

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

© Коллектив авторов, 2019

В.И. КИСЕЛЕВ¹, Е.Л. МУЙЖНЕК², Л.А. АШРАФЯН¹, Г.Т. СУХИХ³

НОВАЯ ПАРАДИГМА ПРОГРЕССИИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ: ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ЗНАНИЙ – К ПРАКТИЧЕСКОЙ ГИНЕКОЛОГИИ

¹Институт онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

²АО «МираксБиоФарма», Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Основными методами лечения предраковых неопластических заболеваний шейки матки, обусловленных вирусом папилломы человека (ВПЧ), продолжают оставаться хирургические методы (лазерная деструкция, петлевая электроэксцизия, криодеструкция, холодно-ножевая конизация), которые сопровождаются высоким процентом осложнений и рецидивов, а также негативно влияют на реализацию репродуктивной функции женщины. В настоящее время все более актуальной становится этиопатогенетическая терапия цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN), воздействующая на ключевые механизмы гиперпролиферации и опухолевой трансформации ВПЧ-инфицированных клеток цервикального эпителия. Цервикон-ДИМ – первый в мире и единственный лекарственный препарат на основе соединения 3,3'-дииндолилметан, предназначенный для лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий независимо от результатов выявления папилломавирусной инфекции методом ПЦР. Цервикон-ДИМ, действуя локально, стимулирует апоптоз вирус-инфицированных и трансформированных клеток и значительно повышает вероятность регрессии дисплазии шейки матки по сравнению с плацебо.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, CIN 1, CIN 2, CIN 3, 3-3'-дииндолилметан, вагинальные суппозитории, консервативное лечение, вторичная профилактика рака шейки матки

Вклад авторов. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Ашрафян Л.А., Сухих Г.Т.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Ашрафян Л.А., Сухих Г.Т. Новая парадигма прогрессии цервикальных неоплазий: от фундаментальных знаний – к практической гинекологии. *Акушерство и гинекология.* 2019; 1: 5-12.
<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.1.5-12>

V.I. KISELEV¹, E.L. MUYZHNEK², L.A. ASHRAFYAN¹, G.T. SUKHIKH³

A NEW PARADIGM IN CERVICAL NEOPLASIA PROGRESSION: FROM FUNDAMENTAL KNOWLEDGE TO PRACTICAL GYNECOLOGY

¹Institute of Gynecologic Oncology and Mammology, Acad. V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow

²AO "MiraxBioFarma", Moscow

³Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow

The mainstay of treatment for precancerous cervical neoplastic diseases caused by human papillomavirus (HPV) continues to be surgical techniques (laser destruction, loop electrosurgical excision, cryodestruction, and cold-knife conization) that are accompanied by high complication and recurrence rates and negatively affect female reproductive function. The etiopathogenetic therapy of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), which affects the key mechanisms for the hyperproliferation and tumor transformation of HPV-infected cervical epithelial cells, is becoming increasingly important now. Cervicon-DIM is the world's first and only 3,3'-diindolylmethane-based drug used to treat CIN, regardless of whether HPV infection is detected by PCP. Acting locally, Cervicon-DIM versus placebo stimulates apoptosis of virus-infected and -transformed cells and substantially increases the likelihood of regression of cervical dysplasia.

Keywords: *cervical intraepithelial neoplasia, CIN 1, CIN 2, CIN 3, 3-3'-diindolylmethane, vaginal suppositories, medical treatment, secondary prevention of cervical cancer.*

Authors' contributions. Kiselev V.I., Muzyhnek E.L., Ashrafyan L.A., Sukhikh G.T.: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, analysis of the obtained data, article writing.

Conflict of interest. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Financing. The study was performed without external funding.

*For citation: Kiselev V.I., Muzyhnek E.L., Ashrafyan L.A., Sukhikh G.T.
A new paradigm in cervical neoplasia progression:
from fundamental knowledge to practical gynecology.
Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2019; (1): 5-12. (in Russian)
<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.1.5-12>*

«Insanity: doing the same thing over and over again and expecting different results».

*(Безумие – это делать одно и то же снова и снова и при этом ожидать другого результата)
(Альберт Эйнштейн)*

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований у женщин. Это ведущая злокачественная опухоль в структуре женской онкологической заболеваемости и смертности в развивающихся и важнейшая медицинская и социальная проблема во всех экономически развитых странах. Ежегодно в мире диагностируется около 570 тысяч новых случаев РШМ, при этом рост заболеваемости РШМ в мире за последние 10 лет составил 7,8%, а смертности – 13,1% [1]. В Российской Федерации показатели заболеваемости и смертности от РШМ приближаются к средним мировым и составляют, соответственно, 15,76 и 5,18 на 100 тыс. населения (стандартизованные показатели) [2]. За последние десять лет заболеваемость РШМ в России выросла на 25%, а смертность от РШМ – на 4,31%. Важно отметить, что среди молодых женщин, умерших от онкозаболеваний в возрасте 30–34 лет, почти каждая четвертая умерла от РШМ.

Терминальной стадии инвазивного РШМ предшествует развитие предраковых состояний – цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) – тканевых изменений морфологического характера с признаками интенсивного патологического размножения клеток и атипией. По степени выраженности патологических морфологических изменений и клинических проявлений выделяют три основные формы CIN: легкую (CIN 1), среднюю (CIN 2) и тяжелую (CIN 3).

Как правило, цервикальный канцерогенез – достаточно медленный процесс, занимающий 5–10 и более лет. Однако в некоторых случаях, под влиянием негативных факторов, этот временной промежуток может существенно сокращаться, вплоть до нескольких месяцев.

Общепризнанным этиологическим фактором возникновения РШМ и предшествующих ему дисплазий является инфицирование цервикальных тканей вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска. ДНК ВПЧ высокого 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.

При отсутствии отягощающих факторов интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL) в течение 3–5 лет в 30–60% случаев подвергаются регрессии. В то же время у 10–30% женщин, имеющих нормальную цитологическую картину цервикального эпителия и являющихся носителями ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска, наблюдается прогрессирование CIN 1 до CIN 3 и карциномы *in situ*, а у 1,5% – развивается инвазивный РШМ.

На трансформацию латентного носительства ВПЧ в неоплазию ШМ влияют такие факторы, как неблагоприятный гормональный фон, раннее начало половой жизни и частая смена сексуальных партнеров, хронические воспалительные, инфекционные и вирусные заболевания генитального тракта, травматизация тканей ШМ во время абортов, родов и диагностических выскабливаний, курение, иммунодефицит, длительный (более 5 лет) прием оральных контрацептивов [3].

Общемировая статистика в отношении CIN также внушает тревогу. Ежегодно в мире диагностируется около 30 млн. новых случаев CIN 1 и более 10 млн. случаев CIN 2–3 [4]. Более благополучная ситуация в отношении рака и предрака ШМ отмечается сегодня в США, развитых странах Европы и Азии. Однако даже там имеет место отчетливая тенденция к росту диагностированных CIN и РШМ. Так, например, в Швейцарии, стране с высоким уровнем медицинского обслуживания, налаженным скринингом РШМ и одними из самых низких в мире показателями заболеваемости и смертности от РШМ, за период с 2000 г. по 2014 г. частота обнаружения CIN всех трех степеней (CIN 1, CIN 2, CIN 3), выявляемых при конизации, выросла приблизительно в 2,5 раза, а общее число случаев РШМ – почти на 40% [5]. Таким образом, количество конизаций, выполняемых в центральной Швейцарии ежегодно, увеличилось более чем в два раза, однако при этом предраковые поражения ШМ обнаруживались только в 50% случаев, а половина всех конизаций выполнялась в отсутствие предрака, то есть без оснований на то оснований. Такая практика лечения, особенно у молодых женщин с нерезализованной или не до конца реализованной репродуктивной функцией, безусловно, не может не вызывать беспокойство. Вместе с тем число случаев РШМ, выявленных в ходе конизации, составляло менее половины от всех случаев диагностированного РШМ, а число случаев РШМ, обнаруженного на поздней

стадии, увеличилось. В качестве возможных причин большого числа случаев РШМ, не диагностируемого при конизации, авторы исследования называют наличие сбоев в существующем алгоритме диагностики, а также неучастие части женской популяции из группы риска в скрининговых программах. В итоге делается заключение о трудностях реализации организованных скрининговых программ в Швейцарии – стране с федеративным государственным устройством и обсуждаются пути решения этой задачи, в частности необходимость оптимизации и расширения возможностей скрининга, пересмотр руководств по его проведению в соответствующих возрастных группах, а также привлечение дополнительной группы пациентов, находящихся в группе риска по РШМ.

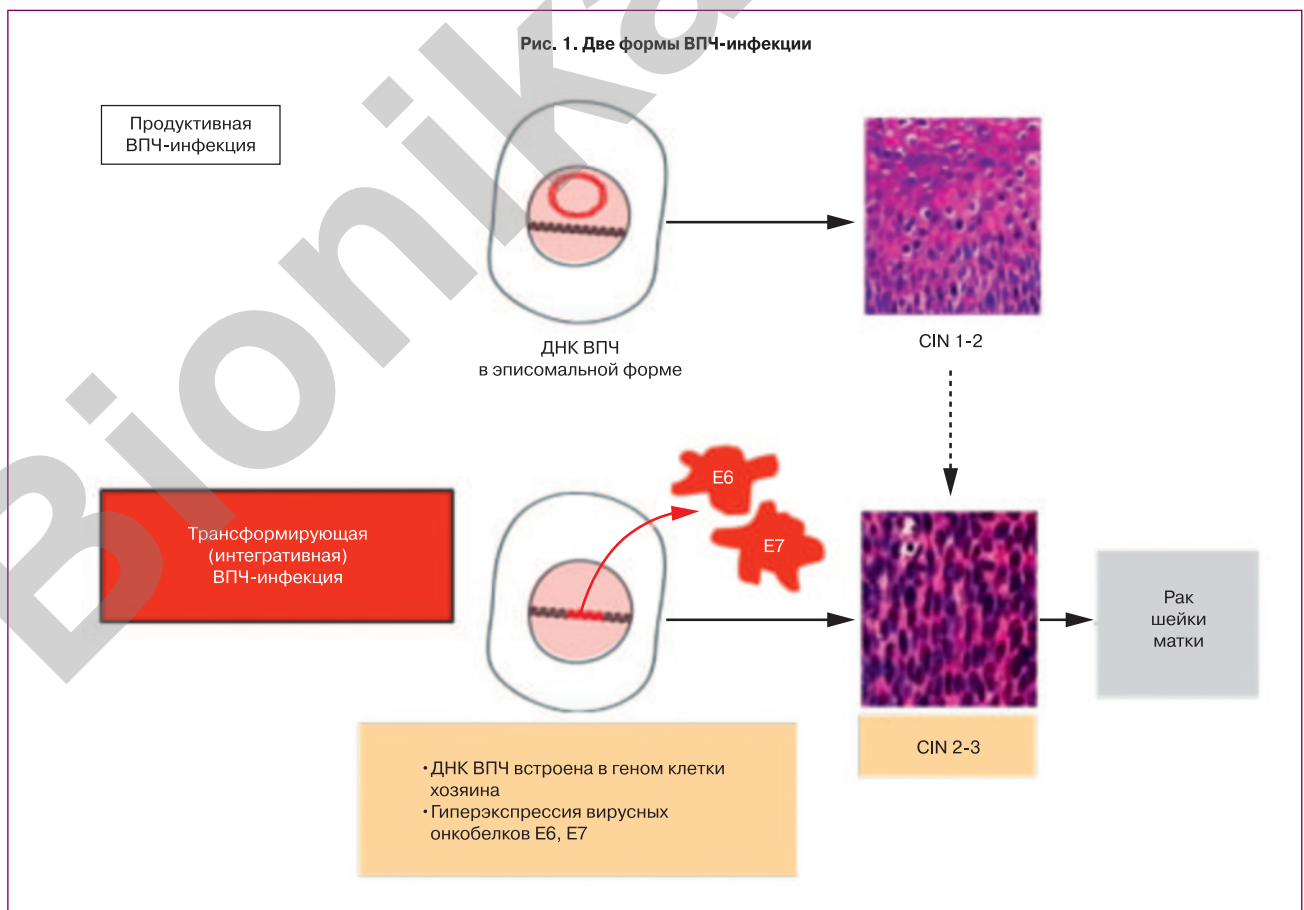
Несмотря на огромное разнообразие клинических форм папилломавирусной инфекции, различают два основных ее варианта: 1) *продуктивная*, при которой ДНК вируса находится в инфицированной клетке в свободной эписомальной форме и 2) *интегративная, или трансформирующая*, при которой ДНК вируса встраивается в геном инфицированной клетки, утрачивая свою индивидуальность [6] (рис. 1).

При продуктивной инфекции после деления инфицированной клетки на две дочерние одна остается в базальном слое и поддерживает состояние вирусинфицированности, а другая – мигрирует к поверхности эпителия, входит в процесс дифференцировки и способствует репродукции вирусных частиц, в результате чего происходит повторное самоинфицирование или инфицирование полового партнера.

Продуктивная инфекция является обратимой и при нормальном иммунитете заканчивается элиминацией вируса из организма. При неблагоприятных условиях продуктивная инфекция вызывает развитие доброкачественных образований и цервикальных дисплазий слабой и средней степени.

В отличие от продуктивной инфекции интеграция ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска в геном клетки хозяина приводит к глобальным изменениям клеточного метаболизма и является первым шагом к ее опухолевому перерождению. Клетка с интегрированной вирусной ДНК начинает активно синтезировать вирусные онкобелки Е6 и Е7. Запускается конверсия эстрогенов в агрессивный метаболит 16α-гидроксиэстрон (16α-ОНЕ1), что обеспечивает быстрое деление инфицированных клеток эпителия. В таких клетках все структуры и функции ориентированы на усиленную продукцию онкобелков ВПЧ и проявление их туморогенной активности. Такие клетки выходят из-под иммунного контроля организма, избегают апоптоза и со временем могут перейти в злокачественное состояние [7].

Известно, что важнейшую роль в цервикальном канцерогенезе играют эпигенетические нарушения, которые приводят к инактивации опухоль-супрессорных генов и, как следствие, к повышению риска малигнизации ВПЧ-инфицированных клеток ШМ [6, 7]. Экспериментально установлено, что уровень аномальных эпигенетических модификаций, в частности уровень промоторного ДНК-метилирования противоопухолевых генов, неуклонно растет по мере



прогрессии CIN [8] и характерен для интегративной (трансформирующей) формы ВПЧ-инфекции [6]. При этом качественный скачок роста эпигенетических аномалий отмечается при переходе патологического неопластического процесса от стадии LSIL к стадии HSIL и индуцируется под действием вирусных онкобелков, активно продуцирующихся в клетке с интегрированной вирусной ДНК. Доказано, что вирусные онкобелки E6 и E7 в условиях *in vitro* и *in vivo* способны прямо или опосредованно активировать ферменты эпигенетических модификаций – ДНК-метилтрансферазу и гистондеацетилазу и, таким образом, индуцировать неконтролируемую клеточную пролиферацию и ослабление иммунной защиты [7, 9].

Необходимо отметить, что, вопреки распространенной точке зрения, интеграция ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска в геном клетки хозяина нередко оказывается очень ранним событием в цервикальном канцерогенезе. Есть данные, что от 30 [10] до 50% [11] от всех случаев CIN 1 сопровождаются интеграцией ДНК высокоонкогенных типов (16/18) ВПЧ в геном хозяина. Таким образом, недооценивать значение ранних стадий ВПЧ-обусловленных диспластических процессов с точки зрения возможности их онкотрансформации ни в коем случае нельзя. Тем более что, согласно статистике, в последние годы наметилась тенденция к снижению доли CIN 1–2, подвергающихся спонтанной регрессии. В качестве возможных причин этого явления называются нарушение биоценоза влагалища, сопутствующие инфекции и снижение местного мукозального иммунитета.

Согласно современным взглядам на патогенез цервикальных дисплазий и РШМ, продуктивные и интегративные формы ВПЧ-инфекции возникают и развиваются в разных типах клеток цервикального эпителия. Продуктивная инфекция возникает в базальных клетках метапластического плоского эпителия зоны трансформации и примыкающего к ней эктоцервикса. В то время как самым уязвимым местом для возникновения интегративной, или трансформирующей, формы ВПЧ-инфекции и приводящих к раку дисплазий является переходная зона и зона стыка между многослойным плоским эпителием и однослойным цилиндрическим (железистым) эпителием шейки матки. Есть данные, что повышенная предрасположенность данной области к развитию предрака и РШМ связана с преобладанием в ней мультипотентных стволовых (резервных) клеток, имеющих высокий потенциал к последующей опухолевой трансформации при инфицировании ВПЧ высокого онкогенного риска [12, 13]. Накоплено большое количество экспериментальных данных, доказывающих, что инфицирование стволовых клеток зоны стыка высокоонкогенными типами ВПЧ с последующей интеграцией вирусной ДНК в геном клетки хозяина и гиперэкспрессией вирусных онкогенов является пусковым механизмом цервикального канцерогенеза [14–16]. При неблагоприятных условиях (изменение клеточного микроокружения на провоспалительное) вирус-инфицированные стволовые клетки зоны стыка приобретают фенотип туморогенных опухолевых стволовых клеток и весь

клеточный метаболизм перестраивается в направлении онкотрансформации. Такое перепрограммирование клеточного генома осуществляется посредством эпигенетических механизмов, главным из которых является аномальное ДНК-метилирование.

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований показали, что уникальное соединение 3,3'-дииндолилметан (ДИМ) способно 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 [17, 18]. Множественная противоопухолевая активность ДИМ в литературе получила название «терапевтического чуда» [19] (рис. 2).

Мультитаргетная противоопухолевая активность ДИМ в отношении ВПЧ-обусловленных заболеваний ШМ была подтверждена в многочисленных экспериментах *in vivo* и в клинических исследованиях [18, 20, 21]. Было показано, что ДИМ эффективно блокирует основные молекулярные механизмы, опосредующие опухолевые процессы в цервикальном эпителии. Как и его метаболический предшественник индол-3-карбинол, ДИМ нормализует обмен эстрогенов путем индукции активности цитохрома CYP1A1, ответственного за преимущественное образование функционального метаболита 2-гидроксиэстрона (2-OHE1), а также избирательно ингибирует экспрессию онкогена E7 ВПЧ [20, 22]. ДИМ проявляет выраженную проапоптотическую активность в отношении вирус-инфицированных эпителиальных клеток ШМ [23], а также подавляет местное воспаление за счет нейтритализации ядерного фактора транскрипции NF-κB и других провоспалительных медиаторов (NO, PGE₂, TNF-α, IL-6, and IL-1β), ингибирует патологический неоангиогенез и метастатическую клеточную активность [17]. Есть сведения об иммуномодулирующих свойствах ДИМ, опосредованных стимуляцией IFNγ-зависимых сигнальных каскадов [20], а также его противоопухолевой эпигенетической активности, обусловленной ДНК-деметилением «молчащих» опухоль-супрессорных генов и приводящим к изменению конформации хроматина ингибированием фермента гистондеацетилазы [24–26]. 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 [27–29].

Терапевтическая активность и хорошая переносимость при пероральном приеме ДИМ в составе формуляции BioResponse-DIM (BR-DIM, LLC, Boulder, CO) была показана в зарубежных рандомизированных клинических исследованиях на пациентах с цервикальными дисплазиями [21, 30]. Однако результаты этих исследований нельзя считать полностью удовлетворительными. В некоторых из них имелись очевидные недостатки дизайна, а также не наблюдалось статистической значимости различий конечной эффективности в опытной и контрольной группах пациентов, что, вероятно, было обусловлено низ-

кой биодоступностью активного вещества в исходной формуляции и, как следствие, недостаточной конечной концентрацией ДИМ в тканях ШМ.

С учетом противовирусных и противоопухолевых свойств ДИМ, на основе данного вещества был создан отечественный лекарственный препарат Цервикон-ДИМ в форме вагинальных суппозиторий [31]. Доклинические испытания показали, что Цервикон-ДИМ является безопасным и эффективным средством, нетоксичным в отношении жизненно важных органов и систем организма. Его применение не сопровождается местным раздражением тканей и другими выраженными побочными эффектами. Препарат отличается уникальной способностью действовать на ВПЧ-инфицированные эпителиальные клетки ШМ с аномально измененным метаболизмом (находящиеся в состоянии клеточного стресса) независимо от места их локализации и степени опухолевой трансформации. Действуя локально, Цервикон-ДИМ проникает внутрь вирус-инфицированных клеток и через активацию молекулярно-генетических механизмов запускает процесс их физиологической гибели – апоптоз.

Последующие клинические исследования по изучению эффективности и безопасности Цервикон-ДИМ при цервикальных дисплазиях, проведенные в соответствии с международными стандартами Надлежащей клинической практики GCP, также прошли успешно.

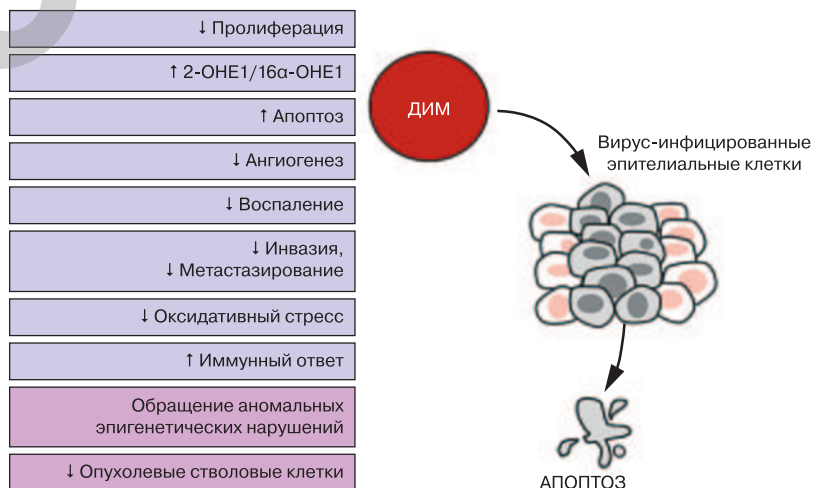
В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование II фазы по изучению эффективности и безопасности Цервикон-ДИМ были включены 78 пациенток в возрасте 18–39 лет с гистологически верифицированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией 1–2 степени (CIN 1–2) [18, 32, 33]. Пациентки первой и второй экспериментальных групп получали Цервикон-ДИМ интравагинально соответственно в дозе 100 мг ДИМ в сутки (1 суппозиторий с плацебо и 1 суппозиторий исследуемого препарата в сутки) и 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).

Критерием эффективности служила полная регрессия CIN при гистологическом обследовании биоптатов пораженных участков ШМ. Максимальный срок активной терапии составлял 180 дней. Исследование предусматривало четыре контрольных визита: в начале исследования, через 30 дней (один месяц), через 90 дней (три месяца) и через 180 дней (шесть месяцев) от начала исследования. 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.

Было показано, что эффективность интравагинального применения препарата Цервикон-ДИМ 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%; $p=0,036$). В то же время 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 при шестимесячном курсах лечения (100% и 61,1%; $p=0,0361$). Серьезные побочные реакции в группах не отмечались [18, 33].

Таким образом, при CIN 1–2 интравагинальное применение препарата Цервикон-ДИМ в дозах 100 мг ДИМ в сутки и 200 мг ДИМ в сутки в течение трех месяцев вызывало клинически выраженную регрессию CIN 1–2, однако эффективность терапии была статистически значимо выше по сравнению с контролем только в группе приема препарата в дозе 200 мг ДИМ в сутки. При продлении курса терапии до шести месяцев эффективность лечения препаратом Цервикон-ДИМ 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 (рис. 3). Это означает, что после 6-месячного курса терапии у пациенток с CIN 1–2 клиническая эффективность интравагинального применения Цервикон-ДИМ достоверно отмечалась

Рис. 2. Множественная противоопухолевая активность диндолилметана (ДИМ)



при обеих дозах его введения: 100 мг ДИМ в сутки и 200 мг ДИМ в сутки.

Из полученных данных следует, что дозировка препарата Цервикон-ДИМ 200 мг ДИМ в сутки является более предпочтительной. При этом длительность терапии, равная как трем, так и шести месяцам, является допустимой. Однако поскольку для подавляющего большинства пациентов увеличение длительности терапии препаратом в дозе 200 мг ДИМ в сутки не приводило к существенному повышению эффективности при сохранении риска возможных побочных явлений, при клиническом исследовании III фазы был рекомендован режим терапии препаратом Цервикон-ДИМ в дозировке 200 мг ДИМ в сутки в течение трех месяцев [18, 33].

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности препарата Цервикон-ДИМ в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии проводилось в 17 российских клинических центрах [34]. В исследование было включено 160 женщин в возрасте от 18–45 лет с гистологически верифицированным диагнозом CIN 1–2 (размер видимого участка поражения при кольпоскопии не менее 1 см², не менее трех биоптатов из наиболее измененного участка), рандомизированные в две группы. Согласно протоколу, пациентки основной группы получали Цервикон-ДИМ в дозе 200 мг ДИМ в сутки (по одному вагинальному суппозиторию два раза в сутки) в течение трех месяцев, пациентки контрольной группы получали плацебо по той же схеме.

Эффективность терапии оценивалась как доля пациенток с полной или частичной регрессией CIN 1, CIN 2 через 3 месяца после начала применения препарата Цервикон-ДИМ на основании результатов гистологического исследования биоптатов ШМ. Считалось, что произошла частичная регрессия CIN в случае, если CIN 2 перешла в CIN 1.

Опытная и контрольная группы были хорошо сбалансированы по всем основным параметрам. Результаты предварительного обследования показали, что все участницы были инфицированы ВПЧ, из высокоонкогенных типов ВПЧ преобладали 16-й (28%) и 18-й (8%). По данным кольпоскопии, на момент включения в исследование у всех пациенток отмечались изменения, характерные для ВПЧ-ассоциированных состояний. По результатам цитологического исследования патологические изменения на стадии скрининга отмечались у 58% пациенток в группе Цервикон-ДИМ и у 62% пациенток в группе плацебо. Доля пациенток с CIN 1 и CIN 2 на момент включения в исследование составляла соответственно в группе Цервикон-ДИМ 58% и 42%, в группе плацебо – 63% и 37%. Значимых различий в характеристиках исходного состояния – данных гинекологического анамнеза (возраст менархе, длительность менструаций, интервал между менструациями, возраст начала половой жизни) выявлено не было. После завершения скрининга из исследования выбыло: из группы плацебо – 2 пациентки, из группы Цервикон-ДИМ – 7 пациенток.

По итогам исследования препарат Цервикон-ДИМ продемонстрировал достоверное преимущество эффективности по сравнению с плацебо: доля пациенток с полной или частичной регрессией CIN 1–2 через три месяца в основной группе составила 87,3% ($p=0,013$). Значимые различия между группами по количеству пациенток, у которых было отмечено наличие нежелательных явлений, отсутствовали ($p=0,101$) (табл. 1).

В ходе исследования была отмечена хорошая переносимость и высокий уровень безопасности препарата Цервикон-ДИМ. Интравагинальный способ введения препарата позволяет максимально увеличить концентрацию активного вещества в инфицированных тканях шейки матки и свести к минимуму его отрицательное системное действие. Ранее было показано, что 72–73% от введенной дозы ДИМ распределяется в тканях влагалища и только 3–4% обнаруживается в системном кровотоке (данные доклинических исследований).

Авторами исследования был сделан вывод о высокой эффективности препарата Цервикон-ДИМ в терапии преинвазивных заболеваний шейки матки (CIN 1–2). Отмечалось, что курсовое лечение данным препаратом дает возможность избежать деструктивных хирургических вмешательств, особенно у молодых нерожавших женщин, сохраняя анатоμο-функциональную целостность шейки матки и архитектуру цервикального канала.

На основании результатов проведенных доклинических и клинических исследований Цервикон-ДИМ (дииндолилметан) был официально зарегистрирован как лекарственное средство и вошел в фармакотерапевтическую группу «прочие противопухольные препараты».

На сегодняшний день Цервикон-ДИМ – это единственный лекарственный препарат, непосредственно воздействующий на патогенез CIN. Его отличает:

- новый механизм действия, отличный от противовирусных препаратов и иммуномодуляторов;
- прямое показание к применению для лечения дисплазии шейки матки;

Рис. 3. Эффективность терапии препаратом Цервикон-ДИМ (интравагинальные суппозитории) у пациенток с CIN 1-2 в дозах 100 мг ДИМ в сутки и 200 мг ДИМ в сутки по данным гистологического обследования (6 мес. лечения)

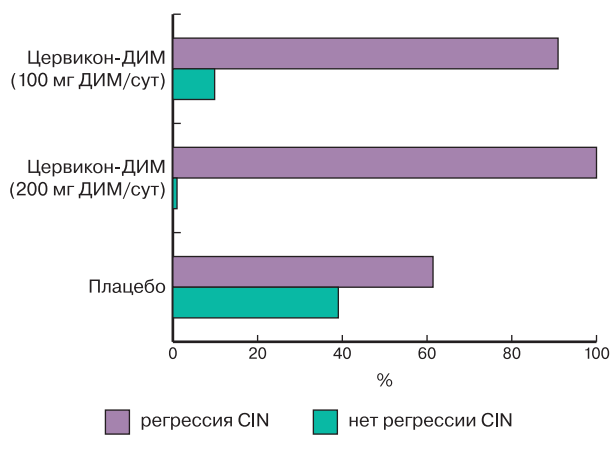


Таблица 1. Эффективность терапии препаратом Цервикон-ДИМ (интравагинальные суппозитории) в дозе 200 мг ДИМ в сутки у пациенток с CIN 1–2 по данным гистологического обследования (3 мес. лечения)

Эффект терапии (гистологическое обследование)		Цервикон-ДИМ 200 мг/сут		Плацебо		Всего	
		Кол-во пациенток	Частота (%)	Кол-во пациенток	Частота(%)	Кол-во пациенток	Частота (%)
3 мес.	Нет	8	12,7	20	30,3	28	21,7
	Да	55	87,3	46	69,7	101	78,3

- эффективность в отношении регрессии цервикальных дисплазий, подтвержденная гистологическим методом исследования;
- локальное действие и отсутствие системного эффекта.

Цервикон-ДИМ открывает новые перспективы в консервативном лечении дисплазий шейки матки у женщин репродуктивного возраста и значительно расширяет возможности вторичной профилактики рака шейки матки.

Литература/References

- GLOBOCAN, 2018. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Agency for Research on Cancer (IARC); WHO. Available at: <http://gco.iarc.fr/>
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., ed. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). M.: Moscow them. P.A. Herzen - a branch of the Federal Research Center for Radiology Research Center of the Ministry of Health of Russia; 2018. (in Russian)]
- La Vecchia C., Voccia S. Oral contraceptives, human papillomavirus and cervical cancer. Eur. J. Cancer Prev. 2014; 23(2): 110-2.
- Протасова А.Э., Дзюбий Т.И., Раскин Г.А., Тапильская Н.И., Зазерская И.Е., Хаджиева Э.В. Дисплазия шейки матки – этиопатогенез, диагностика, оптимальная тактика лечения. Учебное пособие. СПб.: МЗ РФ ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» кафедра акушерства и гинекологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова каф.едра онкологии; 2014. 22с. [Protasova A.E., Dzyubiy T.I., Raskin G.A., Tapilskaya N.I., Zazerskaya I.E., Khadzhieva E.V. Cervical dysplasia - etiopathogenesis, diagnosis, optimal treatment tactics. Tutorial. SPb.: the Ministry of Health of the Russian Federation V.A. Almazov Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov Department of Oncology; 2014. 22p. (in Russian)]
- Ochs K., Meili G., Diebold J., Arndt V., Günther A. Incidence trends of cervical cancer and its precancerous lesions in women of Central Switzerland from 2000 until 2014. Front. Med. (Lausanne). 2018; 5: 58.
- Steenbergen R.D., Snijders P.J., Heideman D.A., Meijer C.J. Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. Nat. Rev. Cancer. 2014; 14(6): 395-405.
- Mittal S., Banks L. Molecular mechanisms underlying human papillomavirus E6 and E7 oncoprotein-induced cell transformation. Mutat. Res. Rev. Mutat. Res. 2017; 772: 23-35.
- Saavedra K.P., Brebi P.M., Roa J.C. Epigenetic alterations in preneoplastic and neoplastic lesions of the cervix. Clin. Epigenetics. 2012; 4(1): 13.
- Au Yeung C.L., Tsang W.P., Tsang T.Y., Co N.N., Yau P.L., Kwok T.T. HPV-16 E6 upregulation of DNMT1 through repression of tumor suppressor p53. Oncol. Rep. 2010; 24(6): 1599-604.
- Sano D., Oridate N. The molecular mechanism of human papillomavirus-induced carcinogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. Int. J. Clin. Oncol. 2016; 21(5): 819-26.
- Huang L.W., Chao S.L., Lee B.H. Integration of human papillomavirus type-16 and type-18 is a very early event in cervical carcinogenesis. J. Clin. Pathol. 2008; 61(5): 627-31.
- Kerdran O., Cornélius A., Farine M.O., Boulanger L., Wacrenier A. Adenoid basal hyperplasia of the uterine cervix: a lesion of reserve cell type, distinct from adenoid basal carcinoma. Hum. Pathol. 2012; 43(12): 2255-65.
- Martens J.E., Smedts F.M., Ploeger D., Helmerhorst T.J., Ramaekers F.C., Arends J.W., Hopman A.H. Distribution pattern and marker profile show two subpopulations of reserve cells in the endocervical canal. Int. J. Gynecol. Pathol. 2009; 28(4): 381-8.
- Herfs M., Parra-Herran C., Howitt B.E., Laury A.R., Nucci M.R., Feldman S. et al. Cervical squamocolumnar junction-specific markers define distinct, clinically relevant subsets of low-grade squamous intraepithelial lesions. Am. J. Surg. Pathol. 2013; 37(9): 1311-8.
- Feng D., Peng C., Li C., Zhou Y., Li M., Ling B. et al. Identification and characterization of cancer stem-like cells from primary carcinoma of the cervix uteri. Oncol. Rep. 2009; 22(5): 1129-34.
- López J., Ruiz G., Organista-Nava J., Gariglio P., García-Carrancá A. Human papillomavirus infections and cancer stem cells of tumors from the uterine cervix. Open Virol. J. 2012; 6: 232-40.
- Banerjee S., Kong D., Wang Z., Bao B., Hillman G.G., Sarkar F.H. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic. Mutat. Res. 2011; 728(1-2): 47-66.
- Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Друк В.М., Муйжнек Е.Л., Кузнецов И.Н., Пчелинцева О.И., Андрианова Е.А., Барановский П.М. Клиническое исследование по изучению эффективности суппозиториев «Цервикон-ДИМ» при лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и средней степени. Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. 2014; 14-3: 6. [Kiselev V.I., Ashrafyan L.A., Druk V.M., Muzyhnek E.L., Kuznetsov I.N., Pchelintseva O.I., Andrianova E.A., Baranovsky P.M. Clinical study on the effectiveness of cervicon-DIM suppositories in the treatment of mild to moderate cervical intraepithelial neoplasia. Bulletin of the Russian Scientific Center for X-ray Radiology of the Ministry of Health of Russia. 2014; 14-3: 6. (in Russian)]
- Maruthanila V.L., Poornima J., Mirunalini S. Attenuation of carcinogenesis and the mechanism underlying by the influence of indole-3-carbinol and its metabolite 3,3'-diindolylmethane: a therapeutic marvel. Adv. Pharmacol. Sci. 2014; 2014: 832161.
- Sepkovic D.W., Stein J., Carlisle A.D., Ksieski H.B., Auborn K., Bradlow H.L. Diindolylmethane inhibits cervical dysplasia, alters estrogen metabolism, and enhances immune response in the K14-HPV16 transgenic mouse model. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2009; 18(11): 2957-64.
- Del Priore G., Gudipudi D.K., Montemarano N., Restivo A.M., Malanowska-Stega J., Arslan A.A. Oral diindolylmethane (DIM): pilot evaluation of a nonsurgical treatment for cervical dysplasia. Gynecol. Oncol. 2010; 116(3): 464-7.
- Киселев В.И. Молекулярные механизмы патогенеза гиперпластических и диспластических заболеваний репродуктивной системы и пути их фармакологической коррекции. В кн.: Прилепская В.Н., ред. Патология шейки

- матки и генитальные инфекции. М.: МЕДпресс-информ; 2008: 53-60. [Kiselev V.I. Molecular mechanisms of the pathogenesis of hyperplastic and dysplastic diseases of the reproductive system and ways of their pharmacological correction. In: Prilepskaya VN, ed. Pathology of the cervix and genital infections. М.: MEDpress-inform; 2008: 53-60. (in Russian)]
23. 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; 28(3): 1063-8.
 24. Wu T.Y., Khor T.O., Su Z.Y., Saw C.L., Shu L., Cheung K.L. 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): 864-74.
 25. Wong C.P., Hsu A., Buchanan A., Palomera-Sanchez Z., Beaver L.M., Houseman E.A. 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): e87677.
 26. Beaver L.M., Yu T.W., Sokolowski E.I., Williams D.E., Dashwood R.H., Ho E. 3,3'-Diindolylmethane, but not indole-3-carbinol, inhibits histone deacetylase activity in prostate cancer cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012; 263(3): 345-51.
 27. Semov A., Iourtchenko L., Liu L.F., Li S., Xu Y., Su X. et al. Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012; 424(1): 45-51.
 28. Kong D., Sethi S., Li Y., Chen W., Sakr W.A., Heath E., Sarkar F.H. Androgen receptor splice variants contribute to prostate cancer aggressiveness through induction of EMT and expression of stem cell marker genes. *Prostate.* 2015; 75(2): 161-74.
 29. Chen D., Banerjee S., Cui Q.C., Kong D., Sarkar F.H., Doi Q.P. Activation of AMP-activated protein kinase by 3,3'-diindolylmethane (DIM) is associated with human prostate cancer cell death in vitro and in vivo. *PLoS One.* 2012; 7(10): e47186.
 30. Castañón A., Tristram A., Mesher D., Powell N., Beer H., Ashman S. et al. Effect of diindolylmethane supplementation on low-grade cervical cytological abnormalities: double-blind, randomised, controlled trial. *Br. J. Cancer.* 2012; 106(1): 45-52.
 31. Патент на изобретение №2318510, РФ. Киселев В.И. Суппозитории вагинальные на основе 3,3'-дииндолилметана (метиндола). Заявлено 19.04.2006, опубл. 10.03.2008. [Patent for invention №2318510, the Russian Federation. Kiselev V.I. Vaginal suppositories based on 3,3'-diindolylmethane (metindole). Stated 19.04.2006, publ. 10.03.2008. (in Russian)]
 32. Ashrafiyan L., Sukhikh G., Kiselev V., Paltsev M., Drukh V., Kuznetsov I. et al. Double-blind randomized placebocontrolled multicenter clinical trial (phase IIa) on diindolylmethane's efficacy and safety in the treatment of CIN: implications for cervical cancer prevention. *EPMA J.* 2015; 6: 25.
 33. Ашрафян Л.А., Сухих Г.Т., Киселев В.И., Пальцев М.А., Аполихина И.А., Друх В.М., Кузнецов И.Н., Муйжнек Е.Л., Андрианова Е.А. Исследование эффективности препарата Цервикон-ДИМ у пациенток с диагнозом CIN 1-2 степени. *Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России.* 2015; 15(4): 28-39. [Ashrafiyan L.A., Sukhikh G.T., Kiselev V.I., Paltsev M.A., Apolikhina I.A., Drukh V.M., Kuznetsov I.N., Muzyhnek E.L., Andrianova E.A. Study of the effectiveness of the drug Cervicon-DIM in patients with a diagnosis of CIN 1-2 degrees. *Bulletin of the Russian Scientific Center for X-ray Radiology of the Ministry of Health of Russia.* 2015; 15 (4): 28-39. (in Russian)]. Available at: http://vestnik-rncrr.ru/vestnik/v15/papers/ashrafiyan_v15.htm.
 34. Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Аполихина И.А., Мальцева Л.И., Сутурина Л.В., Селиванов С.П., Леонидова Т.Н., Цхай В.Б., Радзинский В.Е., Ордианц И.М., Бебнева Т.Н., Евтушенко И.Д., Удут В.В., Кулагина Н.В., Баранов А.Н., Хасанов Р.Ш., Гурьева В.А., Шамина И.В., Карахалис Л.Ю. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолилметана у пациентов с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN1-2). *Акушерство и гинекология.* 2018; 9: 91-8. [Sukhikh G.T., Ashrafiyan L.A., Kiselev V.I., Apolikhina I.A., Malteva L.I., Suturina L.V., Selivanov S.P., Leonidova T.N., Tskhay V.B., Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Bebneva T.N., Evtushenko I.D., Udut V.V., Kulagina N.V., Baranov A.N., Khasanov R.Sh., Gurieva V.A., Shamina I.V., Karakhalis L.Yu. et al. Study of the efficacy and safety of the drug based on diindolylmethane in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN1-2). *Obstetrics and gynecology.* 2018; 9: 91-8. (in Russian)]

Поступила 30.11.2018

Принята в печать 07.12.2018

Received 30.11.2018

Accepted 07.12.2018

Сведения об авторах:

Киселев Всеволод Иванович, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по науке института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 531-44-44. E-mail: vkis10@mail.ru

Муйжнек Екатерина Леонидовна, к.б.н., директор по науке АО «МираксБиоФарма».

Адрес: 115054, Россия, Москва, Валуевская улица 21/125. Телефон: 8 (495) 765-87-87. E-mail: muzyhnekEL@ilmixgroup.ru

Ашрафян Лев Андреевич, д.м.н., профессор, академик РАН, директор института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 531-44-44. E-mail: levaa2004@yahoo.com

Сухих Геннадий Тихонович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru

About the authors:

Kiselev, Ysevolod I., MD, associate academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy of director of the Institute of Gynecology and Mammology of Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia.

117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74955314444. E-mail: vkis10@mail.ru

Muzyhnek, Ekaterina L., candidate of biological science, science director of company "MiraxBioPharma".

115054, Russia, Moscow, Valovaya str. 21/125. Tel.: +74957658787. E-mail: muzyhnekEL@ilmixgroup.ru

Ashrafiyan, Lev A., MD, academician of the Russian Academy of Sciences, director of Institute of Gynecology and Mammology of Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia.

117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74955314444. E-mail: LevAA@yahoo.com

Sukhikh, Gennady T., MD, academician of the Russian Academy of Sciences, director of Institute of Gynecology and Mammology of Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74955314444. E-mail: secretariat@oparina4.ru