

Индолкарбинол: механизмы действия, эффекты и перспективы клинического применения

Е.Н. Карева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>, elenakareva@mail.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В статье перечислены защитные эффекты индолкарбинола (IC) и его производного – диндолилметана (DIM) – в отношении функционирования сердечно-сосудистой, нервной, репродуктивной, костно-мышечной и иммунной систем, а также печени. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что IC и DIM обеспечивают защиту органов и тканей благодаря своим антиоксидантным, противовоспалительным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим и ксенобиотическим свойствам. До настоящего времени большинство данных о защитных эффектах IC и DIM при лечении различных заболеваний получено только в доклинических исследованиях, что подчеркивает острую необходимость проведения крупномасштабных клинических испытаний этих многообещающих фитохимических веществ. В статье рассматриваются молекулярные механизмы действия IC и DIM, их фармакокинетика и побочные эффекты в эксперименте. Представлены данные о клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата на основе IC в клинической практике. Дальнейшее углубленное исследование эффективности и безопасности препаратов IC/DIM позволит значительно расширить арсенал фармакологических средств для борьбы с социально значимыми заболеваниями. Проанализированные нами исследования показали, что DIM и IC имеют общие и несколько различных механизмов противоопухолевого действия, эффективность которых зависит от вида опухоли и/или генотипа линии раковых клеток. Например, оба соединения влияют на развитие клеточного цикла рака молочной железы и подавляют рост и миграцию клеток. Кроме того, эти соединения повышают экспрессию детоксицирующих и антиоксидантных ферментов посредством активации Nrf2-зависимого пути, а также могут влиять на пролиферацию клеток, апоптоз, миграцию, инвазию, ангиогенез и иммунитет. В статье рассмотрены все основные механизмы противоопухолевого действия.

Ключевые слова: индолкарбинол, диндолилметан, молекулярные механизмы действия, антиоксидант, иммуномодуляция, защита органов, противоопухолевая активность

Для цитирования: Карева ЕН. Индолкарбинол: механизмы действия, эффекты и перспективы клинического применения. Медицинский совет. 2025;19(23):151–159. <https://doi.org/10.21518/ms2025-557>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Indolecarbinol: Mechanisms of action, effects and prospects for clinical use

Elena N. Kareva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>, elenakareva@mail.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

This article describes the protective effects of indolecarbinol (IC) and its derivative diindolylmethane (DIM) on the functioning of the cardiovascular, nervous, reproductive, musculoskeletal, and immune systems, as well as the liver. Experimental data indicate that IC and DIM provide organ and tissue protection through their antioxidant, anti-inflammatory, antiapoptotic, immunomodulatory, and xenobiotic properties. To date, most reports of the protective effects of IC and DIM in the treatment of various diseases have been obtained only in preclinical studies; this underscores the urgent need for large-scale clinical trials of these promising phytochemicals. The molecular mechanisms of action of IC and DIM, their pharmacokinetics, and experimental side effects are discussed. Data on the clinical efficacy and safety of an IC-based medicinal product in clinical practice are presented. Further in-depth studies of the efficacy and safety of IC/DIM preparations will significantly expand the arsenal of pharmacological agents for combating socially significant diseases. The studies we analysed have demonstrated that DIM and IC have common and several unique anti-tumour mechanisms, which efficacy depends on the tumour type and/or genotype of the cancer cell line. For example, both compounds influence BC cell cycle progression and inhibit cell growth and migration. In addition, these compounds enhance the expression of detoxifying and antioxidant enzymes by the activation of the Nrf2-dependent pathway and can also influence cell proliferation, apoptosis, migration, invasion, angiogenesis, and immunity. This article examines all the major mechanisms of antitumor action.

Keywords: indolecarbinol, diindolylmethane, molecular mechanisms of action, antioxidant, immunomodulation, organ protection, antitumor activity

For citation: Kareva EN. Indolecarbinol: Mechanisms of action, effects and prospects for clinical use. *Meditinskij Sovet.* 2025;19(23):151–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-557>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Препараты из растительного сырья привлекают внимание в контексте терапии онкологических, неврологических, сердечно-сосудистых, эндокринных и инфекционных заболеваний. Индол-3-карбинол (индинол, IC) и 3,3'-дииндолилметан (DIM) обладают рядом полезных для здоровья человека свойств и в настоящее время используются в виде нутрицевтиков для предотвращения гормонального дисбаланса, прибавки массы тела и рака, а также в качестве иммуномодуляторов [1].

Большинство клинических исследований посвящено изучению противоопухолевых эффектов IC и DIM при различных типах неоплазий, включая рак молочной железы, предстательной железы и печени. Параллельно увеличивается число исследований, посвященных влиянию этих соединений на другие заболевания. В статье представлена информация о фармакологических свойствах IC и DIM, а также текущие знания об их защитных эффектах при сердечно-сосудистых и неврологических заболеваниях, патологиях печени, нарушениях обмена веществ, микробных инфекциях, воспалительных заболеваниях, лекарственной токсичности и радиационных осложнениях. Обсуждается вопрос безопасности применения IC и DIM.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Механизм действия IC и DIM включает целый спектр внутриклеточных сигнальных путей, которые зависят от активности арильного углеводородного рецептора (AhR).

AhR относится к суперсемейству ядерных рецепторов (лиганд-активируемый транскрипционный фактор) [2]. Эндогенными лигандами AhR, по-видимому, являются индолы, образующиеся в результате метаболизма триптофана. Связывание с лигандом вызывает транспорт AhR в ядро, где он образует комплекс с белком ядерного транслокатора AhR (ARNT), после чего комплекс AhR/ARNT связывается со специфическими последовательностями ДНК, известными как элементы ответа на ксенобиотики (XRE), в регуляторных областях генов-мишеней [3]. Генов-мишеней AhR несколько – среди них гены микросомальных ферментов печени, белков апоптоза и регуляторов клеточного цикла, факторовangiогенеза и др. Рассмотрим наиболее изученные вторичные мишени IC (первичная – AhR).

XRE локализованы в промоторах генов, кодирующих ряд ферментов фазы I метаболизма (CYP) и несколько ферментов фазы II. IC и DIM повышают активность CYP1A1 и CYP1A2, глутатион-S-трансферазы тета-1 (GST q1) и альдокеторедуктазы [4]. Таким образом, IC и DIM проявляют антитоксическое действие, активируя защитную функцию печени в отношении гидрофобных субстратов

и ксенобиотиков, что способствует усиленному выведению потенциальных канцерогенов или токсинов. В то же время индукция ферментов метаболизма повышает вероятность побочных эффектов, включая риск межлекарственных взаимодействий.

Помимо вышеописанного механизма, IC и DIM повышают экспрессию детоксицирующих и антиоксидантных ферментов посредством активации Nrf2-зависимого пути [5]. Nrf2 (NF-E2-related factor 2) – это ключевой транскрипционный фактор, участвующий в защите клеток от повреждений при различных стрессовых воздействиях. Nrf2 представлен во всех клетках организма, и под его контролем находятся более 500 генов, которые запускают цепь реакций, оказывающих противовоспалительный, противоопухолевый, проапоптотический, антиоксидантный и другие эффекты [6].

В ядре Nrf2 связывается и активирует элемент антиоксидантного ответа (ARE), расположенный в промоторах генов, кодирующих антиоксидантные/детоксицирующие ферменты. Nrf2/ARE-зависимые гены кодируют такие антиоксидантные ферменты, как глутатион-S-трансфераза (GST), тиоредоксин, NAD(P)H-хиноноксидоредуктаза 1 (NQO-1) и гемоксигеназа 1 (HO-1). DIM и IC пробуждают ген Nrf2 [8].

Регуляция транскрипции зависимых генов DIM и IC не ограничивается только индукцией. Так, IC и DIM тормозят экспрессию ароматазы – фермента завершающей стадии синтеза эстрогенов, тем самым проявляя антиэстрогенное действие [9]. Более того, DIM и IC влияют на окислительный метаболизм эстрогенов через ферменты CYP1A1, CYP1A2 и CYP1B1. Два метаболита 17 β -эстрадиола вовлечены в патогенез новообразований молочной железы – 16 α -гидроксиэстрон (16 α -HE₁) и 2-гидроксиэстрон (2-HE₁). В отличие от 2-HE₁, являющегося слабым эстрогеном, 16 α -HE₁ обладает высокой эстрогенностью и, как было обнаружено, стимулирует пролиферацию клеток некоторых эстроген-чувствительных опухолевых линий [10]. Было высказано предположение, что смещение метаболизма 17 β -эстрадиола в сторону 2-HE₁ и уменьшение количества 16 α -HE₁ может снизить риск возникновения эстроген-чувствительного рака молочной железы [11]. В контролируемых клинических исследованиях пероральный прием IC и DIM повышал концентрацию 2-HE₁ или соотношение 2-HE₁:16 α -HE₁ в моче у женщин [12].

Антиэстрогенный эффект IC реализуется также за счет активируемого AhR протеасомно-зависимого разрушения ER α [13], т. е. снижения чувствительности клеток к эстрогенному сигналу.

IC и DIM влияют на несколько сигнальных путей, которые в опухолевых клетках часто нарушены. Противоопухолевая активность DIM и IC основана на механизмах, включающих передачу сигналов NF- κ B, Akt, Wnt,

PI3K/Akt/mTOR и AhR. Кроме того, miRNAs, которые действуют как супрессоры опухолей, активируются под действием DIM [14]. Воздействуя на перечисленные сигнальные пути, IC и DIM могут влиять на пролиферацию клеток, апоптоз, миграцию, инвазию, ангиогенез и иммунитет [15].

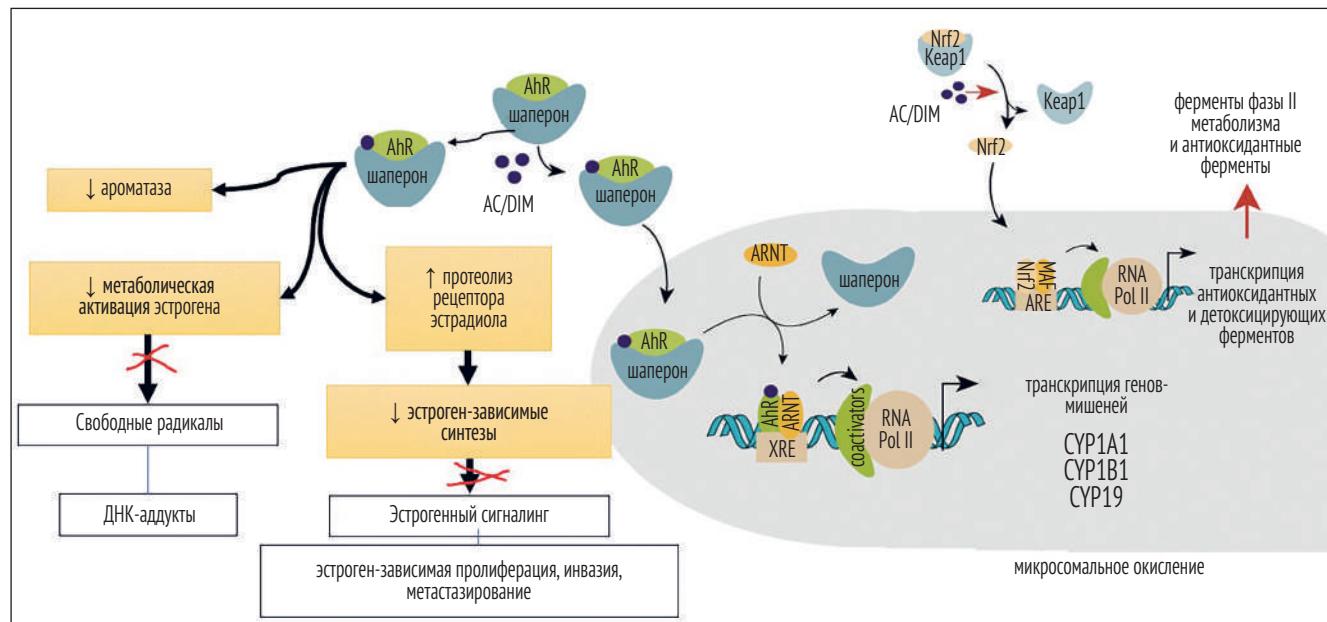
IC ингибирует эпителиально-мезенхимальный переход в клетках рака молочной железы [16]. DIM также ингибирует миграцию и инвазию клеток рака печени *in vitro* и *in vivo* посредством инактивации сигнального пути FAK [17]. Более того, DIM обращает вспять связанную с метилированием дисрегуляцию генов, участвующих в клеточной адгезии, хемотаксисе и воспалении, которые способствуют прогрессированию неоплазии [18].

Для обеспечения собственного роста инвазивные опухоли вынуждены развивать сосудистую сеть из уже существующих кровеносных сосудов. IC ингибирует индуцированную липополисахаридом (LPS) активацию макрофагов и секрецию ими проангигенных молекул, таких как оксид азота (NO), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), интерлейкин-6 (IL-6) и MMP-9, и предотвращает образование капилляраподобных структур из культивируемых эндотелиальных клеток пуповины человека [19]. Аналогично, IC ингибирует образование капилляраподобных структур из эндотелиальных клеток, стимулированных форболмистатацетатом (PMA) [20]. DIM блокирует PMA-индуцированную ангиогенную активность в эндотелиальных клетках пуповины человека [21].

Исследования *in vitro* показали, что DIM и IC имеют общие и несколько различных механизмов противоопухолевого действия, которые работают в зависимости от вида опухоли и/или генотипа линии раковых клеток. Например, оба соединения влияют на развитие клеточного цикла клеток рака молочной железы и подавляют рост и миграцию. Однако DIM вызывает апоптоз и анонкис в клетках рака молочной железы, тогда как IC индуцирует только апоптоз.

Рисунок 1. Молекулярные механизмы действия индолкарбинола и дииндолилметана (адаптировано из [1, 29])

Figure 1. Molecular mechanisms of action of indolecarbinol and diindolylmethane (adapted from [1, 29])



В целом механизмы противоопухолевого действия IC и DIM включают положительную и/или отрицательную регуляцию экспрессии и активности белков, регулирующих клеточные процессы, которые считаются признаками рака.

Противовоспалительное действие IC сводится к снижению уровня провоспалительных цитокинов и уменьшению плотности их рецепторов. IC ингибирует выработку NO, а также увеличивает его клиренс и снижает продукцию TNF- α и IL-10 активированными макрофагами [22]. Этот противовоспалительный эффект осуществляется за счет регуляции IC сигнального пути Toll/IL-1R, индуцирующего IFN- β [23]. Подобно IC, DIM снижает уровни NO, простаглантина E2 (PGE2), TNF- α , IL-6, IL-1 β , iNOS, мРНК фосфолипазы A2 (PLA2), NF- κ B в клетках Raw264.7, обработанных LPS [24]. Он также смягчает воспаление за счет снижения экспрессии ЦОГ2, iNOS, CXCL15, IL-6 и ингибитора киназы NF- κ B (IKB) [25]. По совокупности экспериментальных данных IC и DIM можно рассматривать как мощные противовоспалительные средства.

IC и/или DIM дифференцированно регулируют субпопуляции Т-клеток посредством активации или подавления микроРНК-зависимых путей, контролирующих прогрессирование клеточного цикла и апоптоз. IC и/или DIM могут модулировать клеточно-опосредованный иммунный ответ при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите [26], стафилококковом энтеротоксин-индуцированном воспалении легких [27] и гиперчувствительности замедленного типа [28].

IC и DIM связываются с AhR, после чего AhR проникает в ядро, где он образует комплекс с ARNT (рис. 1). Этот комплекс AhR/ARNT связывается со специфическими последовательностями ДНК, известными как XRE, в регуляторных областях генов-мишеней, в частности тех, которые участвуют в метаболизме ксенобиотиков. Nrf2 = фактор транскрипции, который связан с белком 1, ассоциированным

с Kelch-подобным белком (Keap1) в цитозоле. Keap1 реагирует на сигналы окислительного стресса или химические индукторы, высвобождая Nrf2. После высвобождения Nrf2 транслоцируется в ядро и связывается с ARE, расположенным в промоторах генов, кодирующих антиоксидантные/детоксицирующие ферменты. Связывание IC с AhR запускает протеасомно-зависимую деградацию ER α , в конечном итоге отменяя сигнальный путь ER α .

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Совокупность механизмов действия IC и DIM объясняет широкий спектр их фармакологической активности. Он включает защитные эффекты при метаболических нарушениях, неврологических заболеваниях, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и иммунной патологии, онкологических процессах. Большинство из перечисленных свойств IC были определены на доклинических стадиях с использованием экспериментальных животных или в исследованиях *in vitro*.

Данные клинических испытаний касаются преимущественно противоопухолевого потенциала IC и DIM.

Защитные эффекты индолкарбинола и дининдолилметана при различных заболеваниях

Метаболические нарушения. IC и DIM модулировали уровень глюкозы, инсулина и гликированного гемоглобина, снижали уровень диеновых конъюгатов и гидро-перекисей липидов, а также увеличивали уровень антиоксидантных ферментов и содержание витаминов С и Е у экспериментальных животных, получавших высокожирную диету. Согласно последним данным, применение IC и DIM предупреждает развитие диабетической ретинопатии и диабетической нефропатии [30].

IC в дозах 100 и 250 мг/кг регулирует уровень холестерина и ингибирует синтез триглицеридов [31]. Лечение IC уменьшало массу тела и накопление жира у мышей с избыточной массой тела. IC улучшает толерантность к глюкозе и снижает уровни сывороточной глюкозы, триацилглицеридов, инсулина и лептина [32].

Кроме того, IC и DIM регулируют дифференцировку адипоцитов. IC подавляет липогенез в адипоцитах, одновременно усиливая липолиз [33]. DIM ингибирует адипогенез 3T3-L1, вызванный MDI (метилизобутилксантин, дексаметазон и инсулин), и ожирение, вызванное высокожировой диетой, у мышей за счет снижения адипогенных белков, таких как PPAR- γ и C/EBP α . Также DIM тормозит фазу G1 (раннюю стадию адипогенеза).

Учитывая, что макрофагальный IL-6 усиливает накопление липидов в адипоцитах, ингибирование воспаления, опосредованного макрофагами, может предотвратить отложение липидов. IC ингибировал внутриклеточное накопление липидов в гипертрофированных адипоцитах посредством ингибирования IL-6 в совместных культурах макрофагов и адипоцитов, ингибировал инфильтрацию макрофагов, снижал экспрессию индуцибелльной синтазы оксида азота (iNOS) и увеличивал экспрессию PPAR- γ . Высокожировая диета подавляет сиртуин 1 (SIRT1), IC связывается

с деацетилазой SIRT1 и активирует его в адипоцитах [34]. IC ингибирует раннюю дифференцировку адипоцитов посредством снижения уровня адипогенных факторов, таких как C/EBP β , C/EBP δ , PPAR- γ и C/EBP α . В совокупности эти результаты предполагают, что IC ингибирует адипогенез посредством активации SIRT1 и AMPK α .

IC проявляет антиатеросклеротические эффекты, снижая накопление липидов и воспаление и улучшая состав микробиоты кишечника [35].

Заболевания печени. Печень играет решающую роль в выведении токсичных веществ из организма. Многие заболевания и химические вещества вызывают повреждение печени, нарушая ее защитные и метаболические функции [36]. Поэтому защита печени важна для сохранения нормальной физиологии организма. Результаты экспериментальных исследований показывают, что IC и DIM обладают потенциальным гепатопротекторным действием.

В недавнем исследовании IC и DIM продемонстрировали смягчение гепатотоксичности, вызванной CCl₄, за счет активации ядерного фактора Nrf2 и экспрессии гемоксигеназы-1 (HO-1), а также ингибирования NF- κ B, TNF- α и апоптоза [37]. IC снижает гепатотоксичность ацетальдегида и ингибирует повреждение печени и мозга, вызванное тиоацетамидом, за счет снижения уровня аммиака, ингибирования активности CYP1E1, подавления воспаления, окислительного стресса и митохондриальной дисфункции [38].

IC ослабляет повреждение печени и апоптоз гепатоцитов, вызванные этанолом, но не влияет на стеатоз, за счет ингибирования перекисного окисления липидов, противовоспалительного действия (снижение IL-1 β и инфильтрации нейтрофилов) и поддержания уровней и активности белков митохондриальных комплексов I, II и III. Кроме того, IC уменьшает проницаемость кишечника, вызванную этанолом, снижая уровень эндотоксина в сыворотке, предотвращая окислительный стресс, апоптоз энтероцитов и изменение уровня клаудина-1 [39].

При развитии фиброза печени наблюдается повышение уровня нескольких патологических факторов, таких как MDA, гидроксипролин, γ -актин гладких мышц, некроз, отложение коллагеновых волокон и α -SMA, и снижение активности супероксиддисмутазы (SOD) и MMP-2 [40]. IC уменьшает фиброз печени.

Таким образом, IC и DIM проявляют гепатопротекторное действие за счет модуляции окислительного стресса, воспаления, митохондриальной дисфункции и апоптоза, а также улучшения микробиоты кишечника, что подчеркивает их потенциал как мощных гепатопротекторных агентов. Хотя многочисленные исследования подтвердили гепатопротекторные свойства IC и DIM, их клиническая эффективность в защите печени от различных токсинов и инфекций остается недостаточно изученной. Следовательно, будущие исследования должны быть направлены на оценку клинического потенциала IC и DIM при заболеваниях печени.

Неврологические заболевания. IC и DIM интенсивно изучаются в контексте нейропротекторных механизмов при различных неврологических заболеваниях. IC ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную коллагеном, аденоzinидифосфатом, тромбином и арахидоновой кислотой,

тем самым предотвращая образование тромбов [41]. В лечении экспериментального инсульта у крыс, вызванного окклюзией средней мозговой артерии, IC способствует восстановлению неврологического дефицита [42].

DIM также ингибировал агрегацию тромбоцитов, вызванную аденоzinинфосфатом, коллагеном, тромбином и арахидоновой кислотой, снижал образование тромбов и смягчал неврологический дефицит у крыс с инсультом. При этом DIM уменьшал ишемию в нейронах гиппокампа, ингибируя аутофагию и апоптоз через активацию AhR/CYP1A1 и усиление активности гистондеацетилазы [43]. Введение IC грызунам с церебральным ишемическим ре-перфузионным повреждением вызывает снижение воспалительных параметров, маркеров окислительного стресса и интенсивности апоптоза. IC проявил нейропротекторное действие посредством облегчения воспаления и апоптоза [44]. DIM активирует AhR, что эффективно устраняет неврологические нарушения, вызванные внутримозговым кровоизлиянием у мышей. Активация AhR не только улучшала двигательную функцию, но и снижала уровень IL-6 и хемокинового лиганда 1 (CXCL1), уменьшала микроглиальную инфильтрацию и предотвращала потерю нейронов [45]. Кроме того, IC и DIM могут облегчать нейропатическую боль, однако механизмы их действия в модуляции болевого синдрома требуют дальнейшего изучения в будущих исследованиях [46].

В целом эти результаты показывают, что IC и DIM ингибируют нейротоксичность, вызванную лекарственными средствами и химическими веществами, и улучшают иммунную функцию, регулируют микро- и макроглию в мозге посредством активации AhR, т.е. обеспечивают обширную нейропротекцию при различных неврологических состояниях, включая инсульт, депрессию, стресс и лекарственную нейротоксичность. Следовательно, IC и DIM демонстрируют явный потенциал для перехода от лабораторного изучения к лечению пациентов.

Сердечно-сосудистые заболевания. IC вызывает увеличение фракции выброса левого желудочка, снижение конечного диастолического диаметра левого желудочка и соотношения масса сердца/вес тела в эксперименте. Кроме того, IC предотвращал и обращал вспять ремоделирование сердца посредством активации сигнализации AMPK- α [47]. DIM также усиливал энергетический метаболизм миокарда в модели ремоделирования сердца, вызванного перегрузкой давлением, тем самым эффективно предотвращая ремоделирование сердца [48]. IC и DIM дозозависимо снижают вызванное ангиотензином II (Ang II) увеличение предсердного натрийуретического пептида (ANP), мозгового натрийуретического пептида (BNP) и тяжелой цепи β -миозина (MHC) в клетках H9C2. В целом IC и DIM могут тормозить воспаление, окислительный стресс и апоптоз в кардиомиоцитах, тем самым ингибируя ремоделирование и гипертрофию сердца. Для изучения терапевтического потенциала этих двух соединений необходимы дальнейшие исследования.

IC снижает агрегацию тромбоцитов, окислительный стресс, воспаление, апоптоз и кровяное давление, нормализует сердечный ритм, снижает повреждение миокарда, вызванного изопротеренолом у крыс [49]. IC подавляет

экспрессию воспалительных маркеров, таких как Е-селектин, ICAM-1, антиген 1, ассоциированный с функцией лимфоцитов (LFA-1), и Mac-1, тем самым способствуя поддержанию здоровья эндотелия сосудов [50].

В совокупности результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что IC и DIM обладают антиагрегантной и антитромботической активностью, но не проявляют тромболитических свойств. Оба соединения защищают эндотелиальные клетки от воспалительного и окислительного повреждения и могут оказаться полезными для профилактики или лечения заболеваний, связанных с дисфункцией тромбоцитов и эндотелиальной дисфункцией. Необходимо провести дальнейшие исследования для определения клинической эффективности этих соединений.

Заболевания репродуктивной системы женщины. Старение яичников, обусловленное фиброзом, апоптозом и окислительным повреждением, приводит к бесплодию и врожденным дефектам [51]. Введение IC (20 мг/кг) старым мышам линии ICR (8 мес.) смягчает признаки возрастного повреждения яичников за счет ингибирования окислительного стресса и уменьшения фиброза [52]. В целом экспериментальные данные показывают, что IC защищает мужские и женские репродуктивные органы, которые пострадали из-за интоксикации бисфенолом. Дальнейшие исследования необходимы для изучения защитных и возможных токсических эффектов IC и DIM на репродуктивные органы.

Химиопрофилактика

IC и DIM повышают безопасность ряда цитостатических препаратов без снижения их противоопухолевой активности. IC смягчает вызванную цисплатином острую нефротоксичность без изменения противоопухолевой эффективности цитостатика в эксперименте [53]. IC снижает кардиотоксичность, вызванную доксорубицином, за счет ингибирования воспаления и окислительного стресса (активация пути NRF1/HO-1/NQO1) [54] в кардиомиоцитах и клетках костного мозга мышей. Более того, сочетание доксорубицина и IC показало лучшую противоопухолевую активность, чем монотерапия [55]. В целом сообщалось, что IC облегчает эти побочные эффекты, не изменяя противоопухолевые эффекты цисплатина, метотрексата, доксорубицина, циклофосфамида и блеомицина. Следовательно, существует перспектива совместного применения IC с этими средствами для снижения их токсичности.

Побочные эффекты и других препаратов могут быть теоретически скорректированы применением IC/DIM. Известно, что глюкокортикоиды (дексаметазон) вызывают апоптоз в остеобластах, который в дальнейшем прогрессирует до остеопороза, потери костной массы и окислительного стресса [56]. IC (5, 10, 20 мкМ, инкубация 2 ч) снижает вызванную дексаметазоном (1 мкМ, 24 ч) цитотоксичность и гибель клеток MC3T3-E1 за счет снижения активности каспаз 9, 8, 3 и PARP, а также повышения уровня антиоксидантных медиаторов, таких как NRF2, HO1 и NQO1 [57]. Как и его исходное соединение IC, DIM усиливает формирование костной ткани, о чем свидетельствует остеогенная дифференцировка клеток MC3T3-E1 *in vitro*, и усиливает экспрессию различных

маркеров формирования кости [58]. В результате и IC, и DIM были идентифицированы как эффективные химиопрофилактические средства [59, 60].

Дополнительная активность

IC и DIM нарушают рост и инвазию простейших, бактерий, грибов и вирусов, вмешиваясь в энергетический метаболизм и репликацию этих видов микроорганизмов.

Защитные свойства IC и DIM при различных заболеваниях представлены на *рис. 2*.

IC и DIM проявили защитные свойства при ряде соматических и эндокринных заболеваний, а также при токсичности, вызванной лекарственными средствами, химическими веществами и радиацией. Эти эффекты обусловлены способностью IC и DIM смягчать митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, глутаматную эксайтотоксичность, стресс эндоплазматического ретикулума, патологическую модификацию белков и повреждение ДНК, тем самым обеспечивая защиту при различных заболеваниях.

ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ИНДОЛКАРБИНОЛА И ДИИНДОЛИЛМЕТАНА

Несмотря на многочисленные положительные эффекты, IC и DIM могут вызывать некоторые побочные реакции, которые, как правило, наблюдаются при применении доз, значительно превышающих терапевтические. Так, в эксперименте показано, что субхроническое введение крысам IC в высоких дозах (≥ 150 мг/кг перорально) вызывает дозозависимое развитие лимфангиэктазии двенадцатиперстной кишки, тощей кишки и брыжеечных лимфатических узлов, а также накопление липидов в собственной пластинке некоторых сосудов [61]. Для сравнения: в клинических исследованиях терапевтического потенциала IC используют суточную дозу от 200 до 400 мг. Для человека массой 70 кг эти дозы соответствуют экспозиции от 2,9 до 5,7 мг/кг [62]. В клинических исследованиях отмечено небольшое повышение концентрации аланинаминотрансферазы в сыворотке крови (у двух женщин, принимавших неуказанные дозы добавок IC в течение 4 нед.) [63]. Один человек сообщил о кожной сыпи при приеме 375 мг IC в день [64]. Высокие дозы IC (800 мг в день) были связаны с симптомами нарушения равновесия и трепора, которые исчезали при снижении дозы [65]. В исследовании фазы I у женщин с высоким риском развития рака молочной железы у 5 из 20 участниц наблюдались желудочно-кишечные симптомы при приеме разовых доз ≥ 600 мг, тогда как у других участниц не было побочных эффектов при приеме разовых доз до 1 200 мг. При ежедневном употреблении 400 мг IC в течение 4 нед. побочные эффекты не наблюдались [66].

ПРЕПАРАТЫ С ДИИНДОЛИЛМЕТАНОМ И ИНДОЛКАРБИНОЛОМ

Несмотря на длительную историю изучения и использования средств на основе IC и DIM, практически все они представлены нутрицевтиками. Единственным лекарственным препаратом с соответствующим данному определению

● **Рисунок 2.** Защитные свойства индолкарбинола и дииндолиметана при различных заболеваниях

● **Figure 2.** Protective effects of indolecarbinol and diindolylmethane against various diseases

	Инсульт, нейропатическая боль, перинатальная асфиксия
	Фиброз яичников, мастопатия
	НАЖБП, лекарственная гепатотоксичность, фиброз
	Острый респираторный дистресс-синдром
	Язва, острый колит, нарушение микробиоты
	Гипертрофия, нефропатия
	Ремоделирование, гипертрофия, лекарственная кардиотоксичность, инфаркт миокарда, аритмия, гипертония
	Диабет

уровнем доказательной базы и действующим началом IC является Индинол Форт[®]. Основное показание для его назначения – циклическая масталгия, в том числе на фоне доброкачественной гиперплазии молочной железы.

Данные, подтверждающие терапевтическую эффективность Индинол Форт[®] в лечении различных форм фиброзно-кистозной мастопатии, были получены в ряде клинических исследований, проведенных в московских и региональных медицинских центрах РФ в период с 2007 по 2023 г. [67]. В общей сложности в этих исследованиях приняли участие около 1 тыс. женщин пременопаузального возраста. У подавляющего большинства пациенток, принимавших Индинол Форт[®], выявлено снижение и/или полное купирование болевого синдрома (ослабление или исчезновение масталгии); снижение пальпаторной, эхографической и маммографической плотности молочных желез; положительная динамика показателей УЗИ молочных желез (уменьшение размеров и количества кист, полный регресс небольших кист); положительное влияние на структуру ткани молочных желез по результатам оценки BI-RADS; улучшение эмоционального состояния, положительная динамика тревожно-депрессивных симптомов и повышение качества жизни. Учитывая, что известные механизмы действия IC характеризуют его как средство, обладающее онкопротекторным эффектом, данный результат имеет важное значение для профилактики рака молочной железы у пациенток с циклической масталгией.

Индинол Форт[®] принимают внутрь дважды в день не задолго до еды. Рекомендуемая доза составляет 200 мг, максимальная суточная – 400 мг. Стандартная терапия продолжается до 6 мес., ее длительность определяется и корректирует врач. Курсовая терапия IC в течение 6 мес.

необходима для реализации терапевтического эффекта, т. к. такая продолжительность позволяет повлиять на патогенез мастопатии и гиперпластических процессов, способствующих развитию рака молочной железы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После перорального приема здоровыми женщинами с высоким риском рака молочной железы однократных доз IC в диапазоне от 200 до 1 200 мг IC в плазме крови не обнаруживается через 1 ч после приема [68], тогда как уровень DIM достигает пика в плазме примерно через 2 ч после приема IC и выводится из крови в течение 24 ч. IC всасывается из кишечника и системно распределяется в хорошо перфузируемых тканях, таких как печень, легкие, мозг, почки и др. [69]. Кислая среда желудка позволяет молекулам IC конденсироваться, поэтому лекарства, которые снижают концентрацию кислоты в желудке (антациды, антагонисты рецепторов гистамина 2-го типа и ингибиторы протонной помпы), могут затруднить образование DIM. Однако неизвестно, ограничивают ли эти препараты биологическую активность, свойственную IC и его производным [65].

IC метаболизируется в основном в фазы I и II печеночного метаболизма, индуцируя ферменты CYP1A2 и CYP3A4; DIM подвергается печеночному окислению и глюкуронидации. Период полувыведения IC из плазмы короткий – 1–2 ч, тогда как у DIM он более длительный – 4–8 ч. Среднее остаточное время (MRT) составило 1,16 ч, а Cmax и Tmax – менее 30 мин. Сообщалось, что оба соединения выводятся в основном через кишечник и с мочой. AUC (от 329 до 3376 ч × нг/мл), t ½ (от 3 до 5 ч) и Tmax (от 2 до 3 ч) варьировали между дозами IC 400 и 1 200 мг [71], что указывает

на возможность использования этих доз для достижения химиопрофилактического эффекта [70]. DIM повышает экспрессию CYP3A4 и MDR1. Поэтому рекомендуется избегать одновременного использования DIM с препаратами, которые быстро метаболизируются CYP3A4 и MDR1 [71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

IC и DIM продемонстрировали многочисленные защитные эффекты за счет антиоксидантной, противовоспалительной, антиапоптотической, иммуномодулирующей и детоксицирующей активности. Они модулируют экспрессию ферментов биотрансформации, которые участвуют в метаболизме и выведении многих биологически активных соединений, включая стероидные гормоны, лекарственные препараты, канцерогены и токсины. Доказательные и клинические исследования показали, что антиэстрогенная активность IC и DIM может помочь снизить риск развития гормонозависимых видов рака. IC и олигомеры IC способны влиять на множественные сигнальные пути, которые нарушены в опухолевых клетках, например, те, которые контролируют пролиферацию клеток, апоптоз, миграцию, инвазию и ангиогенез. Введение лекарственного препарата Индинол Форт® в клинические рекомендации – первое успешное внедрение научно обоснованного и клинически доказанного эффективного способа контроля симптомов доброкачественной мастопатии. Будущие исследования должны быть направлены на изучение всего спектра клинического применения IC и DIM. 

Поступила / Received 27.10.2025
Поступила после рецензирования / Revised 22.11.2025
Принята в печать / Accepted 24.11.2025

Список литературы / References

1. Srikanth Y, Reddy DH, Anusha VL, Dumala N, Viswanadhan MK, Chakravarthi G et al. Unveiling the Multifaceted Pharmacological Actions of Indole-3-Carbinol and Diindolylmethane: A Comprehensive Review. *Plants*. 2025;14(5):827. <https://doi.org/10.3390/plants14050827>.
2. Hubbard TD, Murray IA, Perdew GH. Indole and Tryptophan Metabolism: Endogenous and Dietary Routes to Ah Receptor Activation. *Drug Metab Dispos*. 2015;43(10):1522–1535. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.064246>.
3. Sato S. Molecular biology of the Ah receptor and its role in carcinogenesis. *Toxicol Lett*. 2001;120(1-3):1–7. [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(01\)00301-0](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(01)00301-0).
4. Li Y, Li X, Sarkar FH. Gene expression profiles of i3C- and DIM-treated PC3 human prostate cancer cells determined by cDNA microarray analysis. *J Nutr*. 2003;133(4):1011–1019. <https://doi.org/10.1093/jn/133.4.1011>.
5. Saw CL, Cintron M, Wu TY, Guo Y, Huang Y, Jeong WS, Kong AN. Pharmacodynamics of dietary phytochemical indoles IC and DIM: Induction of Nrf2-mediated phase II drug metabolizing and antioxidant genes and synergism with isothiocyanates. *Biopharm Drug Dispos*. 2011;32(5):289–300. <https://doi.org/10.1002/bdd.759>.
6. Шиловский ГА, Сорокина ЕВ, Орловский ИВ. Транскрипционный фактор NRF2 – мишень активирующих антиоксидантную систему клетки препаратов: перспективные применения при возрастных заболеваниях. *Клиническая геронтология*. 2021;(11-12):57–62. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202111-12057-062>. Shilovsky GA, Sorokina EV, Orlovsky IV. Transcription factor NRF2 – a target of potential antioxidant drugs: prospects in treatment of age-related diseases. *Clinical Gerontology*. 2021;(11-12):57–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.26347/1607-2499202111-12057-062>.
7. Watson GW, Beaver LM, Williams DE, Dashwood RH, Ho E. Phytochemicals from cruciferous vegetables, epigenetics, and prostate cancer prevention. *AAPS J*. 2013;15(4):951–961. <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9504-4>.
8. Wu TY, Khor TO, Su ZY, Saw CL, Shu L, Cheung KL et al. Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3'-diindolylmethane in vitro in TRAMP C1 cell line and in vivo TRAMP prostate tumors. *AAPS J*. 2013;15(3):864–874. <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9493-3>.
9. Licznerska BE, Szaefer H, Murias M, Bartoszek A, Baer-Dubowska W. Modulation of CYP19 expression by cabbage juices and their active components: indole-3-
- carbinol and 3,3-diindolylmethane in human breast epithelial cell lines. *Eur J Nutr*. 2013;52(5):1483–1492. <https://doi.org/10.1007/s00394-012-0455-9>.
10. Yuan F, Chen DZ, Liu K, Sepkovic DW, Bradlow HL, Auburn K. Anti-estrogenic activities of indole-3-carbinol in cervical cells: implication for prevention of cervical cancer. *Anticancer Res*. 1999;19(3A):1673–1680. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10470100/>.
11. Bradlow HL, Telang NT, Sepkovic DW, Osborne MP. 2-hydroxyestrone: the 'good' estrogen. *J Endocrinol*. 1996;150(Suppl):S259–S265. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8943806/>.
12. Reed GA, Peterson KS, Smith HJ, Gray JC, Sullivan DK, Mayo MS et al. A phase I study of indole-3-carbinol in women: tolerability and effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(8):1953–1960. <https://doi.org/10.1158/1055-996E.PI-05-0121>.
13. Marconett CN, Sundar SN, Poindexter KM, Stueve TR, Bjeldanes LF, Firestone GL. Indole-3-carbinol triggers aryl hydrocarbon receptor-dependent estrogen receptor (ER)alpha protein degradation in breast cancer cells disrupting an ERalpha-GATA3 transcriptional cross-regulatory loop. *Mol Biol Cell*. 2010;21(7):1166–1177. <https://doi.org/10.1091/mbc.e09-08-0689>.
14. 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):867–878. <https://doi.org/10.2174/cdr.2020.53>.
15. Власов АВ, Якушевская ОВ. Химиопрофилактические свойства 3,3'-дииндолилметана: от экспериментального до клинического применения. *Гинекология*. 2024;26(3):270–274. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2024.3.202953>. Vlasov AV, Yakushevskaya OV. Chemopreventive properties of 3,3'-diindolylmethane: From experimental to clinical studies. A review. *Gynecology*. 2024;26(3):270–274. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2024.3.202953>
16. Ho JN, Jun W, Choue R, Lee J. IC and ICZ inhibit migration by suppressing the EMT process and FAK expression in breast cancer cells. *Mol Med Rep*. 2013;7(2):384–388. <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.1198>.
17. Li WX, Chen LP, Sun MY, Li JT, Liu HZ, Zhu W. 3,3'-Diindolylmethane inhibits migration, invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma by suppressing FAK signaling. *Oncotarget*. 2015;6(27):23776–23792. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4196>.

18. Wong CP, Hsu A, Buchanan A, Palomera-Sanchez Z, Beaver LM, Houseman EA et al. Effects of sulforaphane and 3,3'-diindolylmethane on genome-wide promoter methylation in normal prostate epithelial cells and prostate cancer cells. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e86787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086787>.
19. Wang ML, Shih CK, Chang HP, Chen YH. Antiangiogenic activity of indole-3-carbinol in endothelial cells stimulated with activated macrophages. *Food Chem.* 2012;134(2):811–820. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.02.185>.
20. Wu HT, Lin SH, Chen YH. Inhibition of cell proliferation and in vitro markers of angiogenesis by indole-3-carbinol, a major indole metabolite present in cruciferous vegetables. *J Agric Food Chem.* 2005;53(13):5164–5169. <https://doi.org/10.1021/jf050034w>.
21. Kunimasa K, Kobayashi T, Kaji K, Ohta T. Antiangiogenic effects of indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane are associated with their differential regulation of ERK1/2 and Akt in tube-forming HUVEC. *J Nutr.* 2010;140(1):1–6. <https://doi.org/10.3945/jn.109.112359>.
22. Tsai JT, Liu HC, Chen YH. Suppression of inflammatory mediators by cruciferous vegetable-derived indole-3-carbinol and phenylethyl isothiocyanate in lipopolysaccharide-activated macrophages. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:293642. <https://doi.org/10.1155/2010/293642>.
23. Jiang J, Kang TB, Shim do W, Oh NH, Kim TJ, Lee KH. Indole-3-carbinol inhibits LPS-induced inflammatory response by blocking TRIF-dependent signaling pathway in macrophages. *Food Chem Toxicol.* 2013;57:256–261. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.03.040>.
24. Cho HJ, Seon MR, Lee YM, Kim J, Kim JK, Kim SG, Park JH. 3,3'-Diindolylmethane suppresses the inflammatory response to lipopolysaccharide in murine macrophages. *J Nutr.* 2008;138(1):17–23. <https://doi.org/10.1093/jn/138.1.17>.
25. Park SY, Shim JH, Kim JD, Yoon Park JH. The Effect of 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced COX-2 Expression by 3,3'-Diindolylmethane (DIM) on Human Mammary Epithelial Cells. *J Korean Soc Food Sci Nutr.* 2012;41(12):1701–1707. Available at: <https://www.e-jkfn.org/journal/view.html?uid=5097&vmd=Full>.
26. Rouse M, Rao R, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. 3,3'-Diindolylmethane ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by promoting cell cycle arrest and apoptosis in activated T cells through microRNA signaling pathways. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;350(2):341–352. <https://doi.org/10.1124/jpet.114.214742>.
27. Elliott DM, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. 3,39-Diindolylmethane Ameliorates Staphylococcal Enterotoxin B-Induced Acute Lung Injury through Alterations in the Expression of MicroRNA that Target Apoptosis and Cell-Cycle Arrest in Activated T Cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;357(1):177–187. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.226563>.
28. Singh NP, Singh UP, Rouse M, Zhang J, Chatterjee S, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Dietary Indoles Suppress Delayed-Type Hypersensitivity by Inducing a Switch from Proinflammatory Th17 Cells to Anti-Inflammatory Regulatory T Cells through Regulation of MicroRNA. *J Immunol.* 2016;196(3):1108–1122. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501727>.
29. Higdon J, Drake VJ, Delage B, Williams DE. *Indole-3-carbinol*. Linus Pauling Institute, Micronutrient Information Center, Oregon State University; 2025. Available at: <https://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/phytochemicals/indole-3-carbinol>.
30. Choi KM, Yoo HS. Amelioration of Hyperglycemia-Induced Nephropathy by 3,3'-Diindolylmethane in Diabetic Mice. *Molecules*. 2019;24(24):4474. <https://doi.org/10.3390/molecules24244474>.
31. Maiyoh GK, Kuh JE, Casaschi A, Theriault AG. Cruciferous indole-3-carbinol inhibits apolipoprotein B secretion in HepG2 cells. *J Nutr.* 2007;137(10):2185–2189. <https://doi.org/10.1093/jn/137.10.2185>.
32. Chang HP, Wang ML, Hsu CY, Liu ME, Chan MH, Chen YH. Suppression of inflammation-associated factors by indole-3-carbinol in mice fed high-fat diets and in isolated, co-cultured macrophages and adipocytes. *Int J Obes.* 2011;35(12):1530–1538. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.12>.
33. Okulicz M, Hertig I, Chichlowska J. Effects of indole-3-carbinol on metabolic parameters and on lipogenesis and lipolysis in adipocytes. *Czech J Anim Sci.* 2009;54(4):182–189. <https://doi.org/10.17221/1745-CJAS>.
34. Choi Y, Um SJ, Park T. Indole-3-carbinol directly targets SIRT1 to inhibit adipocyte differentiation. *Int J Obes.* 2013;37(6):881–884. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.158>.
35. Mao X, Paerhadi G, Wu Y, Cheng LF. Modulation of gut microbiota, up-regulation of ZO-1, and promotion of metabolism as therapeutic mechanisms of indole-3-carbinol against obesity in mice. *Front Pharmacol.* 2024;15:1499142. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1499142>.
36. Ezhilarasan D. Oxidative stress is bane in chronic liver diseases: Clinical and experimental perspective. *Arab J Gastroenterol.* 2018;19(2):56–64. <https://doi.org/10.1016/j.agj.2018.03.002>.
37. Munakami S, Chand L, Shin HB, Jang KY, Jeong YJ. Indole-3-Carbinol Derivative DIM Mitigates Carbon Tetrachloride-Induced Acute Liver Injury in Mice by Inhibiting Inflammatory Response, Apoptosis and Regulating Oxidative Stress. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2048. <https://doi.org/10.3390/ijms21062048>.
38. Ramakrishna K, Sinku S, Majumdar S, Singh N, Gajendra TA, Rani A, Krishnamurthy S. Indole-3-carbinol ameliorated the thioacetamide-induced hepatic encephalopathy in rats. *Toxicology*. 2023;492:153542. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2023.153542>.
39. Choi Y, Abdellameged MA, Song BJ. Preventive effects of indole-3-carbinol against alcohol-induced liver injury in mice via antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic mechanisms: Role of gut-liver-adipose tissue axis. *J Nutr Biochem.* 2018;55:12–25. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.11.011>.
40. Ping J, Gao AM, Xu D, Li RW, Wang H. Therapeutic effect of indole-3-carbinol on pig serum-induced hepatic fibrosis in rats. *Yao Xue Xue Bao.* 2011;46(8):915–921. (In Chinese) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22007515/>.
41. Paliwal P, Chauhan G, Gautam D, Dash D, Patre SCU, Krishnamurthy S. Indole-3-carbinol improves neurobehavioral symptoms in a cerebral ischemic stroke model. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2018;391(6):613–625. <https://doi.org/10.1007/s00210-018-1488-2>.
42. Ramakrishna K, Jain SK, Krishnamurthy S. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Indole-3-carbinol in Experimental Focal Ischemic Injury. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2022;47(4):593–605. <https://doi.org/10.1007/s13318-022-00771-y>.
43. Rzemieniec J, Wnuk A, Lasoń W, Bilecki W, Kajta M. The neuroprotective action of 3,3'-diindolylmethane against ischemia involves an inhibition of apoptosis and autophagy that depends on HDAC and AhR/CYP1A1 but not ERα/CYP1A1 signaling. *Apoptosis.* 2019;24(5–6):435–452. <https://doi.org/10.1007/s10495-019-01522-2>.
44. Peng L, Zhu X, Wang C, Jiang Q, Yu S, Song G et al. Indole-3-carbinol (I3C) reduces apoptosis and improves neurological function after cerebral ischemia-reperfusion injury by modulating microglia inflammation. *Sci Rep.* 2024;14(1):3145. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53636-6>.
45. Matsumoto K, Kinoshita K, Yoshimizzi A, Kurauchi Y, Hisatsune A, Seki T, Katsuki H. Laquinimod and 3,3'-diindolylmethane alleviate neuropathological events and neurological deficits in a mouse model of intracerebral hemorrhage. *J Neuroimmunol.* 2020;342:577195. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577195>.
46. Gehrcke M, Sari MHM, Ferreira LM, Barbieri AV, Giuliani LM, Prado VC et al. Nanocapsules improve indole-3-carbinol photostability and prolong its antinociceptive action in acute pain animal models. *Eur J Pharm Sci.* 2018;111:133–141. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.09.050>.
47. Deng W, Zong J, Bian Z, Zhou H, Yuan Y, Zhang R et al. Indole-3-carbinol protects against pressure overload induced cardiac remodeling via activating AMPK-α. *Mal Nutr Food Res.* 2013;57(9):1680–1687. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300012>.
48. Deng W, Wei L, Zong J, Bian Z, Zhou H, Zhang R, Tang Q. Attenuation of cardiac remodeling by indole-3-carbinol in mice is associated with improved energy metabolism. *Int J Cardiol.* 2014;172(3):e531–e533. <https://doi.org/10.1016/j.ijcardiol.2014.01.066>.
49. Ramakrishna K, Krishnamurthy S. Indole-3-carbinol ameliorated the isoproterenol-induced myocardial infarction via multimodal mechanisms in Wistar rats. *Nat Prod Res.* 2022;36(23):6044–6049. <https://doi.org/10.1080/14786419.2022.2041632>.
50. Ampofo E, Lachnit N, Rudzitis-Auth J, Schmitt BM, Mengen MD, Laschke MW. Indole-3-carbinol is a potent inhibitor of ischemia-reperfusion-induced inflammation. *J Surg Res.* 2017;21(5):434–46. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.03.019>.
51. Zhu Z, Xu W, Liu L. Ovarian aging: Mechanisms and intervention strategies. *Med Rev.* 2023;2(6):590–610. <https://doi.org/10.1515/mr-2022-0031>.
52. Hu H, Li F, Zhu F, Li J, Wang S, He Z et al. Indole-3-carbinol ameliorates ovarian damage in female old mice through Nrf2/HO-1 pathway activation. *Biochem Pharmacol.* 2024;223:116193. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116193>.
53. Baez-Gonzalez AS, Carrasco-Carrillo JA, Figueroa-Gonzalez G, Quintas-Granados LI, Padilla-Benavides T, Reyes-Hernandez OD. Functional effect of indole-3-carbinol in the viability and invasive properties of cultured cancer cells. *Biochem Biophys Rep.* 2023;35:101492. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101492>.
54. Adwas AA, Elkhoely AA, Kabel AM, Abdel-Rahman MN, Eissa AA. Anti-cancer and cardioprotective effects of indole-3-carbinol in doxorubicin-treated mice. *J Infect Chemother.* 2016;22(1):36–43. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.10.001>.
55. Hajra S, Patra AR, Basu A, Bhattacharya S. Prevention of doxorubicin (DOX)-induced genotoxicity and cardiotoxicity: Effect of plant derived small molecule indole-3-carbinol (I3C) on oxidative stress and inflammation. *Biomed Pharmacother.* 2018;101:228–243. <https://doi.org/10.1016/j.bioph.2018.02.088>.
56. Ilías I, Milionis C, Zoumakis E. An Overview of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G et al. (eds). *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278968/>.
57. Lin H, Gao X, Chen G, Sun J, Chu J, Jing K et al. Indole-3-carbinol inhibits lucocorticoid-induced apoptosis in osteoblastic cells through blocking ROS-mediated Nrf2 pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;460(2):422–427. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.03.049>.
58. Ma Y, Zhu Y, Wang F, Zhao G, Huang L, Lu R et al. 3,3'-Diindolylmethane promotes bone formation – A assessment in MC3T3-E1 cells and zebrafish. *Biochem Pharmacol.* 2024;230(Pt 3):116618. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116618>.
59. Beaver LM, Yu TW, Sokolowski EI, Williams DE, Dashwood RH, Ho E. 3,3'-Diindolylmethane, but not indole-3-carbinol, inhibits histone deacetylase activity in prostate cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012;263(3):345–351. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.07.007>.
60. Boyle MC, Crabb TA, Wyde ME, Painter JT, Hill GD, Malarkey DE et al. Intestinal lymphangiectasis and lipidosis in rats following subchronic exposure to indole-3-carbinol via oral gavage. *Toxicol Pathol.* 2012;40(4):561–576. <https://doi.org/10.1177/0192623311436178>.
61. Wyde ME, Boyle MC, Herbert RA, Nyska A, Adams ET, Atkinson B et al. 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):NTP-TR-584. <https://doi.org/10.22427/NTP-TR-584>.
62. Wong GY, Bradlow L, Sepkovic D, Mehl S, Mailman J, Osborne MP. Dose-ranging study of indole-3-carbinol for breast cancer prevention. *J Cell Biochem Suppl.* 1997;67(S28-29):111–116. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4644\(1997\)28/29:<111::aid-jcb1>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4644(1997)28/29:<111::aid-jcb1>3.0.co;2-k).
 63. McAlindon TE, Gulin J, Chen T, Klug T, Lahita R, Nuite M. Indole-3-carbinol in women with SLE: effect on estrogen metabolism and disease activity. *Lupus*. 2001;10(11):779–783. <https://doi.org/10.1177/096120330101001104>.
 64. Rosen CA, Woodson GE, Thompson JW, Hengesteg AP, Bradlow HL. Preliminary results of the use of indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;118(6):810–815. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(98\)70274-8](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(98)70274-8).
 65. Reed GA, Arneson DW, Putnam WC, Smith HJ, Gray JC, Sullivan DK 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):2477–2481. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0396>.
 66. Киселев ВИ, Сметник ВП, Сутурина ЛВ, Селиванов СП, Рудакова ЕБ, Рахматуллина ИР и др. Индолкарбинол – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодинии. *Акушерство и гинекология*. 2013;(7):56–63. Режим доступа: <https://elibrary.ru/rfkyoj>.
Kiselev VI, Smetnik VP, Suturina LV, Selivanov SP, Rudakova EB, Rakhamatullina IR et al. Indole carbinol is a multitargeted therapy option for cyclic mastodynia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2013;(7):56–63. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/rfkyoj>.
 67. Родионов ВВ, Сметник АА. Добропачественные заболевания молочных желез. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018;(1):90–100. Режим доступа: https://acu-gin-journal.ru/ru/jarticles_acu/342.html.
Rodionov VV, Smetnik AA. Benign breast diseases. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2018;(1):90–100. (In Russ.) Available at: https://acu-gin-journal.ru/ru/jarticles_acu/342.html.
 68. Su J, Fang H, Lin Y, Yao Y, Liu Y, Zhong Y et al. 3,3'-Diindolylmethane Ameliorates Metabolism Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease via Ahr/p38 MAPK Signaling. *Nutrients*. 2025;15;17(10):1681. <https://doi.org/10.3390/nut17101681>.
 69. Hender SS, Rorvik DM. *PDR for Nutritional Supplements*. 2nd ed. Thomson Reuters; 2008. 788 p.
 70. Муйжнек ЕЛ, Киселев ВИ, Рожкова НИ, Ашрафян ЛА. *Между мастопатией и раком молочной железы: факторы риска и патогенетическое лечение*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. 336 с.
 71. Pondugula SR, Flannery PC, Abbott KL, Coleman ES, Mani S, Samuel T, Xie W. Diindolylmethane, a naturally occurring compound, induces CYP3A4 and MDR1 gene expression by activating human PXR. *Toxicol Lett*. 2015;232(3):580–589. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.12.015>.

Информация об авторе:

Карева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор кафедры фармакологии Института цифрового био дизайна и искусственного интеллекта в медицине, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; elenakareva@mail.ru

Information about the author:

Elena N. Kareva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology named after Acad. P.V. Sergeev, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Pharmacology, Institute of Digital Biodesign and Artificial Intelligence in Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; elenakareva@mail.ru