

БЕЗОПАСНОСТЬ И ФАРМАКОКИНЕТИКА НОВОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ДИИНДОЛИЛМЕТАНА В ВИДЕ СУППОЗИТОРИЕВ

Киселев В.И.¹, Друх В.М.¹, Кузнецов И.Н.², Муйжнек Е.Л.³, Пчелинцева О.И.¹

¹ФГОУ высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; E-mail: ekazueva@yandex.ru

²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва; 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1; E-mail: Kuznetsov@ilmixgroup.ru

³Закрытое акционерное общество «МираксБиоФарма»; 121248, г. Москва, Кутузовский пр-т., д. 12, стр. 2, E-mail: MuizhnekEL@ilmixgroup.ru

Проведено изучение безопасности и фармакокинетики нового препарата Цервикон-ДИМ на основе дииндолилметана (ДИМ), представленного в лекарственной форме «суппозитории вагинальные». В исследование безопасности было включено 19 пациенток с диагнозом CIN 1-2. Экспериментальная группа получала препарат Цервикон-ДИМ в дозе 100 мг ДИМ в сутки или 200 мг ДИМ в сутки в течение 90 дней. В ходе исследования в опытной группе было зафиксировано 7 нежелательных явлений (НЯ) и 3 НЯ в контрольной группе. Все зарегистрированные НЯ имели незначительную выраженность. Связь НЯ с приемом исследуемого препарата была в основном оценена как маловероятная. Серьезных НЯ ни в одной группе отмечено не было. На 10 здоровых пациентках было показано, что препарат Цервикон-ДИМ не обладает системной биодоступностью, что дополнительно увеличивает безопасность лечения.

Ключевые слова: 3,3'-дииндолилметан (ДИМ), суппозитории, CIN, безопасность, фармакокинетика, клинические исследования.

SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF DIINDOLYLMETHANE IN SUPPOSITORY FORM

Kiselev V.I.¹, Drukh V.M.¹, Kuznetsov I.N.², Muizhnek E.L.³, Pchelintseva O.I.¹

¹Peoples' Friendship University of Russia (PFUR), Miklukho-Maklaya St., 6, Moscow, 117198, Russia, E-mail: ekazueva@yandex.ru

²Moscow State Medical Stomatological University (MGMSU) n.a. A. I. Evdokimov., Delegatskaya St., 2/1, Moscow, 127473, Russia, E-mail: Kuznetsov@ilmixgroup.ru

³ZAO «MiraxBioPharma», 12 Kutuzovsky av., Moscow, 121248, Russia, E-mail: MuizhnekEL@ilmixgroup.ru

This clinical trial was conducted to evaluate the safety and pharmacokinetics of the suppositories based on 3,3'-diindolylmethane (DIM). A total of 19 patients with CIN 1-2 were enrolled. They were randomized to receive placebo or 100, or 200 mg/day DIM for 3 months. Seven adverse events (AEs) were reported in experimental group and three AEs were registered in placebo group. All AEs were mild or moderate. The AEs observed were judged as unlikely to be treatment related. In both groups there were no reported serious adverse events. Study in 10 healthy subjects has revealed no systemic bioavailability that additionally increases safety of therapy.

Keywords: 3,3'-diindolylmethane (DIM), suppositories, CIN, safety, pharmacokinetics, clinical trials.

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), или дисплазия шейки матки, характеризуется интенсивной пролиферацией клеток эпителия шейки матки с появлением в них атипических изменений. Различают легкую, умеренную и тяжелую форму дисплазии (CIN 1, CIN 2, CIN 3, соответственно). При этом лечение данной патологии направлено на предупреждение процесса озлокачествления с целью не допустить развитие рака шейки матки (РШМ).

Главным фактором патогенеза CIN считается инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ). ДНК ВПЧ кодирует синтез онкобелков E6 и E7, отличающихся множественностью туморогенных функций. Во-первых, вирусные онкобелки индуцируют переход дифференцированных клеток цервикального эпителия в S-фазу клеточного цикла, что запускает их активную пролиферацию, ведущую к развитию CIN. Во-вторых, онкобелки E6 и E7 обладают выраженным иммуносупрессивным действием. В-третьих, ВПЧ-онкобелки способны вызывать мутации и аномальные эпигенетические изменения, приводящие к изменению экспрессии генов и белков, отвечающих за противоопухолевую защиту и процессы ДНК-репарации, что вызывает прогрессию CIN 1-2 в CIN 3 и далее в РШМ [1].

В патогенезе папилломавирусной инфекции, приводящей к усилению пролиферации вирус-инфицированных клеток, значительную роль играют женские половые гормоны – эстрогены, которые стимулируют клеточный рост в эстроген-чувствительных тканях [2, 3]. В настоящее время известно, что соотношение двух основных метаболитов эстрадиола: физиологического 2-гидроксиэстрона (2-OHE1) к проканцерогенному 16 α -гидроксиэстрону (16 α -OHE1) является универсальным биомаркером при определении риска возникновения и прогноза течения эстроген-зависимых диспластических и неопластических процессов [4].

Таким образом, при развитии CIN необходимо наличие и взаимодействие как минимум трех таких факторов как активация метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16 α -OHE1, активная экспрессия онкобелков E6 и E7 ВПЧ, а также индукция множественных повреждений хромосомной ДНК инфицированной клетки, завершающих процесс трансформации нормальной клетки в атипичную.

Известно, что 3,3'-дииндолилметан (ДИМ) обладает способностью одновременно блокировать множество молекулярных механизмов, стимулирующих патологическую клеточную пролиферацию и последующий канцерогенез. Показано, что в условиях *in vitro* и *in vivo* ДИМ в тканях шейки матки стимулирует апоптоз опухолевых клеток, подавляет воспаление, оказывает антиангиогенный и антиметастатический эффекты [5].

В доклинических исследованиях продемонстрирована антипролиферативная активность индол-3-карбинола (ИЗК) – метаболитического предшественника ДИМ – в ВПЧ-трансформированных клетках цервикального эпителия, а в пилотных клинических исследованиях была показана способность ИЗК повышать соотношение 2-OHE1/16 α -OHE1 в сторону 2-OHE1 [6-8]. Кроме того, установлено, что ИЗК, блокирует эстрадиол-зависимую активацию онкогена E7, в результате чего снижается уровень экспрессии онкобелка E7 и тормозится гормон-зависимая пролиферация вирус-инфицированных клеток [8].

В работе Bradlow и соавт. 2009 г. [9] на K14-ВПЧ16-трансгенной мышью модели была доказана способность ДИМ, получаемого животными с пищей, подавлять развитие

цервикальных дисплазий и тормозить их переход в РШМ. Наконец, в пилотных клинических исследованиях при пероральном приеме высоких доз формулированного BioResponse-DIM (BR-DIM), представляющего собой кристаллический ДИМ в микродисперсном крахмале и имеющего в 1,5-2 раза большую биодоступность по сравнению с неформулированным ДИМ, наблюдалось разрешение умеренных и тяжелых дисплазий шейки матки [10].

Поскольку этиологический агент CIN – ВПЧ – размножается и персистирует только в эпителиальных клетках шейки матки, местно применяемая фармакологическая композиция на основе ДИМ должна иметь преимущество перед пероральными лекарственными формами за счет достижения более высоких концентраций ДИМ в пораженной ткани. Кроме того, при местном применении препарата будет снижено его системное воздействие, что дополнительно увеличит безопасность лечения.

С учетом вышеприведенных фактов был создан препарат Цервикон-ДИМ (суппозитории вагинальные), содержащий 100 мг 3,3'-дииндолилметана [11]. Целью данного исследования была оценка безопасности исследуемого препарата Цервикон-ДИМ (3,3'-дииндолилметан) у женщин с CIN 1-2, а также изучение его системной биодоступности при интравагинальном применении у здоровых женщин.

Материалы и методы

Тестовые композиции. Суппозитории вагинальные Цервикон-ДИМ (3,3'-дииндолилметан) (100 мг ДИМ на суппозиторий, ЗАО «ИльмиксГрупп», Россия), содержащие липофильную основу, поливинилпирролидон и бутилгидроксианизол; суппозитории с плацебо.

Пациенты и лечение. В исследование безопасности препарата Цервикон-ДИМ было включено 19 пациенток в возрасте 18-39 лет с гистологически верифицированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией 1-2 степени (CIN 1-2).

За 45 дней до начала исследования испытуемые проходили скрининговое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, кольпоскопию, биопсию шейки матки, клинический и биохимический анализ крови. Из исследования исключались пациентки с инфекцией мочеполовой системы в фазе активного воспаления, заболеваниями сердечно-сосудистой и нервной системы, почечной или печеночной недостаточностью, а также имеющие злокачественные новообразования любой локализации, цервикальную интраэпителиальную неоплазию 3-ей степени (CIN 3) или CIS (*cancer in situ*). Площадь участков дисплазии цервикального эпителия не должна была быть менее 1,5 см². В качестве критериев исключения из исследования были также приняты положительные тесты RW или ВИЧ, беременность и лактация, злоупотребление алкоголем, наркотическая или лекарственная зависимость. Не допускалось использование других экспериментальных препаратов за 30 дней до приема первой дозы исследуемого препарата.

После подписания информированного согласия испытуемых распределили на две группы – экспериментальную (12 пациенток) и контрольную (7 пациенток). Двум пациенткам из экспериментальной группы исследуемый препарат назначался в дозе 100 мг ДИМ в сутки (1 суппозиторий с плацебо + 1 суппозиторий исследуемого препарата в сутки) и десяти пациенткам из экспериментальной группы – в дозе 200 мг ДИМ в сутки (1 суппозиторий исследуемого препарата 2 раза в сутки). Семь пациенток из второй группы получали плацебо (1 суппозиторий с плацебо 2 раза в сутки). Активная терапия проводилась в течение 90 дней. Исследование предусматривало три контрольных визита: в начале исследования, через месяц и через 90 дней после начала исследования. Объединение в одну группу пациенток, принимавших разные дозы экспериментального препарата, было связано с небольшим числом пациенток, включенных в исследование на промежуточном этапе.

Оценка безопасности и переносимости терапии проводилась клинически и с помощью инструментально-лабораторных методов исследования. Все нежелательные явления (НЯ), наблюдавшиеся в процессе исследования, регистрировались с учетом их характера, степени выраженности, длительности и установленной связи с приемом исследуемого препарата. Мониторинг безопасности исследуемой терапии проводился на основании клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови (определение уровня глюкозы, белка, креатинина, общего билирубина, активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)). Проводилось измерение температуры тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД), систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), регистрация ЭКГ.

Исследование фармакокинетики препарата Цервикон-ДИМ. Для исследования фармакокинетики препарата было отобрано 10 здоровых испытуемых женского пола. Введение суппозитория препарата Цервикон-ДИМ осуществлялось интравагинально, натощак, в дозировке 400 мг ДИМ (4 суппозитория по 100 мг ДИМ с промежутком в 30 минут). Добровольцы находились в гинекологическом кресле и препарат вводился врачом-гинекологом. Первый прием пищи разрешался через 4 часа после введения препарата.

Сбор и подготовка образцов крови. Пациенткам был установлен кубитальный катетер, через который проводился забор проб крови. Катетер удалялся не позднее чем через 24 часа после постановки. До применения препарата отбиралась исходная проба крови. Повторные заборы крови производились в пластиковые пробирки (содержащие гепарин) через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12 и 24 ч после введения последнего суппозитория. Пробы крови центрифугировали (центрифуга ОПн-8 УХЛ4.2, Россия) в течение 10 минут при 3000 об\мин, после чего плазму переносили в чистые пробирки, замораживали и хранили до начала проведения анализа при температуре -35°C.

Количественное определение в крови. Определение концентрации ДИМ в образцах плазмы крови проводили методом ВЭЖХ на колонке Eclipse XDB C18 (150 × 2,1 мм, 5 мкм) (Agilent, США) на жидкостном хроматографе System Gold HPLC (Beckman, США) с УФ-спектрометрическим детектированием (280 нм). В качестве элюента использовали ацетонитрил. Скорость элюирования составляла 1,0 мл/мин. Хроматографирование проводили при температуре 20°C.

Статистическая обработка. Для выявления зависимости между частотой НЯ и группой исследования использовали критерий хи-квадрат (χ^2). Оценка 95% доверительных интервалов проводилась с использованием метода Клоппера-Пирсона. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы Statistica 8.0.

Результаты

Всего в ходе исследования в опытной и контрольной группах было зафиксировано 10 нежелательных явлений (НЯ) у 7 испытуемых. При этом в группе пациенток, получавших исследуемый препарат, через месяц после начала терапии было зафиксировано 4 НЯ, через три месяца от начала исследования – еще 3 НЯ. В группе испытуемых, получавших плацебо, в течение недели после начала наблюдения было зафиксировано 1 НЯ и через месяц – еще 2 НЯ (Таблица 1). Случаи развития нескольких НЯ зафиксированы у двух испытуемых, у одной испытуемой одно и то же НЯ было зафиксировано на двух визитах.

Таблица 1

Количество нежелательных явлений, отмеченных в ходе визитов 1-3 в группах исследования.

Проявление НЯ на визитах		Количество НЯ в группе		
		Цервикон-ДИМ (n=12)	Плацебо (n=7)	Всего (n=19)
НЯ (1-й день)	Нет	12 (100,0%)	6 (86,0%)	18 (95,0%)
	Да	0 (0,0%)	1 (14,0%)	1 (5,0%)
НЯ (30-й день)	Нет	8 (67,0%)	5 (71,0%)	13 (68,0%)
	Да	4 (33,0%)	2 (29,0%)	6 (32,0%)
НЯ (90-й день)	Нет	9 (75,0%)	7 (100,0%)	16 (84%)
	Да	3 (25,0%)	0 (0,0%)	3 (16 %)

В ходе визитов 2-3 в экспериментальной группе и группе плацебо регистрировались следующие типы НЯ: обильные "хлопьевидные" выделения из половых путей, задержка менструации на 14 дней, повышение активности ферментов АЛТ и АСТ, симптомы ОРВИ,

насморк, жжение и зуд во влагалище, жидкий стул, повышение СОЭ. Распределение НЯ в исследуемых группах по типу и количеству представлено в Таблице 2.

Типы и количество нежелательных явлений, отмеченных в ходе визитов 2-3 в группах исследования.

Тип НЯ (0-й – 90-й дни)	Количество НЯ в группе			95% доверительны й интервал
	Цервикон- ДИМ (n=12)	Плацебо (n=7)	Всего (n=19)	
Нет	6 (50%)	4 (57,1%)	10 (52,6%)	28,9%-75,6%
Обильные "хлопьевидные выделения" из половых путей	1 (8,3%)	0 (0%)	1 (5,3%)	0,1%-26,0%
Задержка менструации	1 (8,3%)	0 (0%)	1 (5,3%)	0,1%-26,0%
Повышение активности ферментов АЛТ и АСТ	1 (8,3%)	1 (14,3%)	2 (10,5%)	1,3%-33,1%
Симптомы ОРВИ, насморк	1 (8,3%)	0 (0%)	1 (5,3%)	0,1%-26,0%
Жжение и зуд во влагалище	2 (16,7%)	0 (0%)	2 (10,5%)	1,3%-33,1%
Жидкий стул в первые три дня от начала исследования	0 (0%)	1 (14,3%)	1 (5,3%)	0,1%-26,0%
Повышение СОЭ	0 (0%)	1 (14,3%)	1 (5,3%)	0,1%-26,0%

Для каждого из визитов по критерию χ^2 было проведено сравнение доли НЯ в исследуемых группах. Значимость критерия χ^2 для визита 1 (1-й день) составила 0,368, для визита 2 (30-й день) – 0,621, для визита 3 (90-й день) – 0,385. Таким образом, не было выявлено корреляции между группами исследования и наличием НЯ, то есть НЯ на фоне применения препарата Цервикон-ДИМ развивались не чаще, чем на фоне применения плацебо.

В ходе исследования не было отмечено клинически значимого изменения параметров жизненно важных функций организма (САД, ДАД, ЧСС, ЧДД, температуры тела). У пациенток экспериментальной группы не было выявлено статистически значимых изменений содержания гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов в крови.

Необходимо отметить, что настоящий отчет о результатах исследования является промежуточным и в нем имеется ряд пропущенных значений для некоторых исследуемых показателей (общий белок, альбумин, креатинин, глюкоза, общий билирубин, АЛТ, АСТ, PQ, QRS, QT). В связи с этим для некоторых пациенток не представляется возможным сравнить динамику указанных показателей от начального скрининга до последнего визита.

Долгосрочную безопасность применения препарата Цервикон-ДИМ можно будет оценить после получения окончательных результатов.

Отметим, что случаи смертей, а также серьезные нежелательные реакции в ходе настоящего исследования отмечены не были. Связь наблюдавшихся НЯ с приемом препарата была расценена как сомнительная в трех случаях, как возможная – в трех случаях, как вероятная – в двух случаях. Связь наблюдавшихся НЯ с приемом препарата присутствовала в одном случае. Еще в одном случае связь имевшихся у пациенток НЯ с приемом препарата не подлежала классификации.

В четырех случаях из десяти было проведено медикаментозное лечение НЯ.

На основании полученных и проанализированных данных можно сделать вывод о благоприятном профиле безопасности препарата Цервикон-ДИМ.

Исследование фармакокинетики препарата Цервикон-ДИМ. Динамика концентрации ДИМ в плазме крови исследовалась на 10 здоровых пациентках после интравагинального введения препарата в дозе 400 мг ДИМ (4 суппозитория по 100 мг ДИМ каждый). Полученные результаты представлены в Таблице 3.

Таблица 3

Динамика концентрации дииндолилметана в плазме крови здоровых пациенток.

Время забора крови после введения препарата (часы)	Концентрация ДИМ (нг/мл) в образцах крови здоровых пациенток									
	001	002	003	004	005	006	007	008	009	010
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	5	0	0	5	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	*	0	0	0	0	0	0

0 – ДИМ не обнаружен, * проба отсутствовала

Нами установлено, что при интравагинальном применении суппозитория Цервикон-ДИМ у здоровых пациенток активное вещество ДИМ практически не попадает в системный

кровоток. ДИМ в концентрациях до 9 нг/мл в плазме крови регистрировался лишь у одной пациентки. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что препарат Цервикон-ДИМ не обладает системной биодоступностью.

Обсуждение

По результатам проведенного исследования была показана хорошая переносимость препарата Цервикон-ДИМ, произведенного на основе активной субстанции ДИМ, при интравагинальном применении у женщин с диагнозом CIN 1-2.

Полученные данные подтверждают результаты исследований, проведенных ранее другими авторами. Так в исследовании 2012 г, проведенном Castañon и соавт. [12], ежедневный пероральный прием 150 мг формуляции BR-DIM в течение 6 месяцев хорошо переносился пациентками с легкими поражениями эпителия шейки матки (CIN 1). При этом наиболее частым наблюдавшимся негативным эффектом было потемнение мочи, обусловленное присутствием в ней безвредного побочного продукта. Кроме этого, было зарегистрировано несколько незначительных НЯ, таких как диарея, головные боли и тошнота. Однако статистически значимых различий между количеством НЯ в экспериментальной и контрольной группах отмечено не было. В другом, более раннем исследовании безопасности BR-DIM на здоровых добровольцах было показано, что однократный пероральный прием BR-DIM в дозах до 200 мг не вызывает отрицательных побочных эффектов. При приеме дозы 300 мг BR-DIM один из шести пациентов сообщил о легкой тошноте и головной боли, еще у одного была зарегистрирована рвота, которая была оценена как вероятно связанная с приемом исследуемого препарата [13].

В нашем исследовании зафиксированные НЯ имели незначительную выраженность, а связь с приемом препарата была в основном оценена как маловероятная.

Помимо исследования безопасности нами было показано отсутствие системной биодоступности активного вещества ДИМ при интравагинальном применении препарата Цервикон-ДИМ, что подтверждает его высокую биодоступность при местных аппликациях.

Для последующего изучения эффективности препарата Цервикон-ДИМ, а также для расширенного исследования показателей безопасности планируется проведение дальнейших клинических исследований.

Научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы были выполнены в ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» в рамках исполнения комплексного проекта по созданию высокотехнологичного производства «Производство лекарственных средств на основе биотехнологий для лечения социально-значимых заболеваний», финансируемого Министерством образования и науки Российской Федерации в соответствии с постановлением Правительства РФ №218.

Список литературы

1. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. – М: Димитрейд График Групп, 2004. – С. 180.
2. Auborn K.J. The interaction between HPV infection and estrogen metabolism in cervical carcinogenesis / Auborn K.J., Woodworth C., DiPaolo J.A. et al. // *Int. J. Cancer.* – 1991. – Vol. 49. - № 6. – P. 867-9.
3. Chung S.H. Requirement for estrogen receptor α in a mouse model for human papillomavirus-associated cervical cancer / Chung S.H., Wiedmeyer K., Shai A. et al. // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68. - № 23. – P. 9928-34.
4. Morimoto Y., Conroy S.M., Pagano I.S., et al. Urinary estrogen metabolites during a randomized soy trial / Morimoto Y., Conroy S.M., Pagano I.S. et al. // *Nutr. Cancer.* – 2012. – Vol. 64. - № 2. – P. 307-14.
5. Banerjee S. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): From bench to clinic / Banerjee S., Kong D., Wang Z. et al. // *Mutat. Res.* – 2011. – Vol. 728. - № 1-2. – P. 47-66.
6. Zhu J. Anti-proliferative and pro-apoptotic effects of 3,3'-diindolylmethane in human cervical cancer cells / Zhu J., Li Y., Guan C. et al. // *Oncol. Rep.* – 2012. – Vol. 28. - №3. – P. 1063-8.
7. Carter T.H. Diindolylmethane alters gene expression in human keratinocytes in vitro / Carter T.H., Liu K., Ralph W.J. et al. // *J. Nutr.* – 2002. – Vol. 132. - №11. – P. 3314-24.
8. Chen D.Z. Indole-3-Carbinol and Diindolylmethane Induce Apoptosis of Human Cervical Cancer Cells and in Murine HPV16-Transgenic Preneoplastic Cervical Epithelium / Chen D.Z., Qi M., Auborn K.J. et al. // *J. Nutr.* – 2001. – Vol. 131. - №12. – P. 3294-302.
9. Sepkovic D.W. Diindolylmethane inhibits cervical dysplasia, alters estrogen metabolism, and enhances immune response in the K14-HPV16 transgenic mouse model / Sepkovic D.W., Stein J., Carlisle A.D. et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2009. – Vol. 18. - №11. – P. 2957-64.
10. Zeligs M.A. Absorption-enhanced 3,3'-diindolylmethane: human use in HPV-related, benign and pre-cancerous conditions / Zeligs M.A., Sepkovic D.W., Manrique C. // *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 43. – P. 3198.
11. Киселев В.И. Суппозитории вагинальные на основе 3,3'-дииндолилметана (метиндола) (RU 2318510).
12. Castañón A. Effect of diindolylmethane supplementation on low-grade cervical cytological abnormalities: double-blind, randomised, controlled trial / Castañón A., Tristram A., Sasien P. et al. // *Br J Cancer.* – 2012. – Vol. 106. - № 1. – P. 45–52.
13. Reed G.A. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of absorption-enhanced 3,3'-diindolylmethane in healthy subjects / Reed G.A., Sunega J.M., Sullivan D.K., et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2008. – Vol. 17. - №10. – P. 2619-24.

Рецензенты:

Миронова Э.М., д.б.н., главный научный сотрудник отдела клинических исследований ФГБУ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова», г. Москва;

Провалова Н.В., д.м.н., заместитель главного врача по научной работе НМУ «Лечебно-диагностический центр, г. Томск.