

© Коллектив авторов, 2018

Г.Т. СУХИХ¹, Л.А. АШРАФЯН¹, В.И. КИСЕЛЕВ¹, И.А. АПОЛИХИНА^{1,2},
Л.И. МАЛЬЦЕВА³, Л.В. СУТУРИНА⁴, С.П. СЕЛИВАНОВ⁵, Т.Н. ЛЕОНИДОВА⁶,
В.Б. ЦХАЙ⁷, В.Е. РАДЗИНСКИЙ⁸, И.М. ОРДИЯНЦ⁸, Т.Н. БЕБНЕВА⁸,
И.Д. ЕВТУШЕНКО⁵, В.В. УДУТ⁹, Н.В. КУЛАГИНА¹⁰, А.Н. БАРАНОВ¹¹,
Р.Ш. ХАСАНОВ³, В.А. ГУРЬЕВА¹², И.В. ШАМИНА¹³, Л.Ю. КАРАХАЛИС¹⁴, Е.Л. МУЙЖНЕК¹⁵

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ДИИНДОЛИЛМЕТАНА У ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ (CIN 1–2)

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

²Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Россия

³Казанская государственная медицинская академия, Россия

⁴ФГБУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, Иркутск, Россия

⁵ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия

⁶Министерство здравоохранения Пермского края, Пермь, Россия

⁷Краснодарский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Россия

⁸Российский университет дружбы народов, Москва

⁹НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Россия

¹⁰ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

¹¹Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

¹²Краевая консультативная поликлиника КГБУЗ Краевая клиническая больница, Барнаул, Россия

¹³ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России

¹⁴ФПК и ППС ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар

¹⁵АО МираксБиоФарма, Москва, Россия

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности вагинальных суппозиториев цервикон-ДИМ (дииндолилметан) у пациенток с гистологически подтвержденными неопластическими процессами шейки матки – цервикальной интраэпителиальной неоплазией 1–2-й степени (CIN 1–2).

Материал и методы. В рандомизированное исследование были включены 160 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет, период наблюдения составил 3 месяца. Проводился анализ клинико-лабораторных данных, оценивалась эффективность и безопасность лечения с применением препарата цервикон-ДИМ по сравнению с плацебо.

Результаты. Показано, что препарат цервикон-ДИМ способствует элиминации папилломавирусной инфекции, а также регрессу неопластических процессов шейки матки слабой и умеренной степени (CIN 1–2).

Заключение. Пациенткам с папилломавирусной инфекцией, а также с CIN 1–2 целесообразно назначение цервикон-ДИМ по 1 суппозиторию (100 мг) 2 раза в день в течение 3 месяцев.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, шейка матки, цервикон-ДИМ.

Вклад авторов. 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., Ордиянц 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., Муйжнек Е.Л.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: 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., Ордиянц 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., Муйжнек Е.Л. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолилметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN 1–2). Акушерство и гинекология. 2018; 9: 91–8. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.91-98>

G.T. SUKHNIK¹, L.A. ASHRAFYAN¹, V.I. KISELEV¹, I.A. APOLIKHINA^{1,2},
L.I. MALTSEVA³, L.V. SUTURINA⁴, S.P. SELIVANOV⁵, T.N. LEONIDOVA⁶,
V.B. TSKHAI⁷, V.E. RADZINSKY⁸, I.M. ORDIYANTS⁸, T.N. BEBNEVA⁸,
I.D. EVTUSHENKO⁵, V.V. UDUT⁹, N.V. KULAGINA¹⁰, A.N. BARANOV¹¹,
R.Sh. KHASANOV³, V.A. GURYEVA¹², I.V. SHAMINA¹³, L.Yu. KARAKHALIS¹⁴, E.L. MUYZHNEK¹⁵

INVESTIGATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF A DIINDOLYLMETHANE-BASED DRUG IN PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA GRADES 1-2 (CIN 1-2)

¹Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

⁴Research Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences,
Irkutsk, Russia

⁵Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia

⁶Ministry of Health of the Perm Territory, Perm, Russia

⁷V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

⁸Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

⁹E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center,
Tomsk, Russia

¹⁰I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

¹¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

¹²Territorial Consultative Polyclinic, Territorial Clinical Hospital, Barnaul, Russia

¹³Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia

¹⁴Faculty for Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University,
Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russia

¹⁵AO MiraxBioFarma, Moscow, Russia

Objective. To investigate the efficacy and safety of the vaginal suppositories Cervicon-DIM (diindolylmethane) in patients with histologically confirmed neoplastic processes of the cervix uteri – cervical intraepithelial neoplasia grades 1-2 (CIN 1-2).

Subject and methods. The randomized study enrolled 160 patients aged 18 to 45 years; the follow-up period was 3 months. The investigators analyzed clinical and laboratory data and evaluated the efficacy and safety of treatment with Cervicon-DIM versus placebo.

Results. Cervicon-DIM was shown to contribute to the elimination of human papillomavirus infection and to the regression of mild and moderate neoplastic processes of the cervix uteri (CIN 1-2).

Conclusion. It is appropriate to prescribe Cervicon-DIM as one suppository (100 mg) twice daily for 3 months to patients with human papillomavirus infection and those with CIN 1-2.

Key words: human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, cervix uteri, Cervicon-DIM.

Authors' contributions. Sukhikh G.T., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Apolikhina I.A., Maltseva L.I., Suturina L.V., Selivanov S.P., Leonidova T.N., Tskhai V.B., Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Bebnova T.N., Evtushenko I.D., Udut V.V., Kulagina N.V., Baranov A.N., Khasanov R.Sh., Guryeva V.A., Shamina I.V., Karakhalis L.Yu., Muzhnek E.L.: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical 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 citations: Sukhikh G.T., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Apolikhina I.A., Maltseva L.I., Suturina L.V., Selivanov S.P., Leonidova T.N., Tskhai V.B., Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Bebnova T.N., Evtushenko I.D., Udut V.V., Kulagina N.V., Baranov A.N., Khasanov R.Sh., Guryeva V.A., Shamina I.V., Karakhalis L.Yu., Muzhnek E.L. Investigation of the efficacy and safety of a diindolylmethane-based drug in patients with cervical intraepithelial neoplasia grades 1-2 (CIN 1-2). *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2018; (9): 91-8. (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.91-98>

Повышение эффективности лечения заболеваний шейки матки (ШМ), ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), продолжает оставаться актуальным в связи с ростом диагностируемых предраковых и раковых процессов ШМ и отсутствием специфического лечения ВПЧ-инфекции.

Согласно критериям ВОЗ, рекомендациям Центров по контролю и профилактике заболеваний США, а также и Европейским рекомендациям, для лечения CIN 2–3 применяют эксцизионные методы хирургического вмешательства [1, 2]. Однако до настоящего времени не существует единого мнения по тактике ведения пациенток с CIN 1–2 ввиду высоковер-

ятного регресса данной патологии. В связи с этим представляется актуальной разработка оптимальных схем системной и местной фармакологической коррекции предраковых заболеваний шейки матки с помощью препаратов, таргетно воздействующих на патогенез цервикальных дисплазий и механизмы их последующей опухолевой трансформации.

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований показали, что субстанция дииндолилметан (ДИМ), являясь веществом с мультитаргетной противоопухолевой активностью, эффективно блокирует молекулярные механизмы патологической пролиферации и малигнизации ВПЧ-инфицированных клеток цервикального эпителия [3–5]. Противоопухолевая активность ДИМ в отношении ВПЧ-инфицированных клеток эпителия ШМ была подтверждена в экспериментах *in vitro*, *in vivo* и в клинических исследованиях [6, 7].

С учетом противоопухолевых свойств ДИМ был создан препарат цервикон-ДИМ в лекарственной форме «суппозитории вагинальные». Интравагинальный способ применения препарата позволяет увеличить концентрацию активного вещества в инфицированных тканях шейки матки, а также свести к минимуму отрицательное системное воздействие препарата.

Цель: изучение эффективности и безопасности препарата цервикон-ДИМ в лекарственной форме «суппозитории вагинальные» у пациенток с диагнозом CIN 1–2 в рамках двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования III фазы.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в 17 медицинских учреждениях России. В задачи исследования входили:

Оценка эффективности препарата цервикон-ДИМ в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии слабой и средней степени (CIN 1–2).

Регистрация нежелательных явлений при интравагинальном применении препарата цервикон-ДИМ.

В исследовании было предусмотрено 2 периода: период скринингового обследования – до 45 дней и период активной терапии (амбулаторное лечение) – 90 дней. В период скрининга, после подписания пациентками формы информированного согласия на участие в исследовании, оценивались критерии включения и исключения в исследование. На 1-м визите 160 пациенток, отвечающие критериям включения, были рандомизированы в 2 группы по 80 пациенток в каждую. Каждой пациентке присваивался рандомизационный номер методом генерации случайных чисел с использованием статистической программы SPSS Statistics 19.0. Рандомизация производилась слепым централизованным методом.

Исследуемый препарат цервикон-ДИМ назначался пациенткам первой группы в дозе 200 мг/сут (1 суппозиторий 100 мг дважды в сутки). Пациентки второй группы получали плацебо (1 суппозиторий с плацебо дважды в сутки). Выбор дозы препарата цервикон-ДИМ 200 мг/сут и длительность применения были обоснованы результатами ранее про-

веденного клинического исследования II фазы [7], по данным которого было установлено, что доза в 200 мг/сут является более эффективной.

В исследовании было предусмотрено 3 визита пациенток, во время которых проводилась оценка параметров эффективности и безопасности. Данное исследование было проведено как двойное слепое. Исследователи и пациентки не обладали информацией о приеме в ходе исследования активного препарата или плацебо.

Параметры эффективности: доля пациенток с полной или частичной регрессией CIN 1–2 через 3 месяца после начала применения препарата цервикон-ДИМ на основании результатов гистологического исследования биоптатов шейки матки.

Параметры безопасности: регистрация нежелательных явлений (НЯ) и случаев приема сопутствующих препаратов на всем протяжении исследования.

Основные критерии включения: наличие письменного информированного согласия об участии в данном исследовании; способность выполнять процедуры, предусмотренные Протоколом исследования; кольпоскопическая картина поражений шейки матки на фоне зоны трансформации I и II типа; возраст 18–45 лет; диагноз цервикальной интраэпителиальной неоплазии 1–2-й степени (CIN 1–2), верифицированный гистологически; согласие использовать барьерный метод контрацепции (презерватив) в течение всего срока исследования.

Критерии исключения: площадь участков дисплазии цервикального эпителия менее 1 см²; необходимость проведения хирургического лечения либо иных хирургических вмешательств на шейке матки; тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой или нервной систем, психические заболевания, почечная и печеночная недостаточность или иные тяжелые заболевания и/или физические состояния, которые, по мнению исследователя, делают невозможным участие пациентки в исследовании; инфекции мочеполовой системы в фазе активного воспаления; нарушения свертываемости крови; аллергические реакции на йодсодержащие препараты в анамнезе; цервикальная интраэпителиальная неоплазия 3-й степени (CIN 3), либо карцинома ШМ *in situ*; положительные тесты RW или ВИЧ; злоупотребление алкоголем, наркотическая или лекарственная зависимость; злокачественные новообразования любой локализации; прием какого-либо экспериментального препарата за 30 дней или пять периодов полувыведения (в зависимости от того, какая величина больше) до приема первой дозы исследуемого препарата; беременность, период грудного вскармливания; девственность.

Результаты исследования

По основным демографическим показателям (возраст, рост, масса тела, индекс массы тела) группы исследования не различались, что позволяло объединить их для анализа согласно задачам исследования. Значимость отличий составила 0,250;

0,385; 0,256 и 0,318 соответственно (t-критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей).

Значимых различий в характеристиках исходного состояния – данных гинекологического анамнеза (возраст менархе, длительность менструаций, интервал между менструациями, возраст начала половой жизни) выявлено не было (0,995; 0,277 и 0,500, соответственно).

Всем пациенткам проводили стандартное гинекологическое обследование: микроскопия мазка, цитологическое исследование мазков с шейки матки, ВПЧ-тест, кольпоскопия, биопсия с последующим гистологическим исследованием биоптатов шейки матки.

После завершения скрининга из исследования выбыло: из группы плацебо – 2 пациентки, из группы цервикон-ДИМ – 7.

У всех пациенток 1-й и 2-й групп перед исследованием был выявлен вирус папилломы человека

(ВПЧ), который определялся методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР). Результаты генотипирования показали, что из высокоонкогенных типов ВПЧ превалировал 16-й тип (26%), на втором месте – 18-й тип (8%) и в равных количествах 33-й и 39-й типы (по 7%), из низкоонкогенных – ВПЧ 11-го типа. Результаты представлены на рис. 1 и 2.

Во всех группах проводился цитологический контроль, результаты которого представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты цитологического исследования шейки матки (на скрининге)

Норма	31	38%	34	42%
Патология	49	62%	46	58%

При кольпоскопии у всех пациенток выявлена зона трансформации 1-го и 2-го типа. Слабовыраженные и

Рис. 1. Спектр типов ВПЧ в группе Цервикон-ДИМ, %

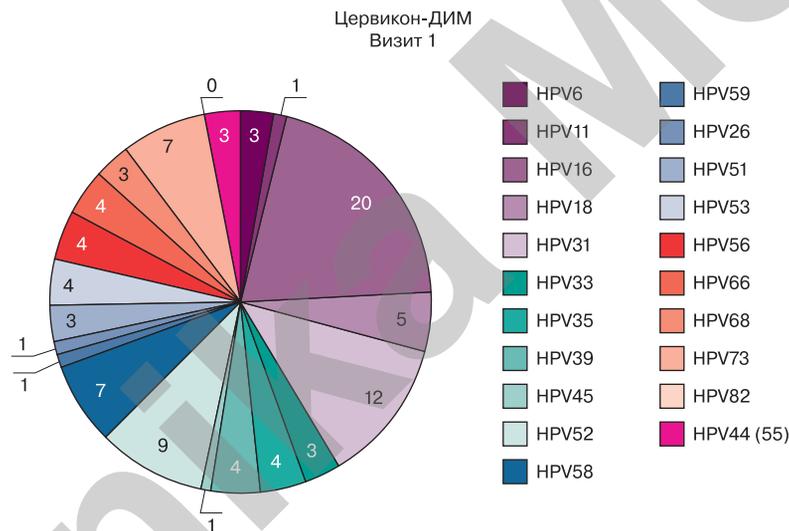
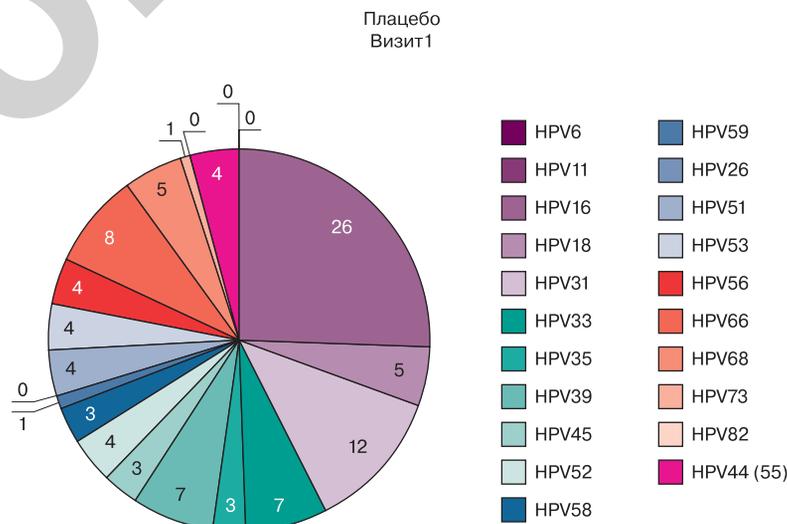


Рис. 2. Спектр типов ВПЧ в группе плацебо, %



выраженные изменения при кольпоскопии наблюдались во всех случаях, что позволило всем участницам исследования выполнить биопсию.

Результаты кольпоскопического исследования шейки матки в группах исследования представлены ниже (табл. 2).

Биопсия шейки матки проводилась под кольпоскопическим контролем из наиболее измененных участков шейки матки с помощью биопсийных щипцов. Количество биоптатов составляло не менее 3, размеры биоптатов составляли от 3×3 до 5×5 мм.

Гистологические данные анализа биопсийного материала, проведенного на первом визите, представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, пациентки распределились по степени тяжести дисплазии равномерно в группе плацебо и цервикон-ДИМ.

После завершения периода терапии пациенткам были повторно выполнены кольпоскопическое исследование и биопсия шейки матки.

Оценка эффективности лечения проводилась по твердой конечной точке – данным гистологического изучения биоптатов шейки матки. При этом

повторная биопсия проводилась по тем же правилам, что и исходная. В случае если установить патологически измененный участок шейки матки при кольпоскопии не представлялось возможным (например, в случае нормальной кольпоскопической картины), биопсия бралась из участка, максимально близкого к месту исходной биопсии.

Основной критерий эффективности лечения был рассчитан как доля пациенток с полной или частичной регрессией CIN 1, CIN 2 через 3 месяца после начала применения препарата цервикон-ДИМ. Считалось, что произошла частичная регрессия CIN в случае, если CIN 2-й степени перешла в CIN 1-й степени (табл. 4).

По результатам сравнения эффективности терапии, определяемой по факту нормализации по данным гистологических результатов, в группах исследования через 3 месяца терапии было установлено следующее: в группе терапии цервикон-ДИМ эффективность терапии была значимо выше и составила 87,3% (95% ДИ по методу Клоппера–Пирсона 76,5–94,4%), в группе плацебо – 69,7% (95% ДИ по методу Клоппера–Пирсона 57,1–80,4%) соот-

Таблица 2. Результаты кольпоскопического исследования шейки матки (на скрининге)

Показатель		Группа			
		Плацебо		Цервикон-ДИМ	
		Частоты	% в группе	Частоты	% в группе
Наличие любых отклонений, в том числе:	нет	0	0	0	0
	да	79	100	80	100
• изменения при обработке 3% р-ром уксусной кислоты	нет	16	20	14	18
	да	63	80	66	83
• изменения при обработке 2% р-ром Люголя	нет	6	8	5	6
	да	73	92	75	94
Дополнительные признаки отклонений	нет	54	68	48	60
	да	23	29	28	35

Таблица 3. Распределение пациенток по степени тяжести CIN на первом визите

	Плацебо		Цервикон-ДИМ	
	n=78	%	n=73	%
CIN 1	49	63	42	57,5
CIN 2	29	37	31	42,5
Итого:	78	100	73	100

Таблица 4. Оценка показателей эффективности терапии через 3 месяца лечения – по данным гистологического исследования

Эффект		Цервикон-ДИМ		Плацебо		Всего	
		Число пациенток	% в группе	Число пациенток	% в группе	Число пациенток	% в группе
Нормализация по данным гистологического обследования, 3 мес	Нет	8	12,7	20	30,3	28	21,7
	Да	55	87,3	46	69,7	101	78,3

ветственно ($p=0,013$ – точный критерий Фишера, $p=0,015$ – критерий χ^2).

Гистологическое исследование на 3-м визите выполнено 63 пациенткам из группы цервикон-ДИМ и 66 пациенткам из группы плацебо. Исследование не выполнялось по причине отказа пациентки или выбывания из исследования.

Одной из задач данного исследования была оценка НЯ. В группе плацебо НЯ (зуд, жжение) отмечались у 11,4% пациенток (9 из 79, 95% ДИ 5,3–20,5%); в группе терапии цервикон-ДИМ НЯ (зуд, жжение) отмечались у 18,7% пациенток (15 из 80 включенных в исследование, 95% ДИ 11,9–30,4%).

Значимые различия между группами по количеству пациенток, у которых было отмечено наличие НЯ, не обнаружены ($p=0,101$ – точный критерий Фишера, $p=0,136$ – критерий χ^2).

Обсуждение

Дисплазия различной степени является предраковым заболеванием, у которого индекс малигнизации (онкологической трансформации) может достигать 50%. Анализ исходов диспластических изменений плоского эпителия шейки матки показал, что при LSIL (плоскоклеточное поражение легкой степени) регрессия наблюдается в 57%, персистенция – в 32%, прогрессия – в 11%, а развитие инвазивного РШМ происходит только в 1% случаев. В то же время при HSIL (плоскоклеточное поражение тяжелой степени) регрессия прослеживается в 32%, а малигнизация происходит более чем в 12% случаев. Согласно другим исследованиям – 91% легких дисплазий, выявленных на Пап-мазках, самопроизвольно регрессируют в течение 36 месяцев и только 3% переходят в тяжелую дисплазию [8, 9].

LSIL (также известный как CIN 1) признаны как доброкачественные поражения. Что касается CIN 2, то в настоящее время биологическая ее суть непонятна и вызывает ряд вопросов. Несмотря на доказательства различий в клинических течениях CIN 2 и CIN 3, обновленная гистопатологическая классификация Всемирной организации здравоохранения от 2014 года определила эти поражения как единое целое: плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение высокой степени (HSIL). В большинстве клинических случаях CIN 2 и CIN 3 подвергаются хирургическому лечению. Однако экцизионное удаление пораженной части ШМ увеличивает риск преждевременных родов и самопроизвольных выкидышей во 2-м триместре беременности [10–13]. Поскольку это молодые, чаще нерожавшие женщины, важно избегать агрессивного хирургического вмешательства. В последние годы появляются научные данные том, что CIN 2 является неоднозначным гистологическим диагнозом, в ряде исследований продемонстрированы высокие показатели регрессии, особенно у молодых женщин [14].

Так, в проспективном когортном исследовании среди 95 женщин в возрасте от 18 до 23 лет показатель регрессии CIN 2 составлял 63%, тогда как только у 15% женщин произошла прогрессия до CIN 3 в течение трех лет [15].

В другой проспективной когорте из 5052 женщин в возрасте от 18 до 62 лет 40% поражений CIN 2 регрессировали в течение двух лет [16].

В то же время длительное динамическое наблюдение и тактика невмешательства неприемлемы для пациенток с низкой мотивацией посещать врача в условиях отсутствия в стране организованного цитологического скрининга.

В настоящее время известны соединения природного происхождения, блокирующие развитие неопластических процессов в эпителиальных тканях, высокая эффективность которых доказана в экспериментальных и клинических исследованиях [4]. К числу таких соединений принадлежит дииндолилметан – активный компонент препарата цервикон-ДИМ. Дииндолилметан нормализует метаболизм эстрогенов, а также подавляет экспрессию и туморогенную активность вирусных онкобелков в ВПЧ-инфицированных цервикальных клетках [17]. Кроме того, дииндолилметан активизирует иммунные функции организма, повышая чувствительность клеток к противовирусному и противоопухолевому действию интерферона, а также избирательно стимулирует апоптоз вирус-инфицированных и трансформированных клеток цервикального эпителия. Таким образом, в основе терапевтического эффекта дииндолилметана лежит его способность ускорять элиминацию ВПЧ-инфицированных и трансформированных клеток шейки матки. Цервикон-ДИМ действует локально и значительно повышает вероятность регрессии CIN 1–2 по сравнению с плацебо.

Результаты клинического исследования показали, что цервикон-ДИМ при интравагинальном введении обладает высокой местной биодоступностью – 72–73% от введенной дозы ДИМ распределяется в тканях влагалища, но низкой системной абсорбцией – лишь 3–4% ДИМ выявляется в системном кровотоке. Полученные результаты исследования продемонстрировали выраженное влияние ДИМ на эрадикацию ВПЧ: при применении ДИМ в дозе 200 мг/сут эрадикация ВПЧ произошла в 70% случаев. Данные о накоплении препарата в организме и возможности его кумуляции в проведенных ранее исследованиях не выявлялись. Таким образом, цервикон-ДИМ характеризуется высоким уровнем безопасности и переносимости, что объясняется его лекарственной формой и зоной воздействия [7].

Заключение

Результаты, полученные в данном исследовании, свидетельствуют о высокой эффективности препарата цервикон-ДИМ в лечении преинвазивных заболеваний шейки матки – CIN 1–2. Курсовое применение данного препарата позволяет избежать деструктивных хирургических вмешательств, особенно у молодых нерожавших женщин, сохраняя у пациенток анатомо-функциональную целостность шейки матки и архитектуру цервикального канала. Это позволяет рекомендовать включение препарата цервикон-ДИМ в комплекс лечения преинвазивных заболеваний шейки матки, особенно у

молодых женщин с нереализованной репродуктивной функцией.

Литература/References

1. *Workowski K.A., Bolan G.A.*; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm. Rep. 2015; 64(RR-03): 1-137.
2. WHO Guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Geneva: World Health Organization; 2013.
3. *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.
4. *Sepkovic D.W., Stein J., Carlisle A.D., Ksieski H.B., Auburn 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.
5. *Del Priore G., Gudipudi D.K., Montemaranò 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.
6. *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.
7. *Ashrafian L., Sukhikh G., Kiselev V., Paltsev M., Drukh V., Kuznetsov I., Muzhnek E., Apolikhina I., Andrianova E.* 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.
8. *Landy R., Pesola F., Castañón A., Sasieni P.* Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stage-specific results from a nested case-control study. *Br. J. Cancer.* 2016; 115(9): 1140-6.
9. *Massad L.S., Einstein M.H., Huh W.K., Katki H.A., Kinney W.K., Schiffman M.* et al.; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet. Gynecol.* 2013; 121(4): 829-46.
10. *Kyrgiou M., Mitra A., Arbyn M., Stasinou S.M., Martin-Hirsch P., Bennett P., Paraskevaidis E.* Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014; 349: g6192.
11. *Kyrgiou M., Mitra A., Arbyn M., Paraskevaidi M., Athanasiou A., Martin-Hirsch P.P.* et al. Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (9): CD008478.
12. *Kyrgiou M., Athanasiou A., Paraskevaidi M., Mitra A., Kalliala I., Martin-Hirsch P.* et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 354: i3633.
13. *Kyrgiou M., Athanasiou A., Kalliala I.E.J., Paraskevaidi M., Mitra A., Martin-Hirsch P.P.* et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; (11): CD012847.34.
14. Cytological changes in the cervix, vagina and vulva (online). Helsinki: Finnish Medical Society Duodecim; 2016. Available at: www.kaypahoito.fi Accessed 21.11. 2016.
15. *Moscicki A.B., Ma Y., Wibbelsman C., Darragh T.M., Powers A., Farhat S., Shiboski S.* Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet. Gynecol.* 2010; 116(6): 1373-80.
16. *Castle P.E., Schiffman M., Wheeler C.M., Solomon D.* Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113(1): 18-25.
17. *Dalessandri K.M., Firestone G.L., Fitch M.D., Bradlow H.L., Bjeldanes L.F.* 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; 50(2): 161-7.

Поступила 06.09.2018

Принята в печать 21.09.2018

Received 06.09.2018

Accepted 21.09.2018

Сведения об авторах:

Сухих Геннадий Тихонович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-18-00. E-mail: gtsukhikh@mail.ru

Ашрафян Лев Андреевич, д.м.н., академик РАН, профессор, директор Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 531-44-44. E-mail: levaa2004@yahoo.com

Киселев Всеволод Иванович, д.б.н., зам. директора по науке, зав. лабораторией эпигенетики Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (985) 776-31-16. E-mail: vkis10@mail.ru

Аполыхина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова, врач высшей категории, заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации и стационаром дневного пребывания ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 531-44-44

Мальцева Лариса Ивановна, д.м.н., врач акушер-гинеколог, заслуженный деятель науки РФ, отличник здравоохранения, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Адрес: 422012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11. Телефон: 8 (905) 314-40-51. E-mail: laramalc@mail.ru

Сутурина Лариса Викторовна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН. Адрес: Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. Телефон: 8 (3952) 29-22-07. E-mail: lsuturina@mail.ru

Селиванов Сергей Петрович, д.м.н., ассистент кафедры урологии Сибирского государственного медицинского университета, член Российского общества урологов, член Европейского общества урологов, главный врач НМУ Лечебно-диагностический центр. Адрес: Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2. Телефон: 8 (3822) 41-75-78. E-mail: health@ldc.tom.ru

Леонидова Т.Н., к.м.н., врач высшей категории, гинеколог-эндокринолог, главный внештатный онкогинеколог Минздрава Пермского края.

Адрес: Россия, г. Пермь, ул. Седова, д. 8. Телефон: 8 (922) 301-52-12. E-mail: drleonidova@mail.ru

Цхай Виталий Борисович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: 660022, Россия, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1. Телефон: 8 (923) 287-21-34. E-mail: tchai@yandex.ru

Радзинский Виктор Евсеевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН. Адрес: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Телефон: 8 (903) 723-22-12, 8 (495) 434-53-00. E-mail: radzinsky@mail.ru

Ордианц Ирина Михайловна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН.

Адрес: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Телефон: 8 (926) 800-50-36. E-mail: ordiyants@mail.ru

Бибнева Тамара Николаевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников, Медицинский институт ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов Минобрнауки; врач ФГБУ НМИЦЭ Минздрава России.

117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, кор. 3. Телефон: 8 (916) 518-19-64. E-mail: bebn@mail.ru. ORCID.org 0000-0001-9524-8962

Евтушенко И.Д., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2. Телефон: 8 (3822) 90-53-38. E-mail: evtushenko_id@mail.ru

Удуг В.В., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора по научной и лечебной работе, заведующий лабораторией физиологии, молекулярной и клинической фармакологии НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ.

Адрес: Россия, г. Томск, пр. Ленина, д. 3. Телефон: 8 (3822) 41-88-92. E-mail: udutv@mail.ru

Кулагина Н.В., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России. Адрес: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Телефон: 8 (812) 303-50-00. E-mail: dr.kulagina@mail.ru

Баранов А.Н., д.м.н., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Северного государственного медицинского университета.

Адрес: 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51. Телефон: 8 (182) 27-56-31. E-mail: albar@atnet.ru

Хасанов Р.Ш., д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, директор

Казанской государственной медицинской академии, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины, заслуженный врач РФ и Республики Татарстан, главный онколог Приволжского Федерального Округа и Республики Татарстан.

Адрес: Россия, г. Казань, ул. Бултерова, д. 36. Телефон: 8 (843) 267-61-51. E-mail: kgma.rf@tatar.ru

Гурьева В.А., д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, действительный член Российской академии естественных наук, дважды лауреат премии Алтайского края в обл. науки и техники. Адрес: Россия, г. Барнаул, ул. Липидевского, д. 1. Телефон: 8 (3852) 689-622. E-mail: ag.fpk@mail.ru

Шамина И.В., к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России.

Адрес: 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12. Телефон: 8 (3821) 24-06-58. E-mail: innadocsever@rambler.ru

Карахалис Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России.

Адрес: 350007, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. Телефон: 8 (988) 244-40-44. E-mail: lomela@mail.ru

Музыжнек Е.Л., к.б.н., директор по науке, АО МираксБиоФарма.

Адрес: Россия, Москва, Валуева ул., д. 21, стр. 125. Телефон: 8 (495) 721-20-58. E-mail: MuzhnekEL@ilmixgroup.ru

About the authors:

Sukhikh, Gennady T., MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of National Medical Research Center of Obstetrics,

Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954381800. E-mail: gtsukhikh@mail.ru

Ashrafyan, Lev A., MD, Academician of RAS, Professor, Director of the Institute of Oncogynecology and Mammology, 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: levaa2004@yahoo.com

Kiselev, Vsevolod I., doctor of biological sciences, Deputy Director for Science, Head of the laboratory of epigenetics of the Institute of Oncogynecology and Mammology,

National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia.

117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +79857763116. E-mail: vkis10@mail.ru

Apolikhina, Inna A., MD, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,

a doctor of the highest category, head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation and a day hospital, National Medical Research Center of Obstetrics,

Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74955314444

Maltseva, Larisa I., MD, professor, head of the Obstetrics and Gynecology Department № 1, Kazan State Medical Academy, Branch, Russian Medical Academy

of Continuing Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia. 422012, Russia, Kazan, Mushtari str. 11. Tel.: +79053144051. E-mail: laramalc@mail.ru

Suturina, Larisa V., MD, Professor of the Department of Endocrinology, State Medical University of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry

of Health of Russia, Head of the Department of Reproductive Health, Research Center for Family Health and Human Reproduction Problems,

Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Russia, Irkutsk, Timiryazeva str. 16. Tel.: +73952292207. E-mail: Isuturina@mail.ru

Selivanov, Sergey P., MD, assistant of the Department of Urology, Siberian State Medical University, member of the Russian Society of Urology, member of the European

Society of Urology, chief medical officer of the NMU Medical diagnostic center. Russia, Tomsk, Moscow highway, 2. Tel.: +73822417578. E-mail: health@dc.tom.ru

Leonidova T.N., MD, doctor of the highest category, gynecologist-endocrinologist, chief oncogynecologist of the Ministry of Health of the Perm Krai.

Russia, Perm, Sedova str. 8. Tel.: +79223015212. E-mail: drleonidova@mail.ru

Tskhay, Vitaly B., MD., prof., Head of Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Krasnoyarsk State Medical University named

after V.F. Voyno-Yasenetsky. 660022, Russia, Krasnoyarsk, P. Zheleznyaka str. 1. Tel.: +79232872134. E-mail: tchai@yandex.ru

Radzinskiy, Viktor E., Doctor of Medicine, professor, Honored Researcher of the Russian Federation, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, vice-

president of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course of the Medical

Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, subdivision of the Ministry of Education and Science of Russia; Head of the Department of Obstetrics, Gynecology

and Reproductive Medicine of the Advanced Medical Training Faculty of the Peoples' Friendship University of Russia.

117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str. 6. Tel.: +79037232212. E-mail: radzinsky@mail.ru

Ordiyants, Irina M., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia.

117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str. 6. Tel.: +79268005036. E-mail: ordiyants@mail.ru

Bibneva, Tamara N., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Advanced

Training for Medical Professionals, Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Education and Science.

117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str. 21, bld. 3. Tel.: +79165181964. E-mail: bebn@mail.ru. ORCID.org 0000-0001-9524-8962

Evtushenko I.D., MD, professor, head of Department of Obstetrics and Gynecology of the State Medical University of the Siberian Federal University of Health Care

of the Ministry of Health of Russia. Russia, Tomsk, Moscow highway, 2. Tel.: +73822905338. E-mail: evtushenko_id@mail.ru

Udug V.V., MD, Professor, Corresponding Member of RAS, Deputy director for scientific and medical work, head of the laboratory of physiology, molecular and clinical

pharmacology E.D. Goldberg NIIFiRM. Russia, Tomsk, Lenin Ave. 3. Tel.: +73822418892. E-mail: udutv@mail.ru

Kulagina N.V., MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Ministry of Health of Russia.

191015, Russia, St. Petersburg, Kirochnaya str. 41. Tel.: +78123035000. E-mail: dr.kulagina@mail.ru

Baranov A.N., Doctor of Medicine, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Northern State Medical University.

163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave. 5. Tel.: +7182275631. E-mail: albar@atnet.ru

Hasanov R.Sh., MD, Corresponding Member of RAS, Professor, Director of Kazan State Medical Academy, Head of the Department of Oncology, Radiology and Palliative

Medicine, Honored Doctor of the Russian Federation and the Republic of Tatarstan, Chief Oncologist of the Privolzhsky Federal District and the Republic of Tatarstan.

Russia, Kazan, Butlerova str. 36. Tel.: +78432676151. E-mail: kgma.rf@tatar.ru

Guryeva V.A., MD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, full member of the Russian Academy of Natural Sciences, twice winner

of the Altai Territory Award in the region. science and technology. Russia, Barnaul, Lyapidevskogo str. 1. Tel.: +73852689622. E-mail: ag.fpk@mail.ru

Shamina I.V., Ph.D., Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia.

644043, Russia, Omsk, Lenina str. 12. Tel.: +73821240658. E-mail: innadocsever@rambler.ru

Karakhalis, Lyudmila Yu., Doctor of Medicine, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Kuban State Medical University,

Ministry of Health of Russia. 350007, Russia, Krasnodar, Sedina str. 4. Tel.: +79882444044. E-mail: lomela@mail.ru

Muzhnek E.L., Ph.D., Director for Science, MiraxBioPharma JSC. Russia, Moscow, Valovaya str. 21, bld. 125. Tel.: +74957212058. E-mail: MuzhnekEL@ilmixgroup.ru