



DOI: 10.31550/2712-8598-2023-6-4-ZhZiR

МОДУЛЯЦИЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ХИМИОПРОФИЛАКТИКА: 3,3'-ДИИНДОЛИЛМЕТАН

О.В. Якушевская¹✉, М.В. Юрова^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Резюме

Цель обзора: провести суммарную оценку потенциального химиопрофилактического эффекта производных глюкозинолатов (3,3'-дииндолилметана) на основании данных литературы из ресурсов PubMed и MEDLINE за последние 5 лет.

Основные положения. Несмотря на прогресс в реализации мультимодального подхода к профилактике и лечению онкологических заболеваний, в том числе имплементацию таргетной противоопухолевой терапии, эта группа нозологий остается ведущей причиной смертности во всем мире. При изучении канцерогенеза один из основных векторов внимания направлен на установление роли и коррекцию потенциально обратимых эпигенетических перестроек, которые характеризуются изменением активности генов на протяжении всего клеточного цикла. В статье рассматриваются фактический опыт и возможности использования природного «биоактивного фитохимического вещества» с многообещающим ингибирующим и терапевтическим потенциалом в отношении канцерогенеза — 3,3'-дииндолилметана.

Заключение. Большинство опубликованных исследований подтверждают мультитаргетное противоопухолевое, проапоптотическое, антиангиогенное, антиметастатическое или антиинвазивное влияние 3,3'-дииндолилметана в контексте профилактики и/или терапии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: 3,3'-дииндолилметан, канцерогенез, крестоцветные рода Brassicaceae, индол-3-карбинол, химиопрофилактика, эпигенетическая терапия.

Для цитирования

Якушевская О.В., Юрова М.В. Модуляция эпигенетических изменений и химиопрофилактика: 3,3'-дииндолилметан. *Женское здоровье и репродукция*. 2023. № 6 (61). DOI: 10.31550/2712-8598-2023-6-4-ZhZiR. URL: <https://journalgynecology.ru/statyi/modulyaciya-epigeneticheskikh-izmenenij-i-himioprofilaktika-3-3-diindolilmetan/> (дата обращения: дд.мм.гггг).

Авторы

Якушевская Оксана Владимировна ✉ — к. м. н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4037-8249. <https://orcid.org/0002-7430-1207>. E-mail: aluckyone777@gmail.com

Юрова Мария Владимировна — к. м. н., врач — акушер-гинеколог, научный сотрудник научно-поликлинического отделения, ассистент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-0179-7635>. eLIBRARY.RU SPIN: 7468-8000. E-mail: m_yurova@oparina4.ru

MODULATION OF EPIGENETIC CHANGES AND CHEMOPROPHYLAXIS: 3,3'-DIINDOLYLMETHANE

O.V. Yakushevskaya¹ ✉, M.V. Iurova^{1,2}

¹ National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia;

² Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, IPE, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To conduct a summary assessment of the potential chemopreventive effect of glucosinolate derivatives (3,3'-diindolylmethane) based on five years of literature data from PubMed and MEDLINE. **Key Points.** Despite progress in the implementation of a multimodal approach to the prevention and treatment of oncological diseases, including the implementation of targeted antitumor therapy, the latter remain the leading cause of death worldwide. In the study of carcinogenesis, one of the main vectors of attention is aimed at establishing the role and correction of potentially reversible epigenetic rearrangements, which are characterized by changes in gene activity throughout the cell cycle. This article reviews the actual experience and potential use of a natural "bioactive phytochemical" with promising inhibitory and therapeutic potential against carcinogenesis, 3,3'-diindolylmethane. **Conclusion.** Most published studies support multitargeted antitumor, proapoptotic, antiangiogenic, antimetastatic or antiinvasive effects of 3,3'-diindolylmethane.

Key words: 3,3'-diindolylmethane, carcinogenesis, brassicaceae, indole-3-carbinol, chemoprevention, epigenetic therapy.

Введение

Последние достижения в науке, диагностические и терапевтические разработки заметно облегчили течение онкологических заболеваний и осложнений, ассоциированных с противоопухолевым лечением. При изучении канцерогенеза один из основных векторов внимания направлен на установление роли и коррекцию потенциально обратимых эпигенетических перестроек, которые характеризуются изменением активности генов на протяжении всего клеточного цикла. К факторам инициации неопластического процесса можно отнести следующие клеточно-молекулярные механизмы: дискоординация пролиферации и дифференцировки клеток, нарушение репарации ДНК, изменение закономерностей клеточного цикла и внутриклеточных сигналов, нарушение равновесия про/воспалительных цитокинов и т.д. Таким образом, в основе концепции «готовности тканей» к опухолевому росту лежат эпигенетические изменения. Исходная идея канцеропротекции заключается в коррекции инициальных молекулярно-биологических нарушений, в связи с чем активно развивается и оптимизируется сфера терапевтической эпигенетики [1–4]. Химиопрофилактика относится к довольно новому направлению в медицине, целью которого является осуществление реверсии патологического эпигенома. Однако в связи с ее мультитаргетным характером влияния на отдельные звенья эпигенетических перестроек возникает необходимость четкого определения профилей эпигенетического контроля экспрессии

генов при различных типах онкологических заболеваний [1, 2].

Несмотря на прогресс в реализации мультимодального подхода к профилактике и лечению онкологических заболеваний, в том числе имплементацию таргетной противоопухолевой терапии, последние остаются ведущей причиной смертности во всем мире. Прирост показателя заболеваемости на 100 тыс. населения России за 10 лет — 12,1%, что в основном обусловлено неблагоприятным течением демографических процессов («старение» населения) в популяции. В соответствии с особенностями экологических, экономических и других факторов прогнозируется рост заболеваемости злокачественными новообразованиями во всем мире [5]. Отмеченная тенденция подчеркивает необходимость оптимизации стратегии профилактических мер в группах высокого риска онкологических заболеваний благодаря внедрению современных эффективных методов.

В настоящее время утвердилось четкое понимание того, что негативные последствия нашего пищевого поведения вносят определенный вклад в формирование различных онкологических рисков. Наиболее привлекательным считается увеличение употребления в пищу крестоцветных овощей семейства *Brassicaceae* (капуста белокочанная и краснокочанная, цветная капуста, брокколи, брюссельская капуста, капуста кольраби, листовая капуста (пекинская), руккола, шпинат, редька, репа, редис и др.) [6]. В эпидемиологических наблюдениях установлена обратная корреляция между употреблением крестоцветных овощей в пищу

со снижением риска развития рака легких, желудка, поджелудочной железы, кишечника, почек, мочевого пузыря [7]. Специалисты из Китая провели исследование, касающееся защитного противоопухолевого влияния крестоцветных овощей семейства *Brassicaceae*, которое было также подтверждено и в отношении органов репродуктивной системы: молочной железы, яичников и эндометрия у женщин и предстательной железы у мужчин. Регулярное ежедневное потребление крестоцветных в объеме не менее 100 г сопровождалось снижением риска развития рака молочной железы (РМЖ) в среднем на 15%, яичников — на 11%, эндометрия — на 21% [8–10].

Основными соединениями крестоцветных овощей семейства *Brassicaceae* являются глюкозинолаты. Нативные глюкозинолаты относят к неактивным соединениям, их ферментация в присутствии мирозиназы, источником которой является микробиота толстой кишки, приводит к синтезу промежуточных метаболитов. С медицинской точки зрения наиболее интересны индол-3-карбинол (I3C) и его производное соединение — 3,3'-дииндолилметан (DIM). В исследованиях по изучению фармакокинетики и фармакодинамики глюкозинолатов выявлено, что I3C химически неустойчив и в кислой среде желудка почти полностью превращается в DIM и другие соединения. Поэтому I3C является нестабильным предшественником DIM, функционирующим как «пролекарство» [11, 12]. На экспериментальных моделях установлено, что I3C конденсируется с образованием DIM в соотношении 2 : 1. На долю DIM как конечного продукта I3C приходится примерно 60%. Метаболиты DIM обнаруживаются как в сыворотке крови, так и в моче человека, но демонстрируют основной клиренс в течение 24 ч. Таким образом, фармакологическое действие на ткани-мишени осуществляется исключительно исходным соединением DIM. Данное соединение характеризуется опухолеспецифической эпигенетической и мульти-таргетной противоопухолевой активностью при благоприятном профиле безопасности [13, 14].

DIM и ферменты цитохрома P450

Метаболиты половых стероидов, особенно эстрогенов, играют ключевую роль в возникновении и прогрессировании злокачественных новообразований органов репродуктивной системы, в первую очередь РМЖ. Считается, что влияние DIM на активность эстрогена осуществляется путем изменения метаболизма фермента цитохрома P450 (CYP).

Многими исследованиями было продемонстрировано, что DIM дифференцировано ингибирует каталитическую активность ряда изоформ CYP, некоторые из которых ответственны за метаболизм эстрогенов [3]. Во время опыта с крысами DIM препятствовала активации ферментов CYP, переводящих эстрогены в метаболиты с высоким канцерогенным потенциалом [15, 16].

DIM-опосредованное ингибирование комплекса CYP, катализирующего 4-гидроксилирование (CYP3A1/2), приводит к увеличению способности печеночных микросом метаболизировать 17 β -эстра-

диол (E2) и эстрон (E1) до менее активных метаболитов (2,4-катехины, 6 α , 6 β , 16 α -гидрокси(ОН)-производные) [17]. Соответственно, обеспечивается важный механизм предотвращения онкогенного процесса в эстрогенчувствительных участках.

Изменения в метаболизме эстрогенов важны для подавления экспрессии вирусных онкогенов, особенно при инфицировании 16 и 18 типами вируса папилломы человека (ВПЧ), которые обнаруживаются примерно в 70% случаев в структуре ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований шейки матки [18].

DIM и клеточный цикл

Пролиферация опухолевых клеток контролируется циклинзависимой киназой (CDK). В ряде исследований показано, что в фазу клеточного цикла G1 под влиянием DIM активность CDK2 снижается за счет повышения экспрессии ингибитора CDK — p21Cip1/Waf1.

Остановка клеточного цикла также возможна вследствие модуляции экспрессии микроРНК, которая, в свою очередь, регулирует активность генов, контролирующих фазу G1/S. Цитостатическое влияние DIM было продемонстрировано на культуре клеток РМЖ, яичников, простаты, толстой кишки и щитовидной железы [19–26].

DIM и оксидативный стресс

Оксидативный стресс является ключевым триггером в инициации механизмов гибели и выживания клеток. DIM может индуцировать высвобождение активных форм кислорода (АФК) из митохондрий клеток РМЖ и простаты, клеток гепатомы, бластных клеток крови и первичных эндотелиальных клеток. Этот процесс инициирует каскад плейотропных эффектов, включающих активацию сигнализации контрольных точек повреждения ДНК, гиперполяризацию внутренней мембраны митохондрий, наряду со снижением уровня клеточного аденозинтрифосфата. Производство АФК оказывает ингибирующее влияние на пролиферацию опухолевых клеток [27].

В исследовании S. Lanza-Jacoby и соавт. было показано, что изменение образования АФК на фоне использования DIM лежит в основе повышения чувствительности клеток РМЖ к химиотерапевтическому агенту (доцетаксел), что приводит к снижению выживаемости трансформированных клеток и их апоптозу. На культуре клеток РМЖ комбинация доцетасела с DIM усиливала продукцию АФК на 46,5% и апоптоз более чем на 20% ($p \leq 0,01$) в сравнении с использованием только доцетасела [28]. Авторы подчеркивают, что DIM вызывает реакцию оксидативного стресса, основанную на специфичности типа клеток.

DIM и ингибирование деацетилирования гистонов

Экспрессия генов и синтез белков регулируются важнейшими механизмами: деацетилированием, ацетилированием гистонов в организме. Исследования доказали, что экспрессию белковых генов в злокачественных клетках можно

ингибировать с помощью обработки клеточной линии специфичным ингибитором. Например, показано, что DIM ингибирует гистон-деацетилазы, осуществляя при этом высокую специфическую противоопухолевую активность [3].

Бутират естественным образом вырабатывается в толстой кишке путем бактериальной ферментации пищевых волокон. Y. Li и соавт. установили, что бутират ингибирует рост опухоли и индуцирует апоптоз за счет ингибирования деацетилазы гистонов, — DIM усиливал индуцированный бутиратом апоптоз в клетках рака толстой кишки *in vitro* и *in vivo* [29].

DIM и ингибирование аутофагии

Аутофагия представляет собой эволюционно консервативное внутриклеточное событие, которое сопровождается изоляцией и разрушением цитозольных белков и поврежденных органелл внутри аутофагосом с целью поддержания клеточного энергетического гомеостаза в условиях ограниченности питательных веществ или стресса. Парадоксально, но в зависимости от обстоятельств процесс аутофагии может использоваться в качестве механизма выживания опухолевых клеток в условиях ограничения питательных веществ. В экспериментах *in vitro* при обработке DIM клеток РМЖ наблюдались нейтрализация и деградация белков, характеризующих аутофагию [30].

DIM и апоптоз

При использовании DIM очевидный избирательный эффект в виде индукции апоптоза раковых клеток сопровождается снижением активности антиапоптотического белка Bcl-2 и усилением проапоптотической экспрессии белка Bax.

На культуре раковых клеток шейки матки, молочной железы, простаты DIM усиливал стресс в эндоплазматическом ретикулуме (за счет изменения гомеостаза ионов Ca^{2+}) с последующим усилением апоптоза [31, 32].

Эпигенетические изменения, включая аберрантное метилирование ДНК, приводят к изменению экспрессии генов и играют важную роль в канцерогенезе. В исследовании С.Р. Wong и соавт. DIM индуцировал повторную экспрессию генов-супрессоров опухолей, «молчавших» в раковых клетках, посредством модуляции метилирования ДНК. Однако оставалось неясным влияние DIM на метилирование ДНК в геномном масштабе [33].

Индукция апоптоза при участии DIM была обнаружена в культуре клеток аденокарциномы толстой кишки, пищевода, карциномы молочной железы, включая высокоинвазивную и метастатическую клеточную линию РМЖ, меланомы, карциномы поджелудочной железы, гепатомы, папиллярной и фолликулярной карциномы щитовидной железы, легких, клеточных линий лейкемии человека [3]. При анализе митохондриальной функции в культуре клеток рака шейки матки человека противоопухолевый эффект DIM превосходил таковой ИЗС в 4 раза [34].

В настоящее время ведутся работы по модификации противоопухолевой активности DIM. G. Shilpa и соавт. изучали влияние 12 синтетических произ-

водных DIM на культуру клеток трижды негативного РМЖ и их цитотоксичность на модели эмбрионов рыбок *Danio*. Синтетические модификации исходной структуры многократно усиливали его активность. Результаты экспериментов показали, что обработка синтетическими производными DIM снижает экспрессию рецепторов эпидермального фактора роста, что, в свою очередь, дезактивирует белок Ras и сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR, который отвечает за индукцию апоптоза и апоптоза. В ходе исследования DIM-1 и DIM-4 были идентифицированы как потенциальные ведущие кандидаты в качестве химиотерапевтических средств. Результаты также подтверждают нетоксичную природу DIM-1 и DIM-4, поскольку процент смертности животных во всех экспериментах оказался нулевым [35].

DIM и ангиогенез

Митогенактивируемые протеинкиназы (МАРК) широко распространены в эукариотических организмах и передают сигналы от клеточной мембраны к ядру через каскад из 3 последовательно действующих киназ. Конечная МАРК в каскаде фосфорилирует различные факторы транскрипции, управляет активацией экспрессии специфических генов путем регуляции репертуара необходимых транскрипционных механизмов.

Важным терапевтическим свойством DIM является его способность нарушать передачу сигналов МАРК в эндотелиальных клетках сосудов. Это приводит к нарушению миграции и дифференцировки эндотелиальных клеток, влияя на ангиогенез, инвазию, метастазирование и эпигенетическое поведение опухолевых клеток [4, 36].

DIM и эпителиально-мезенхимальный переход

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) — процесс изменения клетками эпителиального фенотипа на мезенхимальный. ЭМП лежит в основе инвазии и метастазирования: клетки эпителиальной опухоли становятся подвижными и приобретают способность к миграции. Торможение процесса ЭМП может иметь потенциальную пользу в виде предотвращения распространения неопластического процесса.

В исследовании, которое проводилось при поддержке гранта Национального исследовательского фонда Кореи, была продемонстрирована ингибирующая активность DIM на ЭМП посредством подавления звеньев сигнальных путей, связанных с фактором некроза опухоли- α /трансформирующим фактором роста- β , в клетках РМЖ [42]. По мнению многих авторов, подтверждается роль DIM как потенциального противоопухолевых агента, который можно использовать в качестве дополнения к традиционным методам лечения пациентов со злокачественными новообразованиями.

Влияние DIM на риск РМЖ (клинические исследования)

Известно, что ген *BRCA1* участвует в различных процессах репарации ДНК. DIM может усиливать экспрессию *BRCA1* в клетках РМЖ. В исследовании J. Kotsopoulos и соавт. приняли участие

13 женщин-носителей патогенного гена *BRCA1*, которые получали 300 мг DIM ежедневно в течение 4–6 нед. Относительное изменение экспрессии мРНК *BRCA1* среди женщин в основной группе достигло пороговой значимости ($p = 0,05$). В среднем у женщин наблюдалось увеличение экспрессии мРНК *BRCA1* на 34% (диапазон от –24 до 194%). По мнению авторов, возможность смягчения эффекта мутации *BRCA1* с помощью DIM представляет собой клинически важный сдвиг парадигмы в стратегиях канцеропревенции в группах высокого риска. Ожидается проведение исследований с большим размером выборки [37].

S. Fan и соавт. также продемонстрировали способность DIM стимулировать экспрессию *BRCA1* [38]. В проспективном исследовании они изучали влияние DIM на маммографическую плотность как признанный прогностический фактор риска РМЖ. Участницы (23 здоровые женщины — носительницы патогенного гена *BRCA1*; средний возраст 47 лет; 78% в постменопаузе) получали DIM перорально по 100 мг/сут в течение 1 года. Результаты показали снижение среднего балла по сумме фиброзно-железистой ткани с $2,8 \pm 0,8$ в начале заболевания до $2,65 \pm 0,84$ через 1 год ($p = 0,031$) без существенных изменений фонового паренхиматозного усиления молочных желез ($p = 0,429$) [39].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было проведено с целью определения активности и безопасности комбинированного применения DIM с тамоксифеном, назначенным по поводу РМЖ: 98 пациенток получали только тамоксифен, а 47 выбранных из них случайным образом — DIM по 150 мг 2 раза в день перорально в течение 12 мес. В группе женщин, использующих комбинацию тамоксифена с DIM, отмечалось увеличение соотношения метаболитов эстрогенов 2:16 α -ОНЕ (+3,2 [0,8–8,4]) по сравнению с плацебо (–0,7 [–1,7–0,8]; $p < 0,001$). Глобулин, связывающий половые гормоны, в сыворотке также повышался при приеме DIM по сравнению с плацебо (25 ± 22 и $1,1 \pm 19,0$ нмоль/л соответственно). Изменений плотности молочной железы при приеме комбинации тамоксифена с DIM, измеренной с помощью маммографии или магнитно-резонансной томографии, не наблюдалось. Сообщалось о минимальных нежелательных явлениях, которые статистически не различались по группам исследования. Таким образом, у пациентов, принимавших тамоксифен в сочетании с DIM, фиксировались благоприятные изменения в профиле метаболитов эстрогенов и циркулирующих уровнях глобулина, связывающего половые гормоны [40].

D. Nikitina и соавт. провели оценку влияния ежедневного приема DIM (в дозе 300 мг) на соотношение метаболитов эстрогенов (2:16 α -ОНЕ) в моче у 15 женщин-носителей патогенного гена *BRCA1*. После 4–6 нед наблюдения не было выявлено значительного влияния DIM на указанное соотношение 2 (исходно 2,4 против 3,0 после вмешательства; $p = 0,35$). По мнению авторов, оправданны более масштабные исследования женщин из группы высокого риска по развитию РМЖ в течение жизни [41].

Обсуждение

Предшествующие диспластические процессы являются маркерами predisпозиции тканей к опухолевому росту. Важную роль в данном патологическом переходе играют эпигенетические нарушения экспрессии генов. На основании результатов доклинических и клинических испытаний сформировано представление о целом спектре эпигенетических механизмов DIM, которые определяют возможность отнесения данного соединения к многообещающему химиопрофилактическому средству. Однако точные механизмы, посредством которых DIM проявляет мультитаргетное опухолевоспецифическое противоопухолевое влияние, еще полностью не установлены [43].

В настоящее время продолжает кумулироваться опыт использования DIM в клинической практике. Однако основной потенциал химиопрофилактической активности DIM и профиль его безопасности должны быть оценены в масштабных клинических исследованиях. До сих пор большинство результатов, касающихся использования DIM, получено на основании изучения потребления овощей семейства крестоцветных, но не препаратов. Ограниченные выборки (менее 50 участников), наличие нескольких химических форм DIM (кристаллическая, микрокапсулированная) ограничивают интерпретацию результатов исследований. В целом имеющиеся данные неоднозначны, но достаточно убедительны, чтобы продолжить поиск подтверждения профилактического и терапевтического потенциала крестоцветных овощей и их биологически активных соединений.

Роль биологически активных соединений пищевого происхождения, в том числе содержащихся в крестоцветных овощах, является активной областью исследований в сфере химиопрофилактики онкологических заболеваний. В данном обзоре внимание уделяется DIM (сухой экстракт брокколи) — основному биоактивному индолу крестоцветных. Препараты, содержащие DIM, продолжают проходить спонсируемые Национальным институтом здравоохранения клинические испытания по профилактике и терапии онкологических заболеваний [3]. В 2021 г. в России зарегистрированы препараты, относящиеся к группе БАДов:

- **Фемодол®** (DIM; 200 мг). Рекомендован для нормализации функционального состояния и предупреждения гиперпластических процессов в молочных железах, снижения уровня пролактина (за счет взаимодействия с дофаминовыми D2-рецепторами гипоталамуса). Способствует нормализации метаболизма эстрогенов. Имеет антипролиферативные и антиоксидантные свойства. Назначается при циклической масталгии и мастодинии, для профилактики фиброзно-кистозной мастопатии и в качестве комплексного лечения, а также для коррекции функциональных состояний молочных желез, детерминированных данной патологией. Режим дозирования: взрослым по 1 капсуле 1 раз в день во время приема пищи. Продолжительность приема: 3 мес. При необходимости прием можно повторить через 2 нед;

- **Фемодол плюс®** (DIM, катехины зелёного чая, цинк, железо, магний, марганец, медь, калий, селен; 390 мг). Рекомендован в качестве биологически активной добавки к пище — источника катехинов, DIM, дополнительного источника минеральных веществ (цинка, железа, магния, марганца, меди, калия, селена). В качестве дополнительного средства в период лечения и реабилитации пациенткам с гинекологическими заболеваниями.

Заключение

Доклинические и клинические исследования, проведенные на клеточных линиях, животных и людях, подтверждают противоопухолевую активность DIM. На основании изложенных данных обоснованно предположить эффективность DIM в монорежиме для профилактики заболеваний, а также для лечения в комбинации с противоопухолевыми препаратами.

Литература

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. Kiselev V.I., Ashrafyan L.A., Bezhenar V.F., Tsyurdeeva A.A. Chemoprevention as a way to control epigenetic changes (analytical review of the literature). *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2014;63(4):74. (in Russian).
2. Azad N., Zahnow C.A., Rudin C.M., Baylin S.B. The future of epigenetic therapy in solid tumours—lessons from the past. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2013;10(5):256–266. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.42
3. 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
4. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Костенко Т.И. и др. Современный подход к тактике ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени. *Гинекология*. 2020;22(6):56. Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Kostenko T.I. et al. A modern approach to the management of patients with mild cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecology*. 2020;22(6):56. DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.6.200504>
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2022:4. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. *Malignant neoplasms in Russia in 2021 (Morbidity and mortality)*. Moscow; 2022. P. 4.
6. Fuentes F., Paredes-Gonzalez X., Kong A.N. Dietary glucosinolates sulforaphane, phenethyl isothiocyanate, indole-3-carbinol/3,3'-diindolylmethane: anti-oxidative stress/inflammation, Nrf2, epigenetics/epigenomics and in vivo cancer chemopreventive efficacy. *Curr. Pharmacol. Rep.* 2015;1(3):179–196. DOI: 10.1007/s40495-015-0017-y
7. Орлова С.В., Никитина Е.А., Балашова Н.В. и др. Глюкозинолаты как потенциальные факторы защиты репродуктивной системы женщины (обзор). *Медицинский алфавит*. 2022;(24):38. Orlova S.V., Nikitina E.A., Balashova N.V. et al. Glucosinolates as potential factors protecting the female reproductive system (review). *Medical alphabet*. 2022;(24):38. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-24-38-43
8. Liu X., Lv K. Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast*. 2013;22(3):309–313. DOI: 10.1016/j.breast.2012.07.013
9. Hu J., Hu Y., Hu Y., Zheng S. Intake of cruciferous vegetables is associated with reduced risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Asia Pacif. J. Clin. Nutr.* 2015;24(1):101–109. DOI: 10.6133/apjcn.2015.24.1.22
10. Bandera E.V., Kushi L.H., Moore D.F. et al. Fruits and vegetables and endometrial cancer risk: a systematic literature review and meta-analysis. *Nutr. Cancer*. 2007;58(1):6–21. DOI: 10.1080/01635580701307929.
11. Киселев В.И., Пальцев М.А. Регуляция активности генов и новые лекарственные средства. *Вестник Российской Академии Наук*. 2016;86(6):512–518. Kiselev V.I., Paltsev M.A. Regulation of gene activity and new drugs. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2016;86(6):512–518. DOI: 10.7868/S0869587316060116
12. Bradlow H.L., Zeligs M.A. Diindolylmethane (DIM) spontaneously forms from indole-3-carbinol (i3c) during cell culture experiments. *In vivo*. 2010;24:387–392.
13. Thomson C.A., Ho E., Strom M.B. Chemopreventive properties of 3,3'-diindolylmethane in breast cancer: evidence from experimental and human studies. *Nutr. Rev.* 2016;74(7):432–443. DOI: 10.1093/nutrit/nuw010
14. Vermillion Maier M.L., Siddens L.K., Uesugi S.L. et al. 3,3'-Diindolylmethane exhibits significant metabolism after oral dosing in humans. *Drug Metab. Dispos.* 2021;49(8):694–705. DOI: 10.1124/dmd.120.000346
15. Parkin D.R., Lu Y., Bliss R.L., 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;46:2451–2458. DOI: 10.1016/j.fct.2008.03.029
16. Jellinck P.H., Makin H.L., Sepkovic D.W., Bradlow H.L. Influence of indole carbinols and growth hormone on the metabolism of 4-androstenedione by rat liver microsomes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1993;46:791–798. DOI: 10.1016/0960-0760(93)90320-в
17. Parkin D.R., Malejka-Giganti D. Differences in the hepatic P450-dependent metabolism of estrogen and tamoxifen in response to treatment of rats with 3,3-diindolylmethane and its parent compound indole-3-carbinol. *Cancer Detect. Prev.* 2004;28:72–79. DOI: 10.1016/j.cdp.2003.11.006
18. Vivar O.I., Saunier E.F., Leitman D.C. et al. Selective activation of estrogen receptor- β target genes by 3,3-diindolylmethane. *Endocrinology*. 2010;151:1662–1667. DOI: 10.1210/en.2009-1028
19. El-Daly S.M., Gamal-Eldeen A.M., Gouhar S.A. et al. Modulatory effect of indoles on the expression of miRNAs regulating G1/S cell cycle phase in breast cancer cells. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2020;192(4):1208–1223. DOI: 10.1007/s12010-020-03378-8
20. Choi H.J., Lim D.Y., Park J.H. Induction of G1 and G2/M cell cycle arrests by the dietary compound 3,3-diindolylmethane in HT-29 human colon cancer cells. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:39. DOI: 10.1186/1471-230X-9-39
21. Chang X., Tou J.C., Hong C. et al. 3,3-Diindolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice. *Carcinogenesis*. 2005;26:771–778. DOI: 10.1093/carcin/bgi018

22. Vivar O.I., Lin C.L., Firestone G.L., Bjeldanes L.F. 3,3-Diindolylmethane induces a G(1) arrest in human prostate cancer cells irrespective of androgen receptor and p53 status, *Biochem. Pharmacol.* 2009;78:469–476. DOI: 10.1016/j.bcp.2009.05.008
23. Chinnakannu K., Chen D., Li Y. et al. Cell cycle-dependent effects of 3,3-diindolylmethane on proliferation and apoptosis of prostate cancer cells, *J. Cell. Physiol.* 2009;219:94–99. DOI: 10.1002/jcp.21650
24. Rajoria S., Suriano R., Wilson Y.L. et al. 3,3-Diindolylmethane inhibits migration and invasion of human cancer cells through combined suppression of ERK and AKT pathways, *Oncol. Rep.* 2011;25:491–497. DOI: 10.3892/or.2010.1076
25. Jin Y., Zou X., Feng X. 3,3-Diindolylmethane negatively regulates Cdc25A and induces a G2/M arrest by modulation of microRNA 21 in human breast cancer cells. *Anticancer Drugs.* 2010;21:814–822. DOI: 10.1097/CAD.0b013e32833e53ea
26. Kandala P.K., Srivastava S.K. Activation of checkpoint kinase 2 by 3,3-diindolylmethane is required for causing G2/M cell cycle arrest in human ovarian cancer cells. *Mol. Pharmacol.* 2010;78:297–309. DOI: 10.1124/mol.110.063750
27. Gong Y., Sohn H., Xue L. et al. 3,3-Diindolylmethane is a novel mitochondrial H(+)-ATP synthase inhibitor that can induce p21(Cip1/Waf1) expression by induction of oxidative stress in human breast cancer cells. *Cancer Res.* 2006;66:4880–4887. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4162
28. Lanza-Jacoby S., Cheng G. 3,3'-Diindolylmethane enhances apoptosis in docetaxel-treated breast cancer cells by generation of reactive oxygen species. *Pharm. Biol.* 2018;56(1):407–414. DOI: 10.1080/13880209.2018.1495747
29. Li Y., Li X., Guo B. Chemopreventive agent 3,3-diindolylmethane selectively induces proteasomal degradation of class I histone deacetylases. *Cancer Res.* 2010;70:646–654. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1924
30. Fan S., Meng Q., Saha T. et al. Low concentrations of diindolylmethane, a metabolite of indole-3-carbinol, protect against oxidative stress in a BRCA1-dependent manner. *Cancer Res.* 2009;69:6083–6091. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3309
31. Savino J.A., Evans J.F., Rabinowitz D. et al. Multiple, disparate roles for calcium signaling in apoptosis of human prostate and cervical cancer cells exposed to diindolylmethane, *Mol. Cancer Ther.* 2006;5:556–563. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0355
32. Cheng J.S., Shu S.S., Kuo C.C. et al. Effect of diindolylmethane on Ca²⁺ movement and viability in HA59T human hepatoma cells, *Arch. Toxicol.* 2011;85(10):1257–1266. DOI: 10.1007/s00204-011-0670-9
33. Wong C.P., Hsu A., Buchanan A. et al. Effects of sulforafane and 3,3-diindolylmethane on genome-wide promoter methylation in normal prostate epithelial cells and prostate cancer cells. *PLoS One.* 2014;9(1) e86787. DOI: 10.1371/journal.pone.0086787
34. Chen D.Z., Qi M., Auburn K.J., Carter T.H. Indole-3-carbinol and diindolylmethane induce apoptosis of human cervical cancer cells and in murine HPV16-transgenic preneoplastic cervical epithelium. *J. Nutr.* 2001;131:3294–3302. DOI: 10.1093/jn/131.12.3294
35. 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):224–240. DOI: 10.1111/bcpt.13767
36. Chang X., Firestone G.L., Bjeldanes L.F. Inhibition of growth factor-induced Ras signaling in vascular endothelial cells and angiogenesis by 3,3-diindolylmethane. *Carcinogenesis.* 2006;27:541–550. DOI: 10.1093/carcin/bgi230
37. Kotsopoulos J., Zhang S., Akbari M. et al. BRCA1 mRNA levels following a 4–6-week intervention with oral 3,3'-diindolylmethane. *Br. J. Cancer.* 2014;111(7):1269–1274. DOI: 10.1038/bjc.2014.391
38. Fan S., Meng Q., Saha T. et al. Low concentrations of diindolylmethane, a metabolite of indole-3-carbinol, protect against oxidative stress in a BRCA1-dependent manner. *Cancer Res.* 2009;69:6083–6091. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3309
39. Yerushalmi R., Bargil S., Ber Y. 3,3-Diindolylmethane (DIM): a nutritional intervention and its impact on breast density in healthy BRCA carriers. A prospective clinical trial. *Carcinogenesis.* 2020;41(10):1395–1401. DOI: 10.1093/carcin/bgaa050
40. Thomson C.A., Chow H.H.S., Wertheim B.C. 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
41. Nikitina D., Llacuachaqui M., Sepkovic D. et al. The effect of oral 3,3'-diindolylmethane supplementation on the 2:16α-OHE ratio in BRCA1 mutation carriers. *Fam. Cancer.* 2015;14(2):281–286. DOI: 10.1007/s10689-015-9783-2
42. Lee J. 3,3'-Diindolylmethane inhibits TNF-α- and TGF-β-induced epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells. *Nutr. Cancer.* 2019;71(6):992–1006. DOI: 10.1080/01635581.2019.1577979
43. Ашрафян Л.А., Кисилев В.И., Алешикова О.И. и др. Результаты консервативной терапии пациенток с CIN I-II. *Акушерство и гинекология.* 2015;(12):103–109. Ashrafyan L.A., Kisilev V.I., Aleshikova O.I. et al. Results of conservative therapy in patients with CIN I-II. *Obstetrics and gynecology.* 2015;(12):103–109. (in Russian) P