, ZEB-1, FoxM1, Sox4). Все приведенные мишени ингибируются DIM, в то время как E-кадгерин и матричные РНК-супрессоры опухолей активируются в его присутствии. DIM подавляет активатор плазминогена урокиназного типа (uPA)-uPAR с последующим снижением уровней VEGF/матричных металлопротеиназ-9 и остановкой клеточной миграции [20].

В настоящее время активно изучается модель канцерогенеза, основанная на концепции опухолевых стволовых клеток (ОСК), согласно которой большинство опухолей минорной субпопуляции происходит из недифференцированных туморогенных клеток, обладающих свойствами стволовых. ОСК характеризуются высоким уровнем туморогенности, метастазизирующей активностью, химиорезистентности и способны к самообновлению и дальнейшей дифференцировке в обычные нетуморогенные ОК, составляющие основную массу опухоли. В работе отечественных ученых проведена попытка идентификации новых нетоксичных соединений, избирательно действующих на ОСК. При обработке культур ОК DIM (немелкоклеточного рака легкого, меланомы, рака головы и шеи, эндометрия, толстой кишки) верифицирован селективный мощный ингибирующий эффект на ОСК, культивируемых в бессывороточной среде в виде опухолевых сфероидов. Кроме того, снижалась химиорезистентность ОСК к традиционным цитотоксическим препаратам. Инициальное культивирование опухолевых сфероидов с DIM (перед имплантацией сингенным мышам) снижало процент развития первичных опухолевых очагов и повышало выживаемость животных по сравнению с контролем [21].

Опубликованные исследования прогнитоопухоловой активности DIM касаются оценки простых 2D-скринингов пролиферации, инвазии и клеточной цитотоксичности. Однако из-за их недостаточной репрезентативности и низкой корреляции с исследованиями *in vivo* 3D-клеточные модели стали более актуальными. Корейские ученые для оптимальной имитации нативного микроокружения опухоли предлагают использовать 3D-культуры, которые включают материалы внеклеточного матрикса, гидрогели, каркасы из микроволокон, тканевую инженерию и совместные культуры [22].

### Токсичность, побочные эффекты и безопасность

Большинство исследований, в которых оценивали токсичность, побочные эффекты и безопасность DIM, проводили в основном на модели животных. Авторы одного из них не обнаружили различий в химическом составе сыворотки животных или гистологических изменениях в печени, почках или костях [23].

В клинических испытаниях проводили анализ безопасности, переносимости и фармакокинетики различных доз (50, 100, 150, 200 и 300 мг) DIM. Использование DIM в дозе 200 мг и менее характеризовалось хорошей переносимостью. При приеме дозы 300 мг пациенты отмечали редкие приступы тошноты, головной боли и рвоты [9]. Данные, представленные в упомянутых статьях, позволяют предположить, что пероральный прием DIM безопасен и не токсичен, однако необходимы дополнительные исследования для получения более достоверных данных.

Пищевые добавки, содержащие DIM, подлежат проверке и контролю в соответствии с российскими федеральными законами о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах. В данный момент DIM пока не внесен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в список общепризнанных безопасных веществ [24]. Однако Европейская комиссия по безопасности пищевых продуктов включила DIM в свой каталог новых продуктов питания [25].

### Заключение

В настоящее время в рамках канцеропревенции интенсивно разрабатываются диагностические маркеры предрасположенности тканей к опухолевому росту. Параллельно ведется поиск субстанций, потенциально пригодных для осуществления контроля инициальных эпигенетических нарушений. Учет мультитаргетного характера вектора влияния химиопрофилактических соединений позволит оптимизировать подходы эпигенетической терапии.

DIM можно отнести к основному активному индолу овоидной группы крестоцветных, противоопухолевая активность которого подтверждена в основном на модели культуры ОК (при злокачественных заболеваниях полости рта, простаты, МЖ, шейки матки, толстого кишечника, поджелудочной железы, печени и желудка) и на модели животных. В данный момент ожидается публикация результатов клинического исследования фазы III по изучению активности и безопасности DIM. Вектор влияния DIM касается коррекции внутриклеточных СП, соответственно, деления, апоптоза, процессов выживания клеток. Представлены результаты работ по изучению моделирующего влияния DIM на окислительный стресс, метаболизм половых стероидов, процессы клеточной миграции и метастазирования. ДНК-деметирующие свойства и ингибирование деацетилаз ядерных белков позволяют отнести DIM к перспективным соединениям, которые можно было бы применять для профилактики наиболее распространенных форм ОЗ [3].

Опыт использования DIM в качестве химиопрофилактического средства растет, однако существует необходимость в проведении клинических испытаний для формирования полноценной доказательной базы.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing of interest.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Литература/References

1. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Беженарь В.Ф., Цыпурдеева А.А. Химиопрофилактика как способ контроля эпигенетических изменений (аналитический обзор литературы). *Журнал акушерства и женских болезней*. 2014;63(4):74-9 [Kiselev VI, Ashrafyan LA, Bezhenar VF, Tsy-purddeeva AA. Chemoprevention as a way to control epigenetic changes (analytical review of the literature). *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2014;63(4):74-9 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD63474-79
2. Якушевская О.В., Юрова М.В. Модуляция эпигенетических изменений и химиопрофилактика: 3,3'-дииндолилметан. *Женское здоровье и репродукция*. 2023;6(61):35-47 [Yakushevskaya OV, Iurova MV. Modulation of epigenetic changes and chemoprophylaxis: 3,3'-diindolylmethane. *Women's Health and Reproduction*. 2023;6(61):35-47 (in Russian)]. DOI:10.31550/2712-85982023-6-4-ZhZiR
3. Reyes-Hernández OD, Figueroa-González G, Quintas-Granados LI, et al. 3,3'-Diindolylmethane and indole-3-carbinol: potential therapeutic molecules for cancer chemoprevention and treatment via regulating cellular signaling pathways. *Cancer Cell Int*. 2023;23(1):180. DOI:10.1186/s12935-023-03031-4
4. Sawan C, Hecceg Z. Histone modifications and cancer. *Adv Genet*. 2010;70:57-85. DOI:10.1016/B978-0-12-380866-0.60003-4
5. Gerhauser C. Cancer chemoprevention and nutriepigenetics: state of the art and future challenges. *Top Curr Chem*. 2013;329:73-132. DOI:10.1007/128\_2012\_360
6. Kelly TK, De Carvalho DD, Jones PA. Epigenetic modifications as therapeutic targets. *Nat Biotechnol*. 2010;28(10):1069-78. DOI:10.1038/nbt.1678
7. Banerjee S, Kong D, Wang Z, et al. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic. *Mutat Res*. 2011;728(1-2):47-66. DOI:10.1016/j.mrrev.2011.06.001
8. Reed GA, Arneson DW, Putnam WC, 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(12):2477-81. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-06-0396
9. Reed GA, Sunega JM, Sullivan DK, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of absorption-enhanced 3,3'-diindolylmethane in healthy subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(10):2619-24. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-08-0520
10. Heath EI, Heilbrun LK, Li J, et al. A phase I dose-escalation study of oral BR-DIM (BioResponse 3,3'-diindolylmethane) in castrate-resistant, non-metastatic prostate cancer. *Am J Transl Res*. 2010;2(4):402-11.
11. Dalessandri KM, Firestone GL, Fitch MD, et al. Pilot study: effect of 3,3'-diindolylmethane supplements on urinary hormone metabolites in postmenopausal women with a history of early-stage breast cancer. *Nutr Cancer*. 2004;50(2):161-7. DOI:10.1207/s15327914nc5002\_5
12. Parkin DR, Lu Y, Bliss RL, Malejka-Giganti D. Inhibitory effects of a dietary phytochemical 3,3'-diindolylmethane on the phenobarbital-induced hepatic CYP mRNA expression and CYP-catalyzed reactions in female rats. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(7):2451-8. DOI:10.1016/j.fct.2008.03.029
13. Vivar OI, Saunier EF, Leitman DC, et al. Selective activation of estrogen receptor-beta target genes by 3,3'-diindolylmethane. *Endocrinology*. 2010;151(4):1662-7. DOI:10.1210/en.2009-1028
14. Shilpa G, Lakshmi S, Jamsheena V, et al. Studies on the mode of action of synthetic diindolylmethane derivatives against triple negative breast cancer cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022;131(4):224-40. DOI:10.1111/bcpt.13767
15. Thomson CA, Chow HHS, Wertheim BC, et al. A randomized, placebo-controlled trial of diindolylmethane for breast cancer biomarker modulation in patients taking tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;165(1):97-107. DOI:10.1007/s10549-017-4292-7
16. Hwang C, Sethi S, Heilbrun LK, et al. Anti-androgenic activity of absorption-enhanced 3,3'-diindolylmethane in prostatectomy patients. *Am J Transl Res*. 2016;8(1):166-76.
17. Shanmugam MK, Arfuso F, Sng JC, et al. Epigenetic Effects of Curcumin in Cancer Prevention. In: *Epigenetics of Cancer Prevention*. Elsevier. 2019. DOI:10.1016/B978-0-12-812494-9.00005-6

18. Li Y, Li X, Guo B. Chemopreventive agent 3,3'-diindolylmethane selectively induces proteasomal degradation of class I histone deacetylases. *Cancer Res.* 2010;70(2):646-54. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-09-1924
19. Li XJ, Park ES, Park MH, Kim SM. 3,3'-Diindolylmethane suppresses the growth of gastric cancer cells via activation of the Hippo signaling pathway. *Oncol Rep.* 2013;30(5):2419-26. DOI:10.3892/or.2013.2717
20. Biersack B. 3,3'-Diindolylmethane and its derivatives: nature-inspired strategies tackling drug resistant tumors by regulation of signal transduction, transcription factors and microRNAs. *Cancer Drug Resist.* 2020;3(4):867-78. DOI:10.20517/cdr.2020.53
21. Киселев В.И., Алахов В.Ю., Семов А.Б., и др. 3,3'-дииндолилметан – селективный ингибитор активности опухолевых стволовых клеток. *Молекулярная медицина.* 2012;4 [Kiselev VI, Alakhov VIu, Semov AB., et al. 3,3'-diindolylmethane is a selective inhibitor of cancer stem cells activity. *Molekular Medicine.* 2012;4 (in Russian)].
22. Xu J, Qi G, Wang W, Sun XS. Advances in 3D peptide hydrogel models in cancer research. *NPJ Sci Food.* 2021;5(1):14. DOI:10.1038/s41538-021-00096-1
23. Elackattu AP, Feng L, Wang Z. A controlled safety study of diindolylmethane in the immature rat model. *Laryngoscope.* 2009;119(9):1803-8. DOI:10.1002/lary.20526
24. National Toxicology Program. Toxicology studies of indole-3-carbinol in F344/N rats and B6C3F1/N mice and toxicology and carcinogenesis studies of indole-3-carbinol in Harlan Sprague Dawley rats and B6C3F1/N mice (gavage studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 2017;(584). DOI:10.22427/NTP-TR-584
25. European Commission. EU Novel food catalogue. Available at: [https://webgate.ec.europa.eu/fip/novel\\_food\\_catalogue](https://webgate.ec.europa.eu/fip/novel_food_catalogue). Accessed: 16.07.2024.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.08.2024



OMNIDOCTOR.RU