

А.А. СМЕТНИК<sup>1</sup>, В.П. СМЕТНИК<sup>1</sup>, В.И. КИСЕЛЕВ<sup>2</sup>

**ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ И МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ  
ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ И ПРОФИЛАКТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

<sup>1</sup>ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.  
академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва

***Цель исследования.** Изучить механизмы (на клеточном и молекулярном уровнях), посредством которых индол-3-карбинол, фитохимическое соединение овощей семейства крестоцветных, и продукт его конденсации – 3,3'-дииндолилметан обладают химиопрофилактическим потенциалом в отношении рака молочной железы.*

***Материал и методы.** Представлены результаты международных исследований на культурах клеток и на животных, а также проведенного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования лекарственного препарата на основе индол-3-карбинола (индинол форто) в Российской Федерации.*

***Результаты.** Указанный метод таргетной терапии положительно влияет на клинические маркеры повышенного риска рака молочной железы (масталгия, мастодиния и другие проявления фиброзно-кистозной болезни молочных желез), что подтверждает его важную роль в качестве профилактических стратегий для снижения риска рака молочной железы.*

***Заключение.** Подтверждена важная роль указанных молекул в качестве профилактических стратегий для снижения риска рака молочной железы.*

**Ключевые слова:** индол-3-карбинол, метаболиты эстрогенов, циклическая масталгия, мастопатия, рак молочной железы, BRCA1.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Сметник А.А., Сметник В.П., Киселев В.И. Опыт применения индол-3-карбинола в лечении заболеваний молочной железы и профилактике рака молочной железы. *Акушерство и гинекология*. 2017; 2:

<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.2>.

A.A. Smetnik<sup>1</sup>, V.P. Smetnik<sup>1</sup>, V.I. Kiselev<sup>2</sup>

**Russian and international experience with indole-3-carbinol used to treat diseases of the breast and to prevent its cancer**

<sup>1</sup>Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow 117997, Ac. Oparina str. 4, Russia

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow 117198, Miklukho-Maklaya str. 6, Russia

**Objective.** To study the mechanisms (at the cellular and molecular levels), by which indole-3-carbinol, a phytochemical from cruciferous vegetables, and its condensation product, 3,3'-diindolylmethane, possess chemopreventive potential against breast cancer.

**Material and methods.** There were results of international studies on cell cultures and animals and those of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a drug based on indole-3-carbinol (Indinol forto) in the Russian Federation.

**Results.** The above targeted therapeutic option positively affects the clinical markers of increased breast cancer risk (mastalgia, mastodynia, and other manifestations of fibrocystic breast disease), which confirms its important role as prophylactic strategies to reduce breast cancer risk

**Conclusion.** There is evidence for the important role of the above molecules as preventive strategies to reduce the risk of breast cancer.

**Keywords:** indole-3-carbinol, estrogen metabolite, cyclical mastalgia, mastopathy, breast cancer, BRCA1.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Smetnik A.A., Smetnik V.P., Kiselev V.I. Russian and international experience with indole-3-carbinol used to treat diseases of the breast and to

*prevent its cancer. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2017;*

*(2): (in Russian)*

**<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.2>**

### **Сведения об авторах:**

*Сметник Антонина Александровна*, к.м.н., с.н.с. отделения гинекологической эндокринологии, ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 531-44-44, доб. 1543. E-mail: [a\\_smetnik@oparina4.ru](mailto:a_smetnik@oparina4.ru)

*Сметник Вера Петровна*, д.м.н., профессор, г.н.с. отделения гинекологической эндокринологии, ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 531-44-44, доб. 1543. E-mail: [v\\_smetnik@oparina4.ru](mailto:v_smetnik@oparina4.ru)

*Киселев Всеволод Иванович*, д.б.н., профессор, член-корр. РАН, зам. директора Института медико-биологических проблем ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Телефон: 8 (985) 776-31-16. E-mail: [vkis10@mail.ru](mailto:vkis10@mail.ru)

### **About the authors:**

*Smetnik Antonina Alexandrovna*, PhD, a senior researcher at the Department of Gynecological Endocrinology, Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74955314444, ext. 1543. E-mail: [a\\_smetnik@oparina4.ru](mailto:a_smetnik@oparina4.ru)

*Smetnik Vera Petrovna*, MD, Professor, Chief Researcher at the Department of Gynecological Endocrinology, Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74955314444, ext. 1543. E-mail: [v\\_smetnik@oparina4.ru](mailto:v_smetnik@oparina4.ru)

*Kiselev Vsevolod Ivanovich*, Doctor of Biological Sciences, professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences, Deputy Director of

Institute of Biomedical Problems, Peoples' Friendship University of Russia.  
117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str. 6. Tel.: +79857763116. E-mail:  
[vkis10@mail.ru](mailto:vkis10@mail.ru)

Потребляемые продукты питания – это модифицируемый фактор, ассоциированный с риском различных злокачественных заболеваний. Существуют убедительные данные о связи между образом питания и риском развития рака молочной железы (РМЖ).

На сегодняшний день интенсивно изучается роль пищевых биоактивных компонентов в химиопрофилактике рака молочной железы [1–3].

Индол-3-карбинол (ИЗК) – распространенное фитохимическое соединение овощей семейства крестоцветных. Продукт его конденсации – 3,3'-дииндолилметан (ДИМ) обладает целым рядом биологических эффектов на клеточном и молекулярном уровнях, что является основой признанного химиопрофилактического потенциала данного вещества. Исходно пищевые индолы были классифицированы как агенты, способные повышать активность ферментов, метаболизирующих экзогенные ксенобиотики.

В многочисленных исследованиях доказано, что ИЗК и ДИМ влияют на множественные сигнальные пути и молекулы, контролирующие клеточное деление, апоптоз, ангиогенез, а также миграционную и инвазивную клеточную активность, регуляция которых нарушена в опухолевых клетках. Есть данные, что ИЗК и ДИМ могут быть эффективны в профилактике различных онкологических заболеваний, а также сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и диабета [4].

В последние годы появилось большое количество данных, указывающих на то, что ряд эпигенетических изменений, таких как метилирование ДНК, модификации гистонов, экспрессия некодирующих микроРНК, играют значимую роль в канцерогенезе. При этом вещества

растительного происхождения ИЗК и ДИМ способны обращать эпигенетические нарушения, воздействуя на все три основных механизма эпигенетической регуляции [5–7].

Известно, что в популяциях населения, потребляющих большое количество овощей семейства крестоцветных, снижена частота некоторых онкологических заболеваний, а также понижены некоторые параметры оксидативного стресса [7–11]. Есть основания считать, что по крайней мере отчасти эти эффекты обусловлены биологической активностью ИЗК и продуктом его конденсации в кислой среде желудка – ДИМ [12].

В 1970-е годы Wattenberg и Loub [13] впервые описали присутствие ДИМ в крестоцветных, онкопрофилактический эффект брокколи, а также роль ДИМ в профилактике канцероген-индуцированного рака молочной железы у животных. Впоследствии был описан целый ряд механизмов, лежащих в основе противоопухолевой эффективности ДИМ на всех стадиях канцерогенеза в молочной железе [14]. Изучено влияние ДИМ на арилгидрокарбонный рецептор в различных клеточных линиях рака молочной железы, а также влияние на метаболизм эстрогенов.

В 70-х годах XX века появились первые результаты экспериментов *in vitro* и *in vivo*, свидетельствующие о том, что ИЗК снижает частоту возникновения опухолей молочной железы, индуцированных химическими канцерогенами (диметилбензантраценом). Примерно тогда же было установлено, что содержащиеся в овощах семейства крестоцветных индолы являются индукторами арилгидрокарбонной гидроксилазной активности [15]. Таким образом, стало ясно, что обезвреживание экзогенных ксенобиотических продуктов в присутствии индолов приводит к активации входящих в состав монооксигеназной системы печени индуцибельных изоформ цитохрома P-450.

Известно, что цитохромы P-450 относятся к ферментам I-й фазы трансформации и, помимо того, что метаболизируют (гидроксилируют в целях лучшей растворимости и утилизации) ксенобиотики, катализируют

ключевые фазы метаболизма эстрогенов, в частности, образование «физиологического» 2-гидроксиэстрона, известного своими положительными антипролиферативными свойствами, и «агрессивного» 16 $\alpha$ -гидроксиэстрона, обладающего генотоксическими свойствами, а также образующего с эстрогеновыми рецепторами прочную ковалентную связь и, как следствие, индуцирующего пролонгированный пролиферативный сигнал [16]. То есть 2-гидроксиэстрон (2-OHE1, продукт реакции под воздействием фермента CYP1A1) известен своим защитным эффектом в отношении риска РМЖ, тогда как 16 $\alpha$ -гидроксиэстрон (16 $\alpha$ -OHE1) является выраженным митогенным и проканцерогенным метаболитом эстрона [17].

В начале 90-х годов было доказано, что принятый перорально индол-3-карбинол способен влиять на метаболизм эстрадиола в женском организме, избирательно активируя изофермент цитохрома P-450 CYP1A1. В результате этого повышался уровень 2-гидроксилированных эстрогеновых производных и смещалось в положительную сторону соотношение метаболитов эстрона 2-OHE1/16 $\alpha$ -OHE1 [18].

Недавний мета-анализ 13 исследований (случай-контроль и проспективных когортных) и 18 673 случаев позволил сделать вывод, что высокое потребление овощей семейства крестоцветных было значимо связано с 15% снижением риска РМЖ [19].

Число интервенционных исследований с продуктами на основе ДИМ остается ограниченным.

Известно, что у женщин с генетической мутацией *BRCA1* снижение функции указанного гена приводит к повышенному риску развития рака молочной железы. Установлено, что как в гормоночувствительных, так и в гормонорезистентных клетках молочной железы белковые продукты экспрессии генов *BRCA* участвуют в репарации двухцепочных разрывов ДНК, а также поддерживают стабильность генома в целом [20]. В клетках с пониженной функцией генов/белков *BRCA* повышается частота

анеуплоидии, амплификации центросом и хромосомных аномалий, что повышает их чувствительность к последующим мутациям.

Кроме того, белки *BRCA1* и *BRCA2* могут взаимодействовать с различными факторами транскрипции и ремоделирующими белками хроматина и таким образом функционировать как регуляторы транскрипции генов, ответственных за деление и выживаемость клеток [21, 22].

Другой вероятный кандидат на роль целевого гена, активность которого регулируется геном *BRCA1* – это ген, кодирующий эстрогеновый рецептор  $\alpha$  ( $ER\alpha$ ). В настоящее время накоплено довольно большое количество данных, не только подтверждающих факт регуляции  $ER\alpha$ -транскрипционной активности посредством прямого взаимодействия эстрогенового рецептора с белком *BRCA1*, но и объясняющих как именно это происходит [23–25]. Считается, что в норме белок *BRCA1*, напрямую взаимодействуя с комплексом эстроген – эстрогеновый рецептор, сдерживает его транскрипционную активность, в результате чего имеет место умеренная экспрессия стимулирующих клеточную пролиферацию эстрогензависимых генов (рис. 1).

В наблюдении L. Zheng и соавт. [25] обнаружено, что в фибробластах, дефектных по гену *BRCA1*, наблюдается спонтанная активация рецептора  $ER\alpha$  в отсутствие гормонального сигнала. По существу, это означает, что белок *BRCA1* контролирует лиганднезависимую репрессию эстрогенового рецептора  $\alpha$ . Эти данные получили подтверждение в другой работе, в которой было показано, что ингибирование экспрессии гена *BRCA1* в клетках рака молочной железы линии MCF-7 приводит к активации  $ER\alpha$  в отсутствие эстрадиола [26]. Более того, оказалось, что в отсутствие экспрессии гена *BRCA1* в несколько раз увеличивается уровень активации  $ER\alpha$  при действии эстрадиола, в результате чего активация эстрогенового рецептора отмечалась при существенно более низких концентрациях гормона.

Эти факты приводят к следующему выводу. В случае сниженного (по сравнению с нормой) уровня экспрессии гена/белка *BRCA1* в организме

создаются необходимые предпосылки для активации эстрогеновых рецепторов при очень низких концентрациях эстрадиола или даже в его отсутствие. Это означает, что как при нормальном содержании эстрогенов в крови, так и при их резком падении (что наблюдается в постменопаузе) на фоне мутации гена *BRCA1* может происходить активация эстрогеновых рецепторов, вследствие чего индуцируется транскрипция целевых генов и генерируются длительные пролиферативные сигналы, вызывающие неконтролируемое клеточное деление. Следовательно, положительное внешнее воздействие, способное повысить экспрессию гена *BRCA1* может являться профилактической стратегией в отношении риска рака молочной железы.

Установлено, что одной из многочисленных молекулярных мишеней ИЗК является опухоль-супрессорный ген *BRCA1*. На гормоночувствительных и гормон-резистентных опухолевых клетках молочной железы было показано, что ИЗК дозозависимым образом повышал уровень экспрессии белка *BRCA1*, а также соответствующей мРНК [27]. Ряд исследований показал, что ДИМ также способен повышать экспрессию гена *BRCA1* в клетках рака молочной железы [28].

Несколько лет тому назад было проведено исследование по изучению способности ДИМ при пероральном применении повышать экспрессию мРНК *BRCA1* в лейкоцитах. В исследование вошли 18 женщин – носительниц мутации *BRCA1* (25–63 года), 13 из которых получали 300 мг/сут ДИМ в течение 4–6 недель (группа воздействия), 5 пациенток не получали ДИМ (группа контроля). Экспрессия мРНК *BRCA1* оценивалась исходно и через 4–6 недель посредством количественной ПЦР в реальном времени.

У 13 женщин с мутацией *BRCA1* применение ДИМ в течение 4–6 недель привело к повышению экспрессии мРНК *BRCA1* в среднем на 34% (24–194%), что достигало границы статистической значимости ( $p=0,05$ ).



Значимых различий в изменении экспрессии мРНК *BRCA1* в контрольной группе выявлено не было ( $p=0,45$ ) [28].

Таким образом, пероральный прием ДИМ ассоциирован с повышением экспрессии мРНК *BRCA1* у женщин с мутацией *BRCA1*. Возможное снижение пагубного эффекта мутации *BRCA1* за счет повышения экспрессии здоровой копии данного гена и нормализации уровня соответствующего белка является клинически значимым сдвигом парадигмы в профилактических стратегиях у женщин с высоким риском рака молочной железы. Указанное пилотное исследование было первым, показавшим возможность изменения, а именно повышения, экспрессии мРНК *BRCA1* с помощью метаболита индол-3-карбинола [28].

Важно отметить, что у больных спорадическими формами РМЖ в большом проценте случаев наблюдается снижение или полное отсутствие экспрессии *BRCA1* в опухолевой ткани. В этом случае применение препарата, стимулирующего экспрессию гена и белка *BRCA1*, способно повышать его опухоль-супрессорные функции [29].

В 2004 г. было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению активности ДИМ у 19 женщин в постменопаузе с начальной стадией РМЖ. Женщины были рандомизированы в две группы и получали 108 мг/сут ДИМ или плацебо в течение 30 дней. По сравнению с плацебо у пациенток в группе приема ДИМ было отмечено значимое повышение уровня 2-гидроксиэстрогена ( $p<0,02$ ) и умеренное протективное изменение соотношения  $2\text{ОНЕ}1:16\alpha\text{ОНЕ}1$  ( $p=0,059$ ) [30]. Согласно другим данным у женщин в пременопаузе на фоне приема ДИМ было отмечено снижение симптомов циклической масталгии [31], которая, как известно, является потенциальным индикатором повышенного рака молочной железы [32].

В ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России в 2010–2013 гг. проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование лекарственного препарата на основе индол-3-

карбинола (индиол форто) – средства таргетной терапии, созданного российскими учеными НИИ Молекулярной Медицины при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова. В исследование вошли 62 пациентки в возрасте 20–45 лет с циклической масталгией (мастодинией), в том числе на фоне доброкачественной дисплазии молочной железы (мастопатии, фиброзно-кистозной болезни молочных желез), которые были рандомизированы в две группы.: группа 1 – прием препарата индиол форто (производства МираксБиоФарма, Россия), содержащего 200 мг индолкарбинола в капсуле, по 200 мг 2 раза (400 мг) в сутки (30 пациенток); группа 2 – прием плацебо по 1 капсуле 2 раза в сутки (32 пациентки). Продолжительность лечения составила 6 менструальных циклов. Эффективность оценивалась по следующим показателям: данные дневников пациенток, результаты пальпации молочных желез, результаты УЗИ молочных желез. Также оценивалась интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале. Кроме того, определяли концентрацию половых гормонов в сыворотке крови и уровень метаболитов эстрогенов – 2-ОНЕ1 и 16 $\alpha$ -ОНЕ1 – в моче методом иммуноферментного анализа (Immuncare, США).

Поскольку циклическая масталгия (мастодиния) является преимущественно субъективным симптомокомплексом, эффективность препарата оценивалась по его влиянию на чувство боли и нагрубания в молочных железах. Пациентки использовали дневники, заполняемые ежедневно. Соответственно, критерием эффективности лечения был факт уменьшения (более чем на 2 балла по визуально-аналоговой шкале) либо исчезновения ощущения боли и нагрубания в молочных железах.

В результате проведенного исследования было установлено, что по данному критерию оценки эффективность лечения в группе терапии индиолом форто оказалась значимо выше по сравнению плацебо как через 3 месяца (78,0% по сравнению с 59,5%,  $p=0,044$ ), так и через 6 месяцев лечения (83,3% по сравнению с 50,3%,  $p=0,002$ ). По данным пальпации и УЗИ молочных желез значимых различий выявлено не было.

Заслуживает особого внимания эффективность лечения пациенток ( $n=44$ ), у которых циклическая масталгия (мастодиния) развилась как проявление доброкачественной дисплазии молочных желез (мастопатии). Диагноз устанавливался по данным УЗИ (наличие диффузных изменений ткани молочных желез и кист). Частота мастопатии в группе индинол форто значимо не отличалась от таковой в группе плацебо ( $p=1,0$ , точный критерий Фишера). Согласно полученным результатам, по субъективному критерию оценки (по данным дневников пациентки), эффективность лечения в группе терапии индинолом форто по сравнению с плацебо значимо различалась через 6 месяцев лечения (83,0% по сравнению с 47,0%,  $p=0,004$ ).

При анализе интенсивности боли в молочной железе было установлено, что в группе плацебо интенсивность боли менялась из месяца в месяц, но в целом была выше исходной, в то время как в группе индинола форто отмечалось стабильное уменьшение боли от исходного уровня до величины менее 50% к 6-му циклу терапии. Наиболее выраженное снижение интенсивности боли было отмечено в первые 3 менструальных цикла (рис. 2).

При анализе уровня метаболитов эстрогенов определяли соотношение 2-гидроксиэстрон (2ОНЕ1)/16 $\alpha$ -гидроксиэстрон (16 $\alpha$ ОНЕ1). Динамика данного показателя в течение 3 месяцев, оцененная по качественной шкале, приведена на рис. 3.

Сравнение в группах уровней репродуктивных гормонов в сыворотке крови показало отсутствие различий данных показателей для фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина, однако в группе индинола форто был установлен достоверный прирост уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), что, по-видимому, явилось основанием для снижения свободного эстрадиола через 6 месяцев лечения в среднем на 25%. Данные изменения не требовали отмены препарата и находились в пределах физиологической нормы.

Таким образом, в ходе проведенного исследования была доказана эффективность нового мультитаргетного лекарственного средства индинол форто для лечения пациенток с циклической масталгией (мастодинией) и мастопатией. Учитывая, что известные механизмы действия индолкарбинола характеризуют его как средство, обладающее онкопротекторным эффектом [3, 8, 27, 33], данный результат особенно важен в плане профилактики рака молочной железы у пациенток с циклической масталгией.

По результатам описанного выше плацебо-контролируемого клинического исследования Министерством здравоохранения РФ был зарегистрирован первый в мире лекарственный препарат на основе индол-3-карбинола – индинол форто.

Согласно данным И.И. Черниченко и Ю.А. Кулаковой [34], на фоне приема данного препарата было выявлено купирование клинических симптомов дискомфорта в молочных железах у 25 (62,5%) женщин, уменьшение их выраженности у 9 (22,5%) пациенток, и нормализация психоэмоционального состояния у 32 (27,4%) пациенток, а также улучшение данных рентгеновской маммографии и ультразвукового обследования у 33,7% женщин. Отдельно следует отметить, что большинство женщин субъективно отмечали, что молочные железы становились более мягкими и эластичными.

В заключение необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день детально описаны молекулярные механизмы, посредством которых ИЗК и ДИМ могут снижать риск развития РМЖ. Важнейшим из этих механизмов является нормализация баланса метаболитов эстрогенов и снижение активности про-пролиферативных эстрогеновых рецепторов  $\alpha$ . Выявлено положительное влияние этих молекул на клеточный цикл, апоптоз, изменение ответа на оксидативный стресс, а также наличие у этих соединений других антипролиферативных и противовоспалительных эффектов в экспериментах на клеточных культурах и на животных [14, 35].

Очевидно, что факт обнаружения стимуляции экспрессии опухолю- супрессорного гена/белка BRCA1 со стороны ИЗК и ДИМ имеет огромное значение с точки зрения перспективы профилактики не только наследственного, но и спорадического рака молочной железы. Это является особенно актуальным с учетом того, что традиционная медицина на сегодняшний день не располагает эффективными щадящими нехирургическими методами, предупреждающими появление наследственного РМЖ.

Результаты исследований о положительном влиянии ИЗК и ДИМ на клинические маркеры повышенного риска рака молочной железы (масталгия, мастодиния и другие проявления фиброзно-кистозной болезни молочных желез) также подтверждают важную роль указанных молекул в качестве профилактических стратегий для снижения риска РМЖ.

#### Литература/References

1. 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): 432-43.
2. Karikas G. Chemoprevention molecular and biochemical mechanisms involved in cancer control and management. *Health Sci. J.* 2011; 5(2): 149-56.
3. Wong G.Y., Bradlow L., Sepkovic D., Mehl S., Mailman J., Osborne M.P. Dose-ranging study of indole-3-carbinol for breast cancer prevention. *J. Cell Biochem. Suppl.* 1997; 28-29: 111-6.
4. Licznerska B., Baer-Dubowska W. Indole-3-carbinol and its role in chronic diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 928: 131-54.
5. Haefele A., Word B., Yongmei X., Hammons G.J., Lyn-Cook B.D. Indole-3-carbinol (I3C) modulates expression of DNA methyltransferases 1, 3a, and 3b in pancreatic cancer cells: Effects of gender and a novel (C→T) polymorphism in the promoter region of DNMT 3b. *Int. J. Cancer Prevention.* 2007; 2: 245-55.

6. *Beaver L.M., Yu T.W., Sokolowski E.I., Williams D.E., Dashwood R.H., Ho E.* 3,3'-Diindolylmethane, but not indole-3-carbinol, inhibits histone deacetylase activity in prostate cancer cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012; 263(3): 345-51.
7. *Fuentes F., Paredes-Gonzalez X., Kong A.T.* 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): 179-96.
8. *Terry P., Wolk A., Persson I., Magnusson C.* Brassica vegetables and breast cancer risk. *JAMA.* 2001; 285(23): 2975-7.
9. *Van Poppel G., Verhoeven D.T., Verhagen H., [Goldbohm R.A.](#)* Brassica vegetables and cancer prevention. *Epidemiology and mechanisms. Adv. Exp. Med. Biol.* 1999; 472: 159-68.
10. *Verhagen H., Poulsen H.E., Loft S., van Poppel G., Willems M.I., van Bladeren P.J.* Reduction of oxidative DNA-damage in humans by brussels sprouts. *Carcinogenesis.* 1995; 16(4): 969-70.
11. *Cohen J. H., Kristal A.R., Stanford J.L.* Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 61-8.
12. *Anderton M.J., Manson M.M., Verschoyle R.D., Gescher A., Lamb J.H., Farmer P.B.* et al. Pharmacokinetics and tissue disposition of indole-3-carbinol and its acid condensation products after oral administration to mice. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10(15): 5233-41.
13. *Wattenberg L.W., Loub W.D.* Inhibition of polycyclic aromatic hydrocarbon-induced neoplasia by naturally occurring indoles. *Cancer Res.* 1978; 38: 1410-3.
14. *Banerjee S., Kong D., Wang Z., Bao B., Hillman G.G., Sarkar F.H.* Attenuation of multi-targeted proliferation linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic. *Mutat. Res.* 2011; 728(1-2): 47-66.
15. *Loub W.D., Wattenberg L.W., Davis D.W.* Aryl hydrocarbon hydroxylase induction in rat tissues by naturally occurring indoles of cruciferous plants. *J. Natl. Cancer Inst.* 1975; 54(4): 985-8.

16. *Sepkovic D.W., Bradlow H.L.* Estrogen hydroxylation – the good and the bad. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009; 1155: 57-67.
17. *Szaefer H., Licznerska B., Krajka-Kuźniak V., Bartoszek A., Baer-Dubowska W.* Modulation of CYP1A1, CYP1A2 and CYP1B1 expression by cabbage juices and indoles in human breast cell lines. *Nutr. Cancer.* 2012; 64(6): 879-88.
18. *Lord R.S., [Bongiovanni B.](#), [Bralley J.A.](#)* Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites. *Altern. Med. Rev.* 2002; 7(2): 112-29.
19. *Liu X., Lv K.* Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast.* 2013; 22(3): 309-13.
20. *Weaver Z., Montagna C., Xu X., Howard T., Gadina M., Brodie S.G. et al.* Mammary tumors in mice conditionally mutant for *Brcal* exhibit gross genomic instability and centrosome amplification yet display a recurring distribution of genomic imbalances that is similar to human breast cancer. *Oncogene.* 2002; 21(33): 5097-107.
21. *Crowe D.L., Lee M.K.* New role for nuclear hormone receptors and coactivators in regulation of BRCA1-mediated DNA repair in breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res.* 2006; 8: R1.
22. *Scully R.* Role of BRCA gene dysfunction in breast and ovarian cancer predisposition. *Breast Cancer Res.* 2000; 2(5): 324-30.
23. *Fan S., Wang J., Yuan R., Ma Y., Meng Q., Erdos M.R. et al.* BRCA1 inhibition of estrogen receptor signaling in transfected cells. *Science.* 1999; 284(5418): 1354-6.
24. *Knudson A.G.* Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1971; 68(4): 820-3.
25. *Zheng L., Annab L.A., Afshari C.A., Lee W.H., Boyer T.G.* BRCA1 mediates ligand-independent transcriptional repression of the estrogen receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2001; 98(17): 9587-92.

26. Jones L.P., Li M., Halama E.D., Ma Y., Lubet R., Grubbs C.J. et al. Promotion of mammary cancer development by tamoxifen in a mouse model of BRCA1-mutation related breast cancer. *Oncogene*. 2005; 24(22): 3554-62.
27. Meng Q., Qi M., Chen D.Z., Yuan R., Goldberg I.D., Rosen E.M. et al. Suppression of breast cancer invasion and migration by indole-3-carbinol: associated with up-regulation of BRCA1 and E-cadherin/catenin complexes. *J. Mol. Med.* 2000; 78(3): 155-65.
28. Kotsopoulos J., Zhang S., Akbari M., Salmena L., Llacuachaqui M., Zeligs M. et al. BRCA1 mRNA levels following a 4–6-week intervention with oral 3,3'-diindolylmethane. *Br. J. Cancer*. 2014; 111(7): 1269-74.
29. Coupier I., Baldeyron C., Rousseau A., Mosseri V., Pages-Berhouet S., Caux-Moncoutier V. et al. Fidelity of DNA double-strand break repair in heterozygous cell lines harbouring BRCA1 missense mutations. *Oncogene*. 2004; 23(4): 914-9.
30. Dalessandri K.M., Firestone G.L., Fitch M.D., Bradlow H.L., Bjeldanes L.F. 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.
31. Zeligs M.A., Brownstone P.K., Sharp M.E., Westerlind K.S., Wilson S.M., Johs S.M. Managing cyclical mastalgia with absorbable diindolylmethane: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Am. Nutr. Assoc.* 2005; 8(1): 5-15.
32. Plu-Bureau G., Lê M.G., Sitruk-Ware R., Thalabard J.C. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15(6): 1229-31.
33. Meng Q., Yuan F., Goldberg I.D., Rosen E.M., Auburn K., Fan S. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor-alpha signaling in human tumor cells. *J. Nutr.* 2000; 130(12): 2927-31.
34. Черниченко И.И., Кулакова Ю.А. Альтернативная терапия доброкачественной патологии молочных желез у женщин репродуктивного и пери- и постменопаузального возрастов. В кн.: Материалы X Юбилейного



международного конгресса по репродуктивной медицине (19-22 января 2016г., Москва). М.; 2016: 137-9. [Chernichenko I.I., Kulakova Yu.A. Alternative therapy of benign breast disease in women of reproductive and peri- and postmenopausal ages. In: Proceedings of the X Anniversary International Congress on Reproductive Medicine (January 19-22, 2016, Moscow). Moscow; 2016: 137-9. (in Russian)]

35. *Bradlow H.L., Zelig M.A.* Diindolylmethane (DIM) spontaneously forms from indole-3-carbinol (I3C) during cell culture experiments. *In Vivo.* 2010; 24(4): 387-91.

Поступила 16.12.2016

Принята в печать 23.12.2016

Received 16.12.2016

Accepted 23.12.2016