

Текущий раздел: **Гинекология**

Клиническое исследование по изучению эффективности суппозиторий «Цервикон-ДИМ» при лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и средней степени.

Киселев В.И.¹, Ашрафян Л.А.², Друх В.М.¹, Муйжнек Е.Л.³, Кузнецов И.Н.⁴, Пчелинцева О.И.^{1}, Андрианова Е.А.⁴, Барановский П.М.⁵*

¹ ФГОУ высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

² ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

³ ЗАО «МираксБиоФарма»; 121248, г. Москва, Кутузовский пр-т, д. 12, стр. 2.

⁴ ЗАО «ИльмиксГрупп»; 121248, г. Москва, Кутузовский пр-т, д. 12, стр. 2.

⁵ НИЦ «Курчатовский институт»; 123098, г. Москва, пл. Академика Курчатова, 1.

Полный текст статьи в PDF: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/pchelintseva_v14.pdf

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/pchelintseva_v14.htm

Статья опубликована 30 октября 2014 года.

Информация об авторах:

Киселев Всеволод Иванович – д.б.н., член-корреспондент РАН, заместитель директора по науке Института медико-биологических проблем РУДН;

Ашрафян Левон Андреевич – д.м.н., член-корреспондент РАН, руководитель отделения комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний отдела хирургии РНЦРР;

Друх Вадим Михайлович – к.м.н., руководитель научных проектов Института медико-биологических проблем РУДН;

Муйжнек Екатерина Леонидовна – к.б.н., директор по науке ЗАО «МираксБиоФарма»;

Кузнецов Игорь Николаевич – к.б.н., генеральный директор ЗАО «ИльмиксГрупп»;

* **Пчелинцева Ольга Игоревна** – научный сотрудник Института медико-биологических проблем РУДН;

Андрианова Евгения Александровна – медицинский советник ЗАО «ИльмиксГрупп»;

Барановский Павел Менделеевич – к.б.н., ведущий научный сотрудник НИЦ “Курчатовский институт”.

*Контактное лицо: Пчелинцева Ольга Игоревна тел +7 (916) 722 19 77, e-mail: pchelintseva87@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности терапии, а также определение оптимальной дозировки и длительности курса лечения препаратом «Цервикон-ДИМ» на основе дииндолилметана (ДИМ) в лекарственной форме «суппозитории вагинальные» у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией 1-2 степени (CIN 1-2).

Материалы и методы. В исследование были включены 78 пациенток с диагнозом CIN 1-2, которые были рандомизированы на три группы. Пациентки первой экспериментальной группы получали исследуемый препарат интравагинально в дозе 100 мг ДИМ в сутки. Пациентки второй группы получали исследуемый препарат интравагинально в дозе 200 мг ДИМ в сутки. Пациентки третьей группы получали плацебо. Терапия продолжалась в течение трех и шести месяцев. Критерием эффективности служила полная регрессия CIN при гистологическом обследовании.

Результаты. Было показано, что эффективность интравагинального применения исследуемого препарата в дозе 100 мг ДИМ в сутки была статистически значимо выше, чем в группе плацебо при терапии в течение шести месяцев (90,5% и 61,1%; $p=0,036$). Эффективность терапии препаратом «Цервикон-ДИМ» в дозе 200 мг ДИМ в сутки была статистически значимо выше, чем в группе плацебо, как при трехмесячном (85,0% и 52,6%; $p=0,032$), так и шестимесячном курсах лечения (100% и 61,1%; $p=0,0361$).

Выводы. При лечении больных с CIN 1-2 эффективность препарата «Цервикон-ДИМ» в дозе 100 мг ДИМ в сутки и 200 мг ДИМ в сутки отмечается уже через три месяца терапии, однако статистически значимые различия в эффективности по сравнению с группой плацебо проявляются только при дозировке препарата 200 мг ДИМ в сутки. При лечении исследуемым препаратом больных с CIN 1-2 в течение шести месяцев выявлено статистически значимое повышение эффективности терапии относительно контроля при применении обеих доз. Рекомендуется режим применения препарата в дозе 200 мг ДИМ в сутки в течение трех месяцев. В этом случае при достижении высокой эффективности минимизируются возможные побочные эффекты.

Ключевые слова: 3,3-дииндолилметан (ДИМ), CIN, суппозитории, клинические исследования, эффективность.

Efficacy of the novel pharmaceutical composition in suppository form comprising DIM in patients with grade 1-2 cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1-2).

Kiselev V.I.¹, Ashrafyan L.A.², Drukh V.M.¹, Muzhnek E.L.³, Kuznetsov I.N.⁴, Pchelintseva O.I.^{1}, Andrianova E.A.⁴, Baranovskiy P.M.⁵*

¹Peoples' Friendship University of Russia (PFUR), Moscow

²Russian Scientific Center of Roentgen Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;

³CJSC "MiraxBioPharma", Moscow;

⁴CJSC «IlmixGroup», Moscow;

⁵National Research Centre "Kurchatov Institute" Moscow;

Summary

Purpose of the study: To evaluate efficacy, optimal dose and the treatment duration of the novel pharmaceutical composition «Cervicon-DIM» in suppository form containing 3,3'-diindolylmethane (DIM) substance in patients with grade 1-2 cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1-2).

Materials and methods: 78 patients with CIN 1-2 were included and randomized to three groups. The patients in the first group received 100 mg DIM intravaginally per day. In the second group the patients received 200 mg DIM intravaginally per day. In the control group patients received placebo. The treatment lasted for 3 or 6 months. An assessment of the therapeutic response was performed using histologic examination (complete regression of cervical lesions was the major criterion of effectiveness).

Results: We found a statistically significant difference in efficacy between the first experimental group (dose 100 mg DIM per day) and placebo after six months of treatment (90,5% versus 61,1%; p=0,036). We observed significant difference in efficacy between the second experimental group (dose 200 mg DIM per day) and the control group after three month of therapy (85,0% versus 52,6%; p=0,032) and six months of therapy (100% versus 61,1%; p=0,0361).

Conclusions: Efficacy of the therapy of patients with CIN 1-2 by intravaginal application of the «Cervicon-DIM» at a dose of 100 mg DIM per day and 200 mg of DIM per day has been observed after three months of treatment. However, statistically significant difference in efficacy between the experimental drug and placebo was shown only at a dose of 200 mg of DIM per day. Both doses of the «Cervicon-DIM» were associated with a statistically significant increase in efficacy (compared with control) after six months therapy of patients with CIN 1-2. We recommend treatment for three months at a dose 200 mg of DIM per day. This regimen is expected to achieve high efficacy and minimize possible side effects.

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

Оглавление:

Введение

Материалы и методы

Результаты

Обсуждение

Список литературы

Введение

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований, диагностируемых в Российской Федерации, занимая первое место по смертности от рака среди женщин старше 30 лет (Каприн и др., 2014). При этом терминальной стадии инвазивного РШМ предшествует развитие в течение нескольких лет предраковых состояний – цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) (Soutter, 1997; Киселев, 2004).

По степени выраженности клинических проявлений выделяют три основные формы CIN: легкая (CIN 1), средняя (CIN 2) и тяжелая (CIN 3). Главным фактором патогенеза CIN считается инфицирование цервикального эпителия вирусом папилломы человека (ВПЧ) (Киселев, 2008). ДНК ВПЧ высокой степени онкогенного риска (преимущественно 16 и 18 типов) обнаруживают в 50-80% образцов умеренной и тяжелой дисплазии плоского эпителия шейки матки (ШМ) и в 90% инвазивного РШМ (Прилепская, Голубенко, 2005). Малигнизация ВПЧ-инфицированных эпителиальных клеток ШМ в значительной степени индуцируется синтезом двух онкобелков E6 и E7, кодируемых геномом ВПЧ. При этом основная роль в индукции опухолевой трансформации принадлежит онкобелку E7, являющемуся, кроме того, мощным иммуносупрессивным агентом (Киселев, 2008). Известно, что гипер- и неопластические процессы в гормон-зависимых органах и тканях репродуктивной системы значительно более выражены в случае, если в организме женщины определяется повышенное содержание «агрессивного» метаболита эстрогена – 16 α -гидроксиэстрогена (16 α -ОНЕ1) (Lord et al., 2002; Branca et al., 2006). Установлено, что в цервикальном эпителии экспрессия онкобелка E7 ВПЧ и повышенный уровень эстрогена 16 α -ОНЕ1 взаимно усиливают друг друга, ускоряя таким образом процессы опухолевой трансформации (Киселев, 2004).

Еще одним патогенетическим фактором CIN является наличие воспалительных процессов, зачастую связанных с травматическими повреждениями ШМ в результате родов, аборт или хирургического вмешательства. Есть данные, что воспаление ШМ сопровождается повышением уровня простагландина E2, циклооксигеназы-2 (COX-2), провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8), ангиогенных факторов (VEGF), а также активацией ключевого провоспалительного маркера – ядерного фактора транскрипции

NF-κB (Munoz et al., 1996; Sales, Katz, 2012). Существенную роль при опухолевой трансформации тканей ШМ играют и эпигенетические нарушения, приводящие к инактивации генов-супрессоров опухолевого роста и процессов ДНК-репарации, что приводит к злокачественному перерождению ВПЧ-инфицированных клеток (Dueñas-González, 2005).

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований показали, что уникальная активная субстанция 3,3'-дииндолилметан (ДИМ) и его метаболический предшественник индол-3-карбинол (ИЗК) способны блокировать множественные молекулярные механизмы, приводящие к патологической клеточной пролиферации и опухолевой трансформации в гормон-зависимых тканях, в том числе в ВПЧ-инфицированных клетках цервикального эпителия (Banerjee, 2011). ДИМ и ИЗК нормализуют обмен эстрогенов путем индукции активности цитохрома CYP1A1, ответственного за преимущественное образование функционального 2-гидроксиэстрона (2-OHE1), а также избирательно ингибируют экспрессию онкогена *E7* ВПЧ (Dalessandri et al., 2005; Киселев, 2008). Показана проапоптотическая активность ДИМ в отношении вирус-инфицированных эпителиальных клеток ШМ (Chen et al., 2001, Zhu et al., 2012). Положительное воздействие ДИМ и ИЗК на патологические процессы в цервикальной зоне осуществляется и за счет подавления местных воспалительных реакций в результате нейтрализации ядерного фактора транскрипции NF-κB и других провоспалительных медиаторов, таких как NO, PGE₂, TNF-α, IL-6, and IL-1β (Rahman et al., 2007; Cho et al., 2008). Поскольку патологический рост сосудов, процессы миграции и инвазии клеток практически всегда сопровождают гипер- и неопластические процессы, чрезвычайно важным свойством ДИМ является его доказанная антиангиогенная и антиметастатическая активность (Chang et al., 2005; Kim et al., 2009). Есть сведения о иммуномодулирующих свойствах ДИМ, опосредованных стимуляцией IFNγ-зависимых сигнальных каскадов (Riby et al., 2006; Sepkovic et al., 2009), а также его противоопухолевой эпигенетической активности, обусловленной ДНК-деметилированием «молчащих» опухоль-супрессорных генов и ингибированием гистон-деацетилаз (Beaver et al., 2012; Wu et al., 2013). Наконец, в недавних исследованиях была показана избирательная активность ДИМ в отношении опухолевых стволовых клеток, являющихся, согласно современным представлениям, главной причиной рецидивирования и метастазирования злокачественных опухолей (Semov et al., 2012).

С учетом противовирусных и противоопухолевых свойств ДИМ был создан препарат «Цервикон-ДИМ» в лекарственной форме «суппозитории вагинальные» (Киселев, 2010). Интравагинальное применение препарата позволяет увеличить

концентрацию активного вещества в тканях шейки матки, а также уменьшить системное воздействие препарата, повышая тем самым безопасность терапии.

Нами было проведено двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование препарата «Цервикон-ДИМ» в лекарственной форме «суппозитории вагинальные» с целью оценки его эффективности, а также определения оптимальной дозировки и длительности курса лечения у пациенток с диагнозом CIN 1-2.

Материалы и методы

Тестовые композиции. Суппозитории вагинальные «Цервикон-ДИМ» (3,3'-дииндолилметан) (100 мг на суппозиторий, ЗАО «ИльмиксГрупп», Россия), содержащие липофильную основу, поливинилпирролидон и бутилгидроксианизол; суппозитории с плацебо (Киселев, 2010).

Пациенты и лечение. В исследование эффективности препарата «Цервикон-ДИМ» было включено 78 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 ШМ, 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 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 лекарственных препаратов за 30 дней до приема первой дозы исследуемого препарата.

После подписания информированного согласия испытуемых распределили на три группы. Исследуемый препарат назначался пациенткам первой группы в дозе 100 мг ДИМ в сутки (1 суппозиторий с плацебо и 1 суппозиторий исследуемого препарата в сутки), а пациенткам второй группы – в дозе 200 мг ДИМ в сутки (1 суппозиторий исследуемого препарата 2 раза в сутки). Пациентки третьей группы получали плацебо (1 суппозиторий с

плацебо 2 раза в сутки). Максимальный срок активной терапии составлял 180 дней. Исследование предусматривало четыре контрольных визита: в начале исследования, через месяц, через 90 дней (три месяца) и через 180 дней (шесть месяцев) от начала исследования.

Эффективность терапии оценивалась по доле пациенток с полной регрессией CIN через три и шесть месяцев после начала применения препарата «Цервикон-ДИМ» на основании результатов гистологического исследования биоптатов пораженных участков шейки матки. Эффективность лечения оценивалась у всех пациенток, для которых имелись данные терапии по окончании трех (визит 3) и/или шести (визит 4) месяцев после начала исследования (58 из 78 пациенток).

Статистическая обработка. Для определения статистической значимости различий между группами был использован критерий хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера. Уровень значимости (p) принимался $\leq 0,05$ (двусторонний критерий). Оценка 95% доверительных интервалов для показателя с бинарным типом шкалы производилась по Клопперу-Пирсону. Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет прикладных программ IBM® SPSS® Statistics версии 20.0.0 (IBM® Corporation).

Результаты

Эффективность терапии препаратом «Цервикон-ДИМ» при интравагинальном применении у пациенток с диагнозом CIN 1-2 оценивалась по результатам гистологического исследования биоптатов пораженных участков шейки матки. На визитах через три и шесть месяцев после начала исследования подсчитывалось число пациенток с гистологически подтвержденным отсутствием CIN. Сохранение фокусов CIN в биоптатах считалось отрицательным ответом на лечение.

В результате исследования была определена эффективность препарата «Цервикон-ДИМ» при применении различных его дозировок и на различных сроках терапии (Табл. 1).

Таблица 1. Результаты эффективности терапии препаратом «Цервикон-ДИМ» в дозах 100 мг ДИМ в сутки и 200 мг ДИМ в сутки в течение трех и шести месяцев по данным гистологического обследования у пациенток с CIN 1-2.

Эффект терапии (гистологическое обследование)	Количество пациенток в группах		
			Плацебо
	«Цервикон-ДИМ»	«Цервикон-ДИМ»	

		100 мг/сут		200 мг/сут			
		Абс.	Доля (%)	Абс.	Доля (%)	Абс.	Доля (%)
3 месяца	Нет	7	31,8%	3	15%	9	47,4%
	Да	15	68,2%	17	85%	10	52,6%
6 месяцев	Нет	2	9,5%	0	0%	7	38,9%
	Да	19	90,5%	19	100%	11	61,1%

Ранее нами были проанализированы данные об эффективности интравагинального применения препарата «Цервикон-ДИМ» у больных с CIN 1-2 в течение трех месяцев (Киселев и др., 2014). Было показано, что в группе приема препарата в дозе 200 мг ДИМ в сутки эффективность терапии статистически значимо превышала эффективность в контроле (85,0% и 52,6%; $p=0,032$), в отличие от группы пациенток, принимавших препарат в дозе 100 мг ДИМ в сутки (68,2% и 52,6%; $p=0,243$), для которой эти отличия не являлись статистически значимыми.

После трех месяцев терапии пациентки, у которых не было обнаружено регрессии CIN, продолжили терапию исследуемым препаратом еще в течение трех месяцев. Через шесть месяцев от начала исследования было проведено сравнение эффективности интравагинального применения препарата «Цервикон-ДИМ» между экспериментальными группами по результатам гистологического обследования. По окончании шестимесячного курса терапии была обнаружена регрессия CIN практически у всех пациенток, не давших ответа на лечение после трех месяцев терапии. При этом полная регрессия CIN наблюдалась у 19 пациенток (90,5%) при приеме препарата в дозе 100 мг ДИМ в сутки и у 19 пациенток (100%) при приеме препарата в дозе 200 мг ДИМ в сутки (Рис. 1).

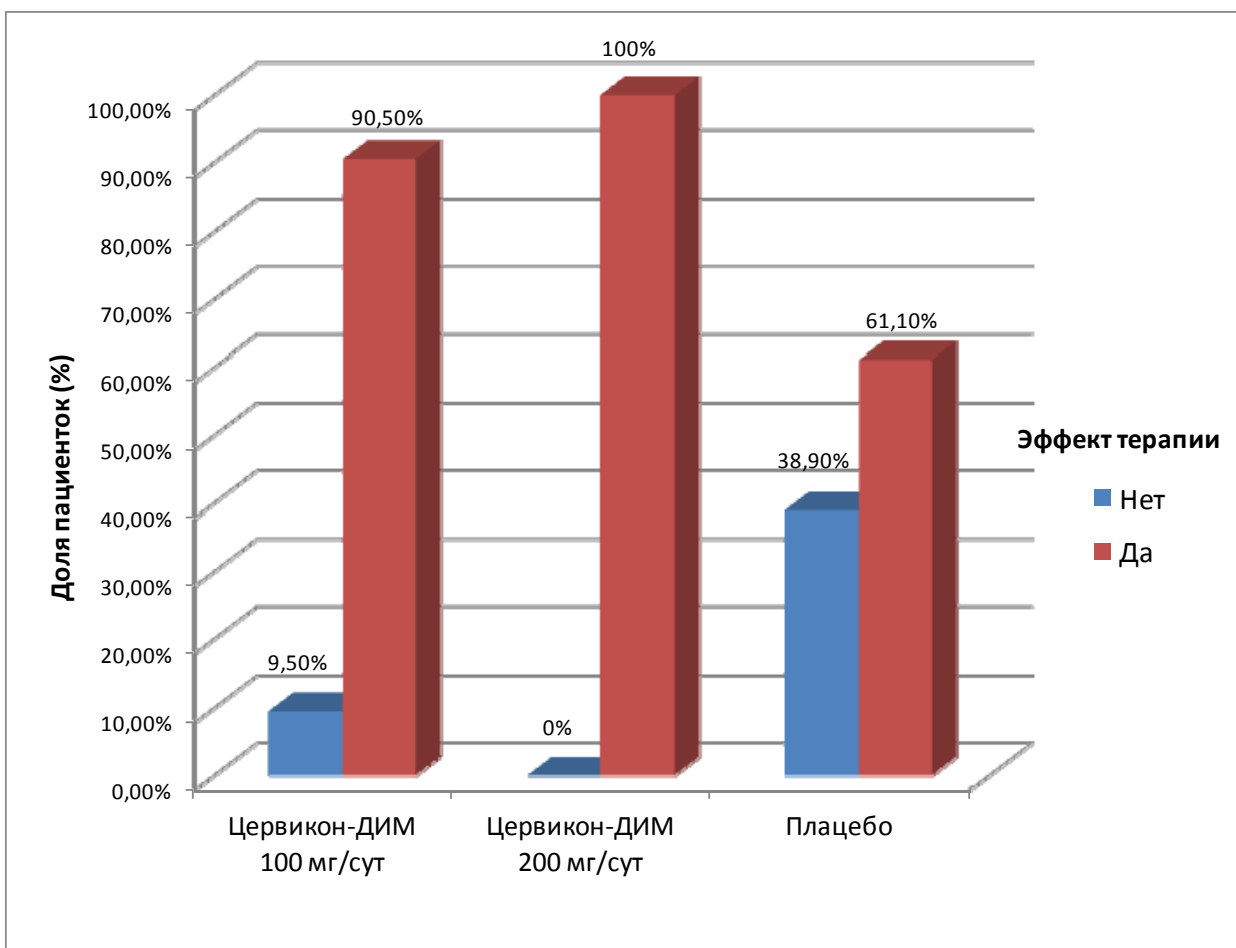


Рисунок 1. Сравнение эффективности препарата «Цервикон-ДИМ» в дозах 100 мг ДИМ в сутки и 200 мг ДИМ в сутки в течение шести месяцев терапии по данным гистологического обследования у пациенток с CIN 1-2.

Как видно из Рис. 1, в группе терапии препаратом «Цервикон-ДИМ» в дозе 100 мг ДИМ в сутки эффективность лечения в течение шести месяцев была статистически значимо выше, чем в группе плацебо (90,5% и 61,1%, соответственно). Показано значимое различие между числом пациенток с положительным ответом на лечение между двумя группами: $p=0,0361$ (точный критерий Фишера); $p=0,0300$ (критерий χ^2). В группе терапии препаратом «Цервикон-ДИМ» в дозе 200 мг ДИМ в сутки эффективность лечения в течение шести месяцев также была значимо выше, чем в группе плацебо (100% и 61,1%, соответственно). Значимость различий в группах составила: $p=0,0361$ (точный критерий Фишера); $p=0,0025$ (критерий χ^2). Таким образом, подтверждена клиническая эффективность интравагинального применения препарата «Цервикон-ДИМ» в дозах 100 мг ДИМ в сутки и 200 мг ДИМ в сутки в течение шести месяцев у пациенток с CIN 1-2.

Для определения оптимальной длительности лечения было проведено статистическое сравнение эффективности терапии по результатам гистологического обследования в

группах исследования через три и шесть месяцев терапии. Значимых отличий между числом пациентов с положительным ответом на лечение в группе «Цервикон-ДИМ» 100 мг ДИМ в сутки через три месяца терапии и через шесть месяцев терапии установлено не было: $p=0,076$ (точный критерий Фишера). Также не было установлено значимых отличий между числом пациенток с положительным ответом на лечение в группах «Цервикон-ДИМ» 200 мг/сут через три и через шесть месяцев терапии: $p=0,128$ (точный критерий Фишера).

Обсуждение

Основными методами лечения предраковых неопластических заболеваний ШМ, обусловленных ВПЧ, являются лазерная деструкция, петлевая электроэксцизия, криодеструкция и холодно-ножевая конизация. Однако данные методы лечения цервикальных неоплазий сопровождаются высоким процентом осложнений и рецидивов (Argar, 2013). Наряду с удалением очагов поражения необходимо проведение длительных курсов противовирусной и иммуномодулирующей терапии. В настоящее время все более актуальной становится этиопатогенетическая терапия CIN, воздействующая на ключевые механизмы гиперпролиферации и опухолевой трансформации цервикального эпителия посредством модулирования активности максимально большого числа молекулярных мишеней.

Активность субстанции ДИМ в отношении ВПЧ-инфицированных клеток эпителия ШМ была подтверждена ранее в экспериментах *in vivo* и в клинических исследованиях (Zeligs et al., 2003; Chang et al., 2005; Branca et al, 2006; Sepkovic et al, 2009; Priore et al, 2010). Было показано, что данная субстанция оказывает множественное противоопухолевое действие в результате блокирования основных молекулярных механизмов, опосредующих опухолевую прогрессию в цервикальном эпителии.

Ранее нами были проанализированы промежуточные результаты изучения эффективности препарата «Цервикон-ДИМ» в дозах 100 мг и 200 мг ДИМ в сутки в течение трех месяцев у пациенток с CIN 1-2 (Киселев и др., 2014). Было показано, что интравагинальное применение препарата «Цервикон-ДИМ» в течение трех месяцев вызывает регресс CIN 1-2, однако эффективность терапии была значимо выше по сравнению с контролем только в группе приема препарата в дозе 200 мг ДИМ в сутки.

В настоящем исследовании при продлении курса терапии до шести месяцев нами было показано, что эффективность лечения экспериментальным препаратом в течение шести месяцев была значимо выше по сравнению с плацебо как при применении дозы 100 мг ДИМ в сутки, так и дозы 200 мг ДИМ в сутки. При этом регрессия CIN

наблюдалась практически у всех у пациенток, не давших ответа на лечение в течение трех месяцев терапии. Таким образом, нами подтверждена клиническая эффективность интравагинального применения препарата «Цервикон-ДИМ» в дозах 100 мг ДИМ в сутки и 200 мг ДИМ в сутки в течение шести месяцев у пациенток с CIN 1-2.

Из полученных данных следует, что дозировка препарата «Цервикон-ДИМ» 200 мг ДИМ в сутки является более предпочтительной, чем дозировка 100 мг ДИМ в сутки, т. к. не во всех случаях эффективность приема препарата в дозе 100 мг ДИМ в сутки была значимо выше по сравнению с плацебо. При этом длительность терапии, равная как трем, так и шести месяцам, является допустимой. Однако поскольку для подавляющего большинства больных увеличение длительности терапии препаратом в дозе 200 мг ДИМ в сутки не приводило к существенному повышению эффективности при сохранении риска возможных побочных явлений, рекомендуемым режимом предлагается считать терапию препаратом «Цервикон-ДИМ» в дозировке 200 мг ДИМ в сутки в течение трех месяцев.

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. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва: Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии. ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена МЗ РФ. 2014.
2. *Киселев В.И.* Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. Москва: Димитрейд График Групп. 2004. С.184.
3. *Киселев В.И.* Молекулярные механизмы патогенеза гиперпластических и диспластических заболеваний репродуктивной системы и пути их фармакологической коррекции. Патология шейки матки и генитальные инфекции под ред. В.Н.Прилепской. Москва: МЕДпресс-информ. 2008. С.53-60.
4. *Киселев В.И.* Суппозитории вагинальные на основе 3,3'-дииндолилметана (метиндола) (RU 2318510).

5. Киселев В.И., Друх В.М., Кузнецов И.Н. и др. Промежуточные результаты клинического исследования по изучению эффективности суппозиториев «Цервикон-ДИМ» при лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и средней степени. // Гинекология. 2014. (в печати).
6. Прилепская В.Н., Голубенко А.Е. Эпидемиология, этиология и факторы риска заболеваний рака шейки матки. Поликлиническая гинекология под ред. проф. В.Н. Прилепской. Москва: МЕДпресс-информ. 2005. С.9-20.
7. Apgar B.S., Kaufman A.J., Bettcher C., Parker-Featherstone E. Gynecologic procedures: colposcopy, treatments for cervical intraepithelial neoplasia and endometrial assessment. // Am Fam Physician. 2013. V.87. N12. P. 836-843.
8. Banerjee S., Kong D., Wang Z. et al. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic. // Mutat Res. 2011. V.728. N1-2. P.47-66.
9. Beaver L.M., Yu T.W., Sokolowski E.I. et al. 3,3'-Diindolylmethane, but not indole-3-carbinol, inhibits histone deacetylase activity in prostate cancer cells. // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2012. V.263. N3. P.345-351.
10. Branca M., Giorgi C., Ciotti, D.M. et al. Upregulation of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) is related to the grade of cervical intraepithelial neoplasia, but is not an independent predictor of high-risk human papillomavirus or disease outcome in cervical cancer. // Diagn. Cytopathol. 2006. V.34. N8. P.555-563.
11. Chang X., Tou J.C., Hong C. et al. 3,3'-Diindolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice. // Carcinogenesis. 2005. V.26. N4. P.771-778.
12. Chen D.Z., Qi M., Auborn K.J., Carter T.H. Indole-3-carbinol and diindolylmethane induce apoptosis of human cervical cancer cells and in murine HPV16-transgenic preneoplastic cervical epithelium. // J. Nutr. 2001. V.131. N12. P.3294-3302.
13. Cho H.J., Seon M.R., Lee Y.M. et al. 3,3'-Diindolylmethane suppresses the inflammatory response to lipopolysaccharide in murine macrophages. // J Nutr. 2008. V.138. N1. P.17-23.
14. Dalessandri K.M., Firestone G.L., Fitch M.D. et al. Pilot study: effect of 3,3'-diindolylmethane supplements on urinary hormone metabolites in postmenopausal women with a history of early-stage breast cancer. // Nutr Cancer. 2004. V.50. N2. P.161-167.
15. Dueñas-González A, Lizano M, Candelaria M. et al. Epigenetics of cervical cancer. An overview and therapeutic perspectives. // Mol Cancer. 2005. V4. P.38.

16. Kim E.J., Shin M., Park H. et al. Oral administration of 3,3'-diindolylmethane inhibits lung metastasis of 4T1 murine mammary carcinoma cells in BALB/c mice. // J. Nutr. 2009. V.139. N12. P. 2373-2379.
17. Lord R.S., Bongiovanni B., Bralley J.A. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites. // Altern Med Rev. 2002. V.7. N2. P.112–129.
18. Munoz N., Kato I., Bosch F.X. et al. Risk factor for HPV DNA detection in middle-aged women. // Sex Transm. Dis. 1996. V.23. N6. P.504-510.
19. Priore Del G., Gudipudi D.K., Montemarano N. et al. Oral diindolylmethane (DIM): pilot evaluation of a nonsurgical treatment for cervical dysplasia. // Gynecol. Oncol. 2010. V. 116. N3. P. 464-467.
20. Rahman, K.M., Ali S., Aboukameel A. et al. Inactivation of NF-kappaB by 3,3'-diindolylmethane contributes to increased apoptosis induced by chemotherapeutic agent in breast cancer cells. // Mol Cancer Ther. 2007. V.6. N10. P. 2757-2765.
21. Riby J.E., Xue L., Chatterji U. et al. Activation and Potentiation of Interferon- γ Signaling by 3,3'-Diindolylmethane in MCF-7 Breast Cancer Cells. // Mol. Pharmacol. 2006. V.69. N2. P.430-439.
22. Sales K.J., Katz A.A. Inflammatory pathways in cervical cancer - the UCT contribution. // S Afr Med J. 2012. V.102. N6. P. 493-496.
23. Semov A., Iourtchenko L., Liu L.F. et al. Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2012. V.424. N1. P. 45-51.
24. Sepkovic D.W., Stein J., Carlisle A.D. et al. Diindolylmethane inhibits cervical dysplasia, alters estrogen metabolism, and enhances immune response in the K14-HPV16 transgenic mouse model. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2009. V.18. N11. P.2957-2964.
25. Soutter W.P., Lopes de Barros A, Fletcher A. et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. // Lancet. 1997. V.349. N9057. P. 978-80.
26. Wu T.Y., Khor T.O., Su Z.Y. et al. Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3'-diindolylmethane in vitro in TRAMP C1 cell line and in vivo TRAMP prostate tumors. // The AAPS J. 2013. V.15. N3. P. 864-874.
27. Zeligs M.A., Sepkovic D.W., Manrique C. Absorption-enhanced 3,3'-diindolylmethane: human use in HPV-related, benign and pre-cancerous conditions. // Cancer Res. Proc. Am. Assoc. 2003. V. 44.
28. Zhu J, Li Y, Guan C, Chen Z. Anti-proliferative and pro-apoptotic effects of 3,3'-diindolylmethane in human cervical cancer cells. // Oncol Rep. 2012. V.28. N3. P. 1063-1068.

ISSN 1999-7264

© Вестник РНЦРР Минздрава России

© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России