

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ НОВОЙ ФОРМУЛЯЦИИ ДИИНДОЛИЛМЕТАНА НА ПАЦИЕНТКАХ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

[В. М. Друх¹, М. А. Пальцев², И. Н. Кузнецов³, Е. А. Андрианова⁴, П. М. Барановский⁵](#)

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва)

²ФГБУ «Российская академия наук» (г. Москва)

³ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им.
А.И. Евдокимова» (г. Москва)

⁴ЗАО «ИльмиксГрупп» (г. Москва)

⁵НИЦ «Курчатовский институт» (г. Москва)

Изучена фармакокинетика новой формуляции «Цинетон» на основе действующего вещества 3,3'-дииндолилметан (ДИМ), содержащей плюроник, у 5-ти пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии. Концентрацию ДИМ в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием после однократного перорального приема препарата в дозе 300 мг ДИМ. Средняя величина AUC составила $343,9 \pm 112,9$ нг·ч/мл, средняя максимальная концентрация (C_{max}) ДИМ в плазме крови — $121,5 \pm 38,7$ нг/мл, среднее время достижения C_{max} — $2,2 \pm 0,45$ ч. Установлено, что вещество ДИМ определяется в плазме крови пациенток на протяжении 10 часов после однократного введения препарата, рассчитанное среднее время удержания препарата в системном кровотоке (MRT_{0inf}) составило $4,4 \pm 1,35$ ч. Период полувыведения (T_{1/2}) составил $1,9 \pm 1,6$ ч. Полученные результаты подтвердили высокую биодоступность препарата «Цинетон».

Ключевые слова: 3,3'-дииндолилметан (ДИМ), фармакокинетика, биодоступность, плюроник, гиперплазия эндометрия, клиническое исследование.

Друх Вадим Михайлович — кандидат медицинских наук, руководитель научных проектов Института медико-биологических проблем ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, e-mail: DruhVM@ilmixgroup.ru

Пальцев Михаил Александрович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный ученый секретарь Президиума РАН, г. Москва, e-mail: mpaltzev@gmail.com

Кузнецов Игорь Николаевич — кандидат биологических наук, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Московский государственный

медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», г. Москва, e-mail: Kuznetsovin@ilmixgroup.ru

Андрианова Евгения Александровна — медицинский советник ЗАО «ИльмиксГрупп», г. Москва, e-mail: AndrianovaEA@ilmixgroup.ru

Барановский Павел Менделеевич — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник НИЦ «Курчатовский институт», г. Москва, e-mail: pbaranovsky@ya.ru

Введение. Рак эндометрия (РЭ) — одна из самых распространенных онкогинекологических патологий в развитых странах (14,7 случаев на 100 тыс. женского населения), возникающая у женщин преимущественно в период пре- и перименопаузы [1]. В структуре онкологической заболеваемости среди женщин РЭ занимает пятое место в мире, составляя около 320 тыс. случаев в год, при этом уровень заболеваемости и смертности от РЭ в последнее время неуклонно растет [2]. При лечении РЭ на ранних стадиях заболевания в основном применяется хирургический метод, включающий гистерэктомию или билатеральную оофорэктомию (хирургическое удаление обоих яичников) в сочетании с тазовой лимфаденэктомией (иссечением тазовых лимфатических узлов) [3]. Для пациенток, прошедших хирургическое лечение, прогноз для жизни относительно благоприятный, однако остается вероятность возникновения рецидивов и/или отрицательных побочных эффектов [4]. Чтобы уменьшить послеоперационный риск развития рецидивов РЭ применяется адъювантная химио- и радиотерапия в различных комбинациях, однако вопрос о необходимости проведения адъювантной терапии при РЭ остается дискуссионным [5].

Известно, что существует ряд предраковых состояний, предрасполагающих и запускающих канцерогенные процессы в эндометрии. Согласно современным представлениям гиперплазии эндометрия (ГЭ), в частности их осложненные клиничко-морфологические формы, могут рассматриваться как предшественники РЭ [6]. В 1994 году ВОЗ приняла классификацию ГЭ, согласно которой выделяют простую и сложную ГЭ без атипии, а также простую и сложную ГЭ с атипией. Установлено, что существует корреляция между выраженностью атипических цитологических изменений в эндометрии и риском развития РЭ [7-9].

На протяжении последних десятилетий наблюдается возрастающий интерес к разработке новых терапевтических подходов к лечению ГЭ с целью предотвращения озлокачествления неопластических процессов в ткани эндометрия. К настоящему времени накоплен значительный экспериментальный и клинический материал о молекулярных процессах, лежащих в основе патогенеза гиперпластических процессов в органах и тканях репродуктивной системы женщин. Поиск, разработка и использование фармацевтических агентов, таргетно воздействующих на ключевые молекулярные мишени, могут позволить эффективное проведение профилактики развития РЭ.

Дииндолилметан (DIM) является стабильными хорошо абсорбируемым *in vivo* метаболитом индол-3-карбинола (I3C) [10]. DIM обеспечивает мощную противоопухолевую защиту клеток, благодаря широкому спектру его биологических активностей [11], и является перспективным терапевтическим агентом в отношении ГЭ и РЭ [12, 13].

Доказано, что эстрогены играют определяющую роль в стимуляции патологической

пролиферации трансформированных клеток эндометрия — типичной гормон-зависимой ткани [14]. В клинических исследованиях продемонстрирована способность I3C и DIM восстанавливать нарушенный баланс эстрогенов, благодаря стимуляции образования 2-гидроксиэстрогена (2-OHE1) — антипролиферативного метаболита эстрогена [15, 16].

В многочисленных экспериментах *in vivo* показана способность DIM подавлять развитие злокачественных опухолей органов и тканей репродуктивной системы [17], в том числе РЭ [18], благодаря одновременному проявлению антипролиферативного [19], проапоптотического [20], антиангиогенного [22], противовоспалительного [23] и других основополагающих эффектов. Большое значение имеет недавно обнаруженная ДНК-деметилирующая активность DIM, приводящая к восстановлению активности опухоль-супрессорных генов [21]. Известна также избирательная активность DIM в отношении **особого пула клеток опухоли — раковых** стволовых клеток, которые, согласно современным представлениям, являются главной причиной рецидивирования и метастазирования злокачественных опухолей [24].

Известно, что терапевтическая активность лекарственного вещества является функцией его концентрации в крови пациента. В тканях-мишенях DIM обычно проявляет низкую биодоступность из-за низкой растворимости и ограниченной способности проникать через барьерные мембраны [25]. Поэтому актуальной является задача разработки инновационных фармацевтических композиций с улучшенными механизмами биораспределения DIM. В состав разработанного нами препарата «Цинетон» входит высокобиодоступный DIM, помещенный в наноконтейнеры из плуроника — блок-сополимера оксиэтилена и оксипропилена, который позволяет существенно увеличивать биологическую доступность активной субстанции при пероральном применении. Безопасность и эффективность данной формуляции была подтверждена в проведенных ранее доклинических испытаниях [26].

Цель исследования: изучение фармакокинетических параметров новой формуляции DIM при однократном введении у пациенток с ГЭ без атипии.

Материалы и методы

Тестовые композиции. Капсулы (3,3'-дииндолилметан) (100 мг DIM в капсуле, ЗАО «МираксБиоФарма», Россия), содержащие в качестве вспомогательных веществ коллифор 407 (плуроник), лактозы моногидрат, целлюлозу микрокристаллическую, кроскармеллозу натрия, магния стеарат.

Пациенты и лечение. В исследовании приняли участие 5 пациенток в возрасте 28-49 лет с гистологически верифицированным диагнозом ГЭ без атипии.

За 15 дней до начала исследования испытуемые проходили скрининговое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, пайпель-биопсию эндометрия с гистологическим исследованием материала, УЗИ органов малого таза, гинекологический мазок на флору, тесты на инфекционные заболевания, клинический и биохимический анализы крови, ЭКГ. Из исследования исключались пациентки в период пременопаузального и менопаузального возраста; женщины, страдающие субмукозной миомой матки, эндометриозом III степени, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), а также имеющие диагноз РЭ или злокачественные новообразования любой другой локализации, артериальные или венозные тромбоэмболические нарушения, непереносимость лактозы, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой и нервной системы, почечную или печеночную недостаточность. В качестве критериев исключения из исследования были также приняты беременность и лактация, положительные тесты

на RW и/или ВИЧ, злоупотребление алкоголем, наркотическая или лекарственная зависимость. Не допускалось использование других лекарственных препаратов за 30 дней до приема первой дозы исследуемого препарата.

Фармакокинетическое исследование проводилось в день приема первой дозы препарата «Цинетон» (после приема утренней дозы — 300 мг DIM). При этом в день проведения исследования и до момента отбора последней пробы крови пациентки препарат больше не принимали. В кубитальную вену пациенток вводился внутривенный катетер. До приема препарата отбиралась исходная проба крови (5–7 мл). Исследуемый препарат «Цинетон» в дозе 300 мг (3 капсулы по 100 мг) пациентки получали натощак. Пациентки проглатывали препарат, не разжевывая, запивая его 200 мл кипяченой воды комнатной температуры в присутствии врача-исследователя. Первый прием пищи разрешался через 4 часа после приема препарата. Повторные заборы крови производились в пластиковые пробирки (содержащие 2–3 капли гепарина) через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12 и 24 часа после приема препарата. Заборы крови осуществлялись с помощью кубитального катетера, который удалялся из вены не позднее 24 часов после его установки. Плазму крови отделяли центрифугированием и хранили при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до проведения анализа.

Подготовка проб плазмы крови для последующего анализа. К 500 мкл плазмы добавляли 1000 мкл ацетонитрила и смешивали на вортексе в течение 10 с. Затем центрифугировали при скорости 14 тыс. об/мин в течение 10 мин. Супернатант отделяли и упаривали на ротационном вакуумном концентраторе. Полученный остаток растворяли в 100 мкл ацетонитрила. Аликвота 50 мкл.

Определение концентрации DIM в плазме крови. Концентрация DIM в плазме крови определялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Количественное определение DIM в образцах плазмы крови проводили на жидкостном хроматографе с УФ-спектрометрическим детектированием «Agilent 1200» (Agilent Technologies, США). Разделение проводили на колонке Eclipse XDB-C18 (150 × 2,1 мм; 5 мкм) (Agilent Technologies, США), при температуре 20 °C. В качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила и 0,1 % раствора муравьиной кислоты в деионизированной воде. Скорость потока составляла 1 мл/мин. Параметры УФ-детектора: 280 нм. Время удерживания DIM — 8,0 мин. Предел определения DIM — 10 нг/мл.

На основании показателей концентрации был произведен расчет стандартных фармакокинетических параметров: площади под фармакокинетической кривой (AUC); значение максимальной концентрации в плазме крови (C_{\max}); время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{\max}); период полувыведения DIM из плазмы крови ($T_{1/2}$); объем распределения, нормализованный по биодоступности (V_d/F); системный клиренс, нормализованный по биодоступности (CL/F); время удержания препарата в организме (MRT_{0inf}).

Статистический анализ. Статистический анализ данных и оформление результатов проведены с использованием пакетов SPSS Statistics 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) и Microsoft Excel 2007. Рассчитывались следующие статистические параметры: среднее арифметическое значение, стандартное отклонение. Фармакокинетические параметры рассчитывали модельно-независимым методом статистических моментов с помощью программы WinNonLin (Pharsight Corporation, Mountain View, California USA) для персонального компьютера.

Результаты. С целью оценки биологической доступности исследуемого лекарственного

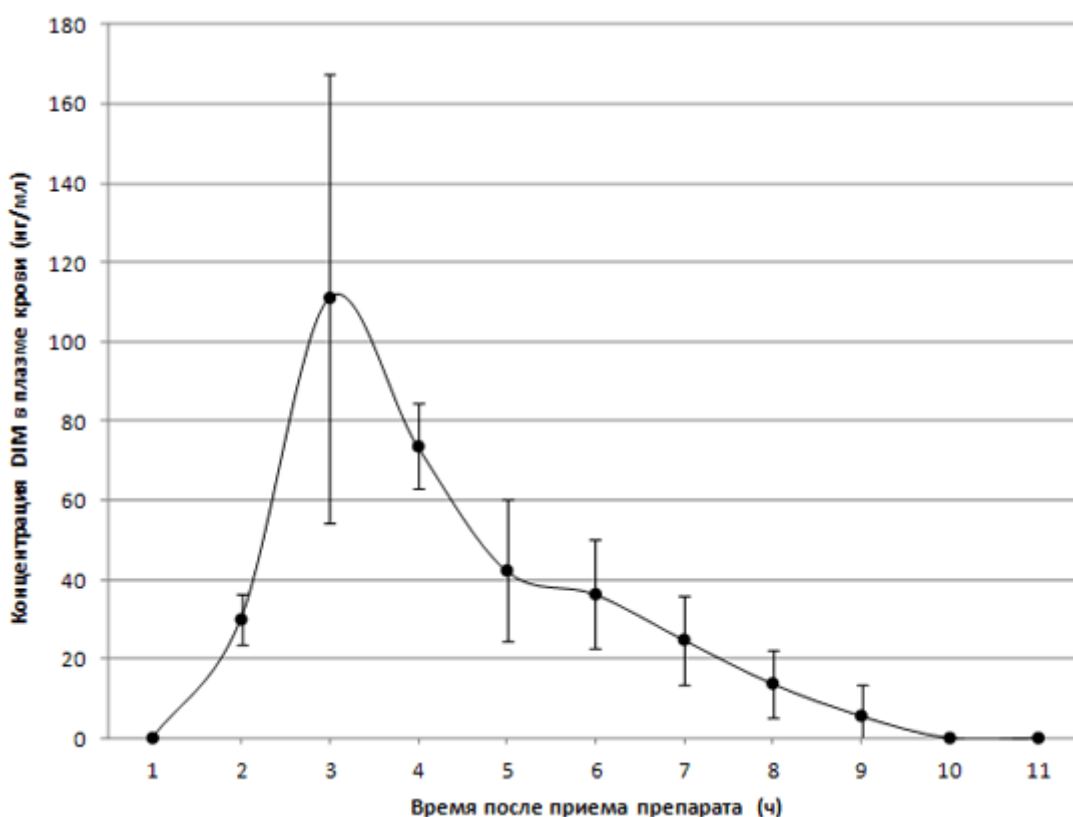
средства были определены концентрации DIM в образцах плазмы крови пациенток с ГЭ без атипии при однократном применении препарата «Цинетон» (300 мг DIM). На основе полученных данных были рассчитаны основные фармакокинетические параметры, позволяющие количественно охарактеризовать параметры биодоступности (Cl/F; Vd/F), величину площади под фармакокинетической кривой зависимости концентрация — время (AUC_{0-t}), время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) и значение максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}).

Фармакокинетическое исследование позволило установить, что препарат «Цинетон» обладает хорошей биодоступностью, средняя величина AUC составила $343,9 \pm 112,9$ нг·ч/мл. Средняя максимальная концентрация (C_{max}) DIM в плазме достигала $121,5 \pm 38,7$ нг/мл через T_{max} $2,2 \pm 0,45$ ч, период полувыведения (T_{1/2}) составил $1,9 \pm 1,6$ ч. Более детально значения параметров фармакокинетики указаны в таблице.

Фармакокинетические параметры 3,3'-дииндолилметана (DIM) в плазме крови пациенток с ГЭ без атипии после однократного приема препарата «Цинетон» (300 мг DIM)

Параметры	C _{max} (нг/мл)	AUC _{0t} (нг·ч/мл)	AUC _{0inf} (нг·ч/мл)	Cl/F (л/ч)	T _{max} (ч)	T _{1/2} (ч)	Vd/F (л/ч)	MRT _{0inf} (ч)
Среднее значение	121,5	304,1	343,9	0,01	2,2	1,9	0,03	4,4
Стандартное отклонение	38,7	107,6	112,9	0,01	0,45	1,6	0,02	1,35

Кривая фармакокинетики (усредненный фармакокинетический профиль DIM) после однократного введения препарата «Цинетон» (300 мг DIM) представлена на рисунке.



Зависимость концентрации 3,3'-дииндолилметана (DIM) в плазме крови пациенток с ГЭ без атипии от времени после однократного приема препарата «Цинетон» (300 мг DIM),

для каждого момента времени показано среднее значения и стандартное отклонение

Обсуждение. В целом характер кривой фармакокинетики DIM, полученный на пациентках с ГЭ без атипии в данном исследовании, оказался подобен фармакокинетическим профилям DIM, полученным ранее на здоровых пациентах [27] и на животных [28]. По результатам доклинического исследования фармакокинетики субстанции DIM [29] зависимость концентрации DIM в плазме крови от времени (AUC) имела вид, характерный для перорального введения.

Приведенная на рисунке фармакокинетическая кривая DIM показывает, что исследуемое соединение быстро поступает в системный кровоток из желудочно-кишечного тракта и определяется в образцах плазмы крови на протяжении 10 часов после однократного введения пациенткам исследуемого лекарственного препарата. Рассчитанная величина MRT_{0inf} , соответствующая среднему времени удержания активного вещества в организме, составила $4,4 \pm 1,35$ ч (см. табл.). Данный промежуток времени является более чем достаточным для максимального проявления терапевтической активности активного вещества [30]. Полученные результаты подтвердили высокую биодоступность препарата «Цинетон» — новой фармацевтической композиции на основе DIM, содержащей плюроник.

Научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы были выполнены в ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» в рамках исполнения договора № 02.G25.31.0080 от 23 мая 2013 года на реализацию 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 от 9 апреля 2010 года.

Список литературы

1. Global cancer statistics, 2012 / L. A. Torre [et al.] // CA Cancer J. Clin. —2015. — Vol. 65. — P. 87-108.
2. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide : IARC CancerBase No. 11 [Internet] / J. Ferlay [et al.] // Lyon, France : International Agency for Research on Cancer. — 2013. — Access mode : (<http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year). — Access date : 01.08.2015.
3. Holland C. The modern management of endometrial cancer / C. Holland, H. Kitchener // Oncol. Rev.— 2007. — Vol. 1. — P. 103-119.
4. Qvigstad E. Surgical Treatment of Endometrial Cancer and Atypical Hyperplasia : A Trend Shift from Laparotomy to Laparoscopy/ E. Qvigstad, M. Lieng // Obstet. Gynecol. Int. — 2011. — DOI: 10.1155/2011/829425.
5. Press J. Z. Controversies in the Treatment of Early Stage Endometrial Carcinoma / J. Z. Press, W. H. Gotlieb // Obstet. Gynecol. Int. — 2012. — DOI:10.1155/2012/578490.
6. Coexisting endometrial cancer in patients with a preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia / T. Bilgin [et al.] // Obstet. Gynaecol. Res. — 2004. — Vol. 30. — P. 205-9.
7. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma / X. Mattias-Guiu [et al.] // Hum. Pathol. — 2001. — Vol. 32. — P. 569-77.
8. The behavior of endometrial hyperplasia : a prospective study. Endometrial Hyperplasia Study Group / N. Terakawa [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 1997. — Vol. 23. — P. 223-30.
9. Molecular analysis of endometrial tumorigenesis : importance of complex hyperplasia

- regardless of atypia / T. T. Nieminen [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2009. — Vol. 15. — P. 5772-83.
10. Rogan E. G. The natural chemopreventive compound indole-3-carbinol: state of the science / E. G. Rogan // *In Vivo.* — 2006. — Vol. 20. — P. 221-8.
 11. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM) : from bench to clinic / S. Banerjee [et al.] // *Mutat. Res.* — 2011. — Vol. 728. — P. 47-66.
 12. Leong H. Cytostatic effects of 3,3'-diindolylmethane in human endometrial cancer cells result from an estrogen receptor-mediated increase in transforming growth factor-alpha expression / H. Leong, G. L. Firestone, L. F. Bjeldanes // *Carcinogenesis.* — 2001. — Vol. 22. — P. 1809-17.
 13. Aryl hydrocarbon receptor-mediated antiestrogenic and antitumorigenic activity of diindolylmethane / I. Chen [et al.] // *Carcinogenesis.* — 1998. — Vol. 19. — P. 1631-39.
 14. Estrogen and progesterone receptors and cyclooxygenase-2 expression in endometrial cancer, endometrial hyperplasia, and normal endometrium / F. J. Orejuela [et al.] // *Gynecol. Oncol.* — 2005. — Vol. 97. — P. 483-8.
 15. Effect of 3,3'-diindolylmethane supplements on urinary hormone metabolites in postmenopausal women with a history of early-stage breast cancer / K. M. Dalessandri [et al.] // *Nutr. Cancer.* — 2004. — Vol. 50. — P. 161-7.
 16. Lord R. S. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection : rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites / R. S. Lord, B. Bongiovanni, J. A. Bralley // *Altern. Med. Rev.* — 2002. — Vol. 7. — P. 112-29.
 17. 3,3'-Diindolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice / X. Chang [et al.] // *Carcinogenesis.* — 2005. — Vol. 26. — P. 771-8.
 18. Kojima T. Chemoprevention of Spontaneous Endometrial Cancer in Female Donryku Rats by Dietary Indole-3-carbinol / T. Kojima, T. Tanaka, H. Mori // *Cancer Res.* — 1994. — Vol. 54. — P. 1446-9.
 19. 3,3'-Diindolylmethane (DIM) induces a G1 cell cycle arrest in human breast cancer cells that is accompanied by Sp1-mediated activation of p21WAF1/CIP1 expression / C. Hong [et al.] // *Carcinogenesis.* — 2002. — Vol. 23. — P. 1297-1305.
 20. Hong C. Bcl-2 family-mediated apoptotic effects of 3,3'-diindolylmethane (DIM) in human breast cancer cells / C. Hong, G. L. Firestone, L. F. Bjeldanes // *Biochem. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 63. — P. 1085-97.
 21. 3,3'-diindolylmethane attenuates colonic inflammation and tumorigenesis in mice / Y. H. Kim [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1164-73.
 22. 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 / K. Kunimasa [et al.] // *J. Nutr.* — 2010. — Vol. 140. — P. 1-6.
 23. Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3'-diindolylmethane in vitro in TRAMP C1 cell line and in vivo TRAMP prostate tumors / T. Y. Wu [et al.] // *AAPS J.* — 2013. — Vol. 15. — P. 864-74.
 24. Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells / A. Semov [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2012. — Vol. 424. — P. 45-51.
 25. Single-dose and multiple-dose administration of indole-3-carbinol to women : pharmacokinetics based on 3,3'-diindolylmethane/ G. A. Reed [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2006. — Vol. 15. — P. 2477-81.
 26. Изучение эффективности новой фармацевтической композиции дииндолилметана в отношении подавления ксенографтов опухолей эндометрия [Электронный ресурс] / В. И. Киселев [и др.] // *Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание.*

- 2014. — № 5. — Режим доступа :
(http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1550). — Дата обращения : 01.08.2015.
27. Diindolylmethane-based drug for the treatment of hyperplastic and inflammatory diseases. WO 2011/136691 A1. V.I. Kiselev.
28. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of absorption-enhanced 3,3'-diindolylmethane in healthy subjects / G. A. Reed [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2008. — Vol. 17. — P. 2619-24.
29. Pharmacokinetic evaluation and in vitro-in vivo correlation (IVIVC) of novel methylene-substituted 3,3' diindolylmethane (DIM) / A. R. Patel [et al.] // *Eur. J. Pharm. Sci.* — 2012. — Vol. 46. — P. 8-16.
30. Comparative preclinical pharmacokinetics study of 3,3'-diindolylmethane formulations : is personalized treatment and targeted chemoprevention in the horizon? / M. Paltsev [et al.] // *EPMA J.* — 2013. — N 4. — Access mode :
(<http://www.epmajournal.com/content/4/1/25>). — Access date : 01.08.2015.

RESEARCH ON PHARMACOKINETICS OF NEW FORMULIZATION OF DIINDOLYLMETHANE AT PATIENTS WITH HYPERPLASIA OF ENDOMETRIUM

[V. M. Drukh¹](#), [M. A. Paltsev²](#), [I. N. Kuznetsov³](#), [E. A. Andrianova⁴](#), [P. M. Baranovskiy⁵](#)

¹FSAAE HE «Peoples' Friendship University of Russia» (Moscow)

²FSBE «Russian Academy of Science» (Moscow)

³SBEI HPE «Moscow state medical stomatological university n. a. A. I. Evdokimov» of Ministry of Health (Moscow)

⁴JSC «IlmixGroup» (Moscow)

⁵SRC «The Kurchatov Institute» (Moscow)

The pharmacokinetics of new formulization Cineton on the basis of active ingredient 33,3'-diindolylmethane (DIM) containing pluronic is studied, 5 patients with hyperplasia have endometrium without atypia. DIM concentration in blood plasma was determined by method of a highly effective liquid chromatography with UF-detecting after single oral administration of preparation in a dose of 300 mg of DIM. The average AUC size made $343,9 \pm 112,9$ ng h/ml, average maximum concentration (Cmax) of DIM in blood plasma — $121,5 \pm 38,7$ ng/ml, average time of achievement of Cmax — $2,2 \pm 0,45$ h. It is established that the DIM substance is defined in blood plasma of patients during 10 hours after single introduction of preparation, calculated average time of deduction of preparation in systemic blood flow (MRT0inf) made $4,4 \pm 1,35$ h. The period of semi-removal (T1/2) made $1,9 \pm 1,6$ h. The received results confirmed high bioavailability of Cineton preparation.

Keywords: 3,3'-diindolylmethane (DIM), pharmacokinetics, bioavailability, pluronic, hyperplasia of endometrium, clinical trial.

About authors:

Drukh Vadim Mikhaylovich — candidate of medical science, principal of scientific projects of Institute of medicobiological problems at FSAAE HE «Peoples' Friendship University of Russia», e-mail: DruhVM@ilmixgroup.ru

Paltsev Mikhail Aleksandrovich — doctor of medical science, professor, academician of the Russian Academy of Science, chief scientific secretary of the Russian Academy of Sciences Presidium, e-mail: mpaltzev@gmail.com

Kuznetsov Igor Nikolaevich — candidate of biological science, assistant of chair of clinical laboratory diagnostics at SBEI HPE «Moscow state medical stomatological university n. a. A. I. Evdokimov» of Ministry of Health, e-mail: Kuznetsovin@ilmixgroup.ru

Andrianova Evgenia Aleksandrovna — medical adviser at JSC «IlmixGroup», e-mail: AndrianovaEA@ilmixgroup.ru

Baranovsky Pavel Mendeleevich — candidate of biological science, leading researcher of SRC «The Kurchatov Institute», e-mail: pbaranovsky@ya.ru

List of the Literature:

1. Global cancer statistics, 2012 / L. A. Torre [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* —2015. — Vol. 65. — P. 87-108.
2. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide : IARC CancerBase No. 11 [Internet] / J. Ferlay [et al.] // Lyon, France : International Agency for Research on Cancer. — 2013. — Access mode : (<http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year). — Access date : 01.08.2015.
3. Holland C. The modern management of endometrial cancer / C. Holland, H. Kitchener // *Oncol. Rev.*— 2007. — Vol. 1. — P. 103-119.
4. Qvigstad E. Surgical Treatment of Endometrial Cancer and Atypical Hyperplasia : A Trend Shift from Laparotomy to Laparoscopy / E. Qvigstad, M. Lieng // *Obstet. Gynecol. Int.* — 2011. — DOI: 10.1155/2011/829425.
5. Press J. Z. Controversies in the Treatment of Early Stage Endometrial Carcinoma / J. Z. Press, W. H. Gotlieb // *Obstet. Gynecol. Int.* — 2012. — DOI:10.1155/2012/578490.
6. Coexisting endometrial cancer in patients with a preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia / T. Bilgin [et al.] // *Obstet. Gynaecol. Res.* — 2004. — Vol. 30. — P. 205-9.
7. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma / X. Mattias-Guiu [et al.] // *Hum. Pathol.* — 2001. — Vol. 32. — P. 569-77.
8. The behavior of endometrial hyperplasia : a prospective study. Endometrial Hyperplasia Study Group / N. Terakawa [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 1997. — Vol. 23. — P. 223-30.
9. Molecular analysis of endometrial tumorigenesis : importance of complex hyperplasia regardless of atypia / T. T. Nieminen [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2009. — Vol. 15. — P. 5772-83.
10. Rogan E. G. The natural chemopreventive compound indole-3-carbinol: state of the science / E. G. Rogan // *In Vivo.* — 2006. — Vol. 20. — P. 221-8.
11. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM) : from bench to clinic / S. Banerjee [et al.] // *Mutat. Res.* — 2011. — Vol. 728. — P. 47-66.
12. Leong H. Cytostatic effects of 3,3'-diindolylmethane in human endometrial cancer cells result from an estrogen receptor-mediated increase in transforming growth factor-alpha expression / H. Leong, G. L. Firestone, L. F. Bjeldanes // *Carcinogenesis.* —2001. — Vol. 22. — P. 1809-17.
13. Aryl hydrocarbon receptor-mediated antiestrogenic and antitumorigenic activity of diindolylmethane / I. Chen [et al.] // *Carcinogenesis.* — 1998. — Vol. 19. — P. 1631-39.
14. Estrogen and progesterone receptors and cyclooxygenase-2 expression in endometrial cancer, endometrial hyperplasia, and normal endometrium / F. J. Orejuela [et al.] // *Gynecol. Oncol.* — 2005. — Vol. 97. — P. 483-8.
15. Effect of 3,3'-diindolylmethane supplements on urinary hormone metabolites in postmenopausal women with a history of early-stage breast cancer / K. M. Dalessandri [et al.] // *Nutr. Cancer.* — 2004. — Vol. 50. — P. 161-7.
16. Lord R. S. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection : rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites / R. S. Lord, B. Bongiovanni, J. A. Bralley // *Altern. Med. Rev.* — 2002. — Vol. 7. — P. 112-29.
17. 3,3'-Diindolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice / X. Chang [et al.] // *Carcinogenesis.* — 2005. — Vol. 26. — P. 771-8.
18. Kojima T. Chemoprevention of Spontaneous Endometrial Cancer in Female Donryku Rats

- by Dietary Indole-3-carbinol / T. Kojima, T. Tanaka, H. Mori // *Cancer Res.* — 1994. — Vol. 54. — P. 1446-9.
19. 3,3'-Diindolylmethane (DIM) induces a G1 cell cycle arrest in human breast cancer cells that is accompanied by Sp1-mediated activation of p21WAF1/CIP1 expression / C. Hong [et al.] // *Carcinogenesis.* — 2002. — Vol. 23. — P. 1297-1305.
 20. Hong C. Bcl-2 family-mediated apoptotic effects of 3,3'-diindolylmethane (DIM) in human breast cancer cells / C. Hong, G. L. Firestone, L. F. Bjeldanes // *Biochem. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 63. — P. 1085-97.
 21. 3,3'-diindolylmethane attenuates colonic inflammation and tumorigenesis in mice / Y. H. Kim [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1164-73.
 22. 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 / K. Kunimasa [et al.] // *J. Nutr.* — 2010. — Vol. 140. — P. 1-6.
 23. Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3'-diindolylmethane in vitro in TRAMP C1 cell line and in vivo TRAMP prostate tumors / T. Y. Wu [et al.] // *AAPS J.* — 2013. — Vol. 15. — P. 864-74.
 24. Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells / A. Semov [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2012. — Vol. 424. — P. 45-51.
 25. Single-dose and multiple-dose administration of indole-3-carbinol to women : pharmacokinetics based on 3,3'-diindolylmethane/ G. A. Reed [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2006. — Vol. 15. — P. 2477-81.
 26. Studying of efficiency of new Diindolylmethane pharmaceutical composition concerning suppression of xenograft of endometrium tumor [electron resource] / V. I. Kiselev [et al.] // *Medicine and education in Siberia: online scientific publication.* — 2014. — N 5. — Access mode : (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1550). — Access date : 01.08.2015.
 27. Diindolylmethane-based drug for the treatment of hyperplastic and inflammatory diseases. WO 2011/136691 A1. V.I. Kiselev.
 28. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of absorption-enhanced 3,3'-diindolylmethane in healthy subjects / G. A. Reed [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2008. — Vol. 17. — P. 2619-24.
 29. Pharmacokinetic evaluation and in vitro-in vivo correlation (IVIVC) of novel methylene-substituted 3,3' diindolylmethane (DIM) / A. R. Patel [et al.] // *Eur. J. Pharm. Sci.* — 2012. — Vol. 46. — P. 8-16.
 30. Comparative preclinical pharmacokinetics study of 3,3'-diindolylmethane formulations : is personalized treatment and targeted chemoprevention in the horizon? / M. Paltsev [et al.] // *EPMA J.* — 2013. — N 4. — Access mode : (<http://www.epmajournal.com/content/4/1/25>). — Access date : 01.08.2015.