

Современный подход к тактике ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени

Л.В. Ткаченко[✉], Н.И. Свиридова, Т.И. Костенко, И.А. Грищенко, С.Г. Шишиморова
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия
[✉]tkachenko.fuv@mail.ru

Аннотация

Цель. Оценить эффективность тактики ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией слабой степени.

Материалы и методы. Выполнено комплексное клинико-лабораторное обследование 72 пациенток в возрасте от 18 до 35 лет с морфологически верифицированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией слабой степени (CIN I). Основную группу составили 36 пациенток, которым наряду с активным наблюдением назначались вагинальные суппозитории дииндолилметана в дозе 200 мг/сут в течение 3 мес. В группу сравнения вошли 36 пациенток, которым согласно клиническим рекомендациям выбрана тактика активного наблюдения.

Результаты. Анализ исходов плоскоклеточных интраэпителиальных поражений легкой степени через 12 мес показал, что в основной группе регрессия CIN I наблюдалась у 91,7% пациенток, персистенция – в 8,3% случаев, в то время как в группе сравнения регрессия CIN I отмечена в 69,4% случаев, персистенция – у 25% больных, а прогрессия в CIN II – в 5,6% случаев.

Заключение. Результаты проведенного исследования позволяют считать научно обоснованным включение дииндолилметана, обладающего мультитаргетной противоопухолевой активностью, в комплекс лечения преинвазивных заболеваний шейки матки у молодых женщин.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, CIN I, вирус папилломы человека, 3,3-дииндолилметан.

Для цитирования: Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Костенко Т.И. и др. Современный подход к тактике ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени. Гинекология. 2020; 22 (6): 56–61. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200504

Original Article

Modern approach to tactics of management of patients with cervical intraepithelial neoplasia of easy degree

Liudmila V. Tkachenko[✉], Nataliia I. Sviridova, Tatiana I. Kostenko, Irina A. Gritsenko, Svetlana G. Shishimorova
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia
[✉]tkachenko.fuv@mail.ru

Abstract

Aim. Evaluate the effectiveness of management tactics for patients with mild cervical intraepithelial neoplasia.

Materials and methods. A comprehensive clinical and laboratory examination of 72 patients aged 18 to 35 years with morphologically verified CIN I was performed. The main group consisted of 36 patients who, along with active observation, were prescribed vaginal suppositories diindolylmethane at a dose of 200 mg per day for 3 months. The comparison group included 36 patients who, according to clinical recommendations, had chosen the tactics of active observation.

Results. An analysis of the outcomes of mild squamous intraepithelial lesions after 12 months showed that in the main group CIN I regression was observed in 91.7% of patients, persistence in 8.3% of cases, while in the comparison group CIN I regression was noted in 69.4% of cases, persistence in 25% of patients, and progression to CIN II in 5.6% of cases.

Conclusion. The results of the study suggest that the inclusion of diindolylmethane, which has multi-target antitumor activity, in the treatment of pre-invasive diseases of the cervix in young women.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, CIN I, human papillomavirus, 3,3-diindolylmethane.

For citation: Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Kostenko T.I. et al. Modern approach to tactics of management of patients with cervical intraepithelial neoplasia of easy degree. Gynecology. 2020; 22 (6): 56–61. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200504

В последнее десятилетие пристальное внимание ученых приковано к проблеме цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки – ШМ (cervical intraepithelial neoplasia – CIN), или плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (squamous intraepithelial lesion – SIL) [1, 2], представляющих собой патологический процесс, при котором в толще многослойного плоского эпителия ШМ появляются клетки с различной степенью атипичии и нарушением дифференцировки [1, 2].

Данные общемировой статистики относительно частоты встречаемости цервикальной интраэпителиальной неоплазии различной степени тяжести внушают тревогу. Установили, что ежегодно в мире диагностируется около 30 млн новых случаев CIN слабой степени (CIN I) и более 10 млн случаев CIN II–III [3]. Более благополучная ситуация отмечается сегодня в США, развитых странах Европы и Азии. Однако даже там имеет место отчетливая тенденция к росту диагностированных CIN и рака ШМ (РШМ) [3, 4].

Известным является факт, что CIN различной степени тяжести предшествуют развитию инвазивного РШМ, который по-прежнему остается одной из наиболее распростра-

ненных форм злокачественных новообразований женщин, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [3]. Следует отметить, что ежегодно в мире диагностируется около 570 тыс. новых случаев РШМ. Обращает на себя внимание тот факт, что за последние 10 лет рост заболеваемости РШМ составил 7,8%, а смертности – 13,1% [5].

В Российской Федерации показатели заболеваемости и смертности от РШМ приближаются к средним мировым [3]. Так, данные 2017 г. свидетельствуют, что РШМ занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости у женщин и 10-е – в структуре смертности [3, 6]. За период с 2007 по 2017 г. заболеваемость РШМ в РФ возросла с 17,58 до 22,33 на 100 тыс. женского населения, что соответствует приросту на 25,8%, в то время как смертность от РШМ выросла на 4,31% [3]. В 2018 г. заболеваемость РШМ, ассоциированным с ВПЧ, в России составила 17,0 на 100 тыс. женщин [3, 6]. Следует отметить, что в последние годы наблюдается тенденция к существенному росту доли женщин репродуктивного возраста, страдающих РШМ [3, 7]. В 2017 г. удельный вес РШМ среди злокачественных опухолей репродуктивных органов четырех основных локализаций у

женщин до 40 лет составил 62,2%. Так, среди молодых женщин, умерших от онкозаболеваний в возрасте 30–34 лет, почти каждая четвертая умерла от РШМ [3, 6].

Как известно, ВПЧ высокого онкогенного риска является ведущим этиологическим фактором развития инвазивного РШМ и предшествующих ему CIN [8–11]. Существует две формы папилломавирусной инфекции (ПВИ) [3, 9]: продуктивная, при которой ДНК вируса находится в инфицированной клетке в свободной эписомальной форме, и интегративная, или трансформирующая, при которой ДНК вируса встраивается в геном инфицированной клетки, утрачивая свою индивидуальность.

Известно, что важнейшую роль в цервикальном канцерогенезе играют эпигенетические нарушения, которые приводят к инактивации опухоль-супрессорных генов и, как следствие, повышению риска малигнизации ВПЧ-инфицированных клеток ШМ [3, 11, 12]. Согласно современным взглядам на патогенез CIN и РШМ продуктивные и интегративные формы ПВИ возникают и развиваются в разных типах клеток цервикального эпителия [3]. Так, продуктивная инфекция возникает в базальных клетках метапластического плоского эпителия зоны трансформации и примыкающего к ней экзоцервикса, в то время как наиболее уязвимым местом для возникновения интегративной формы ПВИ является переходная зона и зона стыка между многослойным плоским и цилиндрическим эпителиями ШМ [3]. Экспериментально установлено, что пусковым механизмом цервикального канцерогенеза является инфицирование стволовых клеток зоны стыка высокоонкогенными типами ВПЧ с последующей интеграцией вирусной ДНК в геном клетки хозяина и гиперэкспрессией вирусных онкогенов [3, 13, 14]. При неблагоприятных условиях вирусинфицированные стволовые клетки зоны стыка приобретают фенотип опухолевых клеток, что влечет за собой перестройку всего клеточного метаболизма в направлении онкотрансформации. Такое перепрограммирование клеточного генома осуществляется посредством эпигенетических механизмов, главным из которых является аномальное ДНК-метилирование [3].

В соответствии с клиническими рекомендациями «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» от 02.11.2017 лечение CIN II и CIN III проводится с использованием эксцизионных методов [16], в то время как единого мнения по тактике ведения пациенток с CIN I до настоящего времени не существует ввиду высокой вероятности регресса данной патологии. При этом следует отметить, что согласно данным отечественных исследований при CIN I регрессия наблюдается лишь в 57% случаев, персистенция – в 32%, прогрессия – в 11%, а развитие инвазивного рака – только в 1% случаев [9].

Это диктует необходимость оптимизации тактики ведения пациенток с CIN I с включением препарата, обладающего мультитаргетной противоопухолевой активностью, а также эффективно блокирующего молекулярные механизмы патологической пролиферации и малигнизации ВПЧ-инфицированных клеток цервикального эпителия.

С этих позиций особого внимания заслуживает отечественный лекарственный препарат Цервикон-ДИМ. В качестве действующего вещества он содержит 3,3-диндоллиметан (ДИМ), способный блокировать множественные молекулярные механизмы [16, 17]. В многочисленных исследованиях установили, что ДИМ эффективно блокирует основные молекулярные механизмы, опосредующие опухолевые процессы в цервикальном эпителии; нормализует обмен эстрогенов путем индукции активности цитохрома CYP1A1, ответственного за преимущественное образование функционального метаболита 2-гидроксистерона (2-OHE1), а также избирательно ингибирует экспрессию онкогена E7 ВПЧ [3, 16, 17]. Кроме того, ДИМ проявляет выраженную проапоптотическую активность в отношении вирусинфицированных эпителиальных клеток ШМ [18], а также подавляет местное воспаление за счет нейтрализации ядерного фактора транскрипции NF-κB и других про-

воспалительных медиаторов (оксид азота, простагландин, фактор некроза опухоли α, интерлейкин-6, 1β), ингибирует патологический неопластический ангиогенез и метастатическую клеточную активность [19]. Изучены иммуномодулирующие свойства ДИМ, опосредованные стимуляцией IFN-γ-зависимых сигнальных каскадов, а также его противоопухолевая эпигенетическая активность, обусловленная ДНК-деметилованием «молчащих» опухоль-супрессорных генов [20–22]. Показана избирательная активность ДИМ в отношении опухолевых клеток, являющихся главной причиной рецидивирования и метастазирования злокачественных опухолей [23–25].

На основании результатов доклинических и клинических исследований [26–28] Цервикон-ДИМ официально зарегистрирован как лекарственное средство и вошел в фармакотерапевтическую группу «прочие противоопухолевые препараты». Цервикон-ДИМ – единственный лекарственный препарат, непосредственно воздействующий на патогенез CIN, отличительными особенностями которого являются: новый механизм действия; прямое показание к применению для лечения дисплазий ШМ; эффективность в отношении регрессии цервикальных дисплазий, подтвержденная гистологическим методом исследования; локальное действие и отсутствие системного эффекта [3].

Цель исследования – оценка эффективности тактики ведения пациенток с CIN I.

Материалы и методы

Обследованы 72 пациентки в возрасте от 18 до 35 лет, имеющие CIN I, обоснованную морфологически, все они обратились на этапе планирования беременности в клинико-диагностическую поликлинику ГБУЗ ВОКПЦ №2 г. Волгограда. Проведение исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом ГУ ВМНЦ. Каждая женщина дала добровольно письменное информированное согласие на участие в этом исследовании и на обработку персональных данных.

Критерии включения в исследование: возраст пациенток от 18 до 35 лет, наличие гистологически верифицированной CIN I; цитологически подтвержденный диагноз LSIL; удовлетворительная кольпоскопическая картина (картина поражений ШМ на фоне зоны трансформации 1-го типа); наличие ВПЧ высокого канцерогенного риска; согласие использовать барьерный метод контрацепции в течение всего периода исследования.

Критерии исключения: необходимость проведения аблационных или эксцизионных методов лечения; наличие терапии иммуномодулирующими препаратами в течение последних 6 мес; наличие острого или обострения хронического процесса органов малого таза; положительные тесты серологического анализа на выявление антител к бледной трепонеме или вируса иммунодефицита человека; тяжелые формы экстрагенитальной патологии; нарушения свертываемости крови; злокачественные новообразования любой локализации; индивидуальная непереносимость используемых лекарственных препаратов; беременность; период грудного вскармливания.

Все пациентки случайным образом распределены на 2 группы. Основную группу составили 36 пациенток, которым наряду с активным наблюдением (с использованием цитологического исследования, кольпоскопии и ВПЧ-тестирования) назначались вагинальные суппозитории Цервикон-ДИМ в дозе 200 мг/сут (по 100 мг 2 раза день) в течение 3 мес.

В группу сравнения вошли 36 пациенток, которым согласно Клиническим рекомендациям (протоколам диагностики и ведения больных) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» от 02.11.2017 выбрана тактика активного наблюдения [15].

Согласно протоколу исследования всем пациенткам проводили обследование (исходно, через 3, 6 и 12 мес), включающее: микроскопию мазка, цитологическое исследование мазков с экзо- и их эндоцервикса (жидкостная цитология);

| Результаты кольпоскопического исследования пациенток на этапе скрининга Results of patients' colposcopy at the screening stage | | |
|---|---------------------------|----------------------------|
| Кольпоскопический признак | Частота выявления (n=36) | |
| | основная группа, абс. (%) | группа сравнения, абс. (%) |
| Ацетобелый эпителий (тонкий, плоский или слегка приподнятый над поверхностью, с неровными, нечеткими краями; сохраняется недлительно) | 30 (83,3) | 29 (80,6) |
| Мозаика (нежная, регулярная, расположена плоско, реакция на уксус слабая) | 26 (72,2) | 28 (77,8) |
| Пунктация (нежная, регулярная, расположена плоско, реакция на уксус слабая) | 24 (66,7) | 23 (63,9) |
| Лейкоплакия (кератоз) [плоская или слегка приподнятая над поверхностью] | 13 (36,1) | 11 (30,6) |
| Йоднегативное окрашивание (частичное, нерезко выраженное) | 36 (100) | 36 (100) |

ВПЧ-тестирование методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с оценкой вирусной нагрузки и расширенную кольпоскопию.

Биопсию ШМ с последующим гистологическим исследованием выполняли под кольпоскопическим контролем из наиболее измененных участков ШМ с использованием радиоволнового оборудования («Сургитрон») на этапе включения в исследование и через 12 мес (при наличии показаний в соответствии с Клиническими рекомендациями) от начала наблюдения.

Изучение параметров аутоиммунитета выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием специальных наборов реагентов (ЭЛИ-П-Комплекс) в соответствии с рекомендациями производителя – Московского медицинского иммунологического центра «Иммункулус». Проводили полуквантитетное определение регуляторных аутоантител (аутоАТ) класса иммуноглобулина (Ig) G в сыворотке крови обследуемых больных [29]. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин репродуктивного возраста, обратившихся в клинику-диагностическую поликлинику ГБУЗ ВОКПЦ №2 с целью подбора метода контрацепции.

Длительность наблюдения за пациентками составила 12 мес. Основой оценки эффективности лечения CIN I явился расчет доли пациенток с полной регрессией CIN I через 12 мес от начала активного наблюдения. Критерии полной регрессии CIN I: отсутствие признаков CIN I при проведении расширенной кольпоскопии; негативация ДНК-ВПЧ; отрицательный результат цитологического исследования цервикального соскоба; отсутствие морфологических признаков CIN I в биоптате.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики и выполнялась с помощью программы Microsoft Excel, а также статистического пакета Statgraphics. Для количественных параметров определены: среднее значение (M), среднеквадратичное отклонение (σ), ошибка среднего по выборке (m), медиана (Me), 95% доверительный интервал; для качественных данных – частота (%). При изучении различий в значениях количественного признака по нескольким группам, образованных на основе качественного фактора, использовались инструменты дисперсионного анализа. Достоверность различий сопоставляемых средних величин определялась по параметрическому критерию Стьюдента. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99% уровень значимости).

Результаты и обсуждение

В ходе исследования установлено, что в возрасте от 18 до 25 лет находились 8 (22,2%) пациенток основной группы и 7 (19,4%) больных группы сравнения; в 77,8 и 80,6% случаев соответственно возраст пациенток колебался от 26 до 35 лет.

Результаты генотипирования выявили, что среди высокоонкогенных типов ВПЧ при CIN I у пациенток обеих групп преобладали: 16 (44,4 и 47,2% соответственно), 18 (22,2 и 19,4%), 31 (11,1 и 8,3%) и 51-й тип (16,7% в обеих группах), в то время как среди низкоонкогенных типов ВПЧ – 6 (8,3 и 5,6% соответственно) и 11-й тип (5,6% в обеих группах).

При расширенной кольпоскопии у всех обследуемых пациенток выявлены аномальные кольпоскопические кар-

тины, характеризующиеся наличием слабовыраженных поражений многослойного плоского эпителия ШМ (см. таблицу), что стало показанием к выполнению биопсии.

Нами установлено, что возможным механизмом развития верифицированной CIN I является угнетенное состояние аутоиммунитета, имеющее дисбаланс показателей, по сравнению с женщинами контрольной группы ($p < 0,05$).

Вызывает интерес достоверное снижение уровней аутоАТ к двуспиральной ДНК ($p < 0,05$) у пациенток с CIN I ($-35,64 \pm 3,22$ и $-34,86 \pm 3,05\%$ для основной группы и группы сравнения соответственно) в сравнении с женщинами контрольной группы ($-4,04 \pm 1,16\%$); рис. 1, 2.

Однако следует отметить, что у пациенток основной группы и группы сравнения обнаружена неустойчивость профилей аутоАТ к белку S-100, играющих большую роль в нормализации течения апоптоза.

Полученные данные свидетельствуют о том, что определение содержания уровней аутоАТ к двуспиральной ДНК и белку S-100 в сыворотке крови методом ЭЛИ-П-тест, могут быть использованы в качестве вероятных показателей прогнозирования развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

Согласно протоколу исследования всем больным основной группы наряду с активным наблюдением назначен препарат Цервикон-ДИМ, таргетно воздействующий на патогенез CIN и механизмы их последующей опухолевой трансформации. Пациентки получали вагинальные суппозитории в дозе 200 мг/сут в течение первых 3 мес наблюдения. Пациенткам группы сравнения выбрана тактика активного наблюдения в течение 1 года.

Через 3 мес от начала лечения в ходе цитологического мониторинга в основной группе доля пациенток с LSIL составила 16,7%, что достоверно ниже, чем в группе сравнения (36,1%; $p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток с сохранившимися аномальными результатами цитологического исследования, получавших Цервикон-ДИМ, отмечено значительное уменьшение площади слабовыраженных цервикальных поражений, в то время как в аналогичной когорте больных группы сравнения выраженной динамики кольпоскопических картин не отмечено.

Согласно результатам исследования в анализируемый период у пациенток основной группы произошла нормализация содержания уровней аутоАТ в 83,3% случаев, статистически значимое улучшение показателей аутоАТ – у 3 (8,3%) пациенток ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствовали об устранении исходного дисбаланса показателей иммунореактивности до значений, сопоставимых с показателями контрольной группы (см. рис. 1). И лишь в 8,3% случаев в динамике после окончания терапии не выявили достоверных изменений иммунореактивности ($p > 0,05$), что в 3,7 раза реже, чем в группе сравнения ($p > 0,05$).

Обращает на себя внимание достоверное повышение среднего содержания профилей аутоАТ к двуспиральной ДНК ($-7,58 \pm 1,46\%$) и белку S-100 ($0,26 \pm 0,15\%$) у пациенток основной группы ($p < 0,01$), что свидетельствует об активации процессов апоптоза (см. рис. 1). На основании вышеизложенного можно сделать вывод об эффективности тактики активного наблюдения больных с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями легкой степени с

Рис. 1. Изменение показателей аутоАТ у пациенток основной группы.
Fig. 1. Changes in autoAB levels in the main group patients.

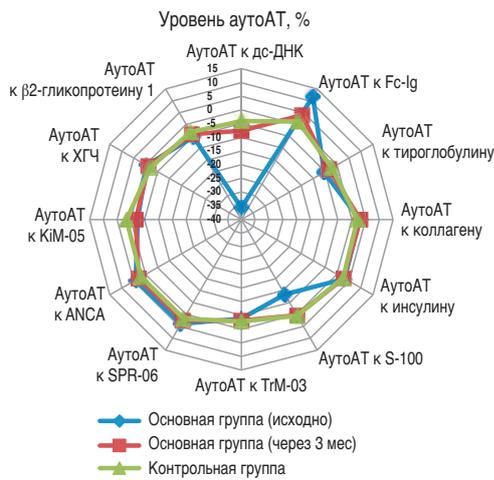
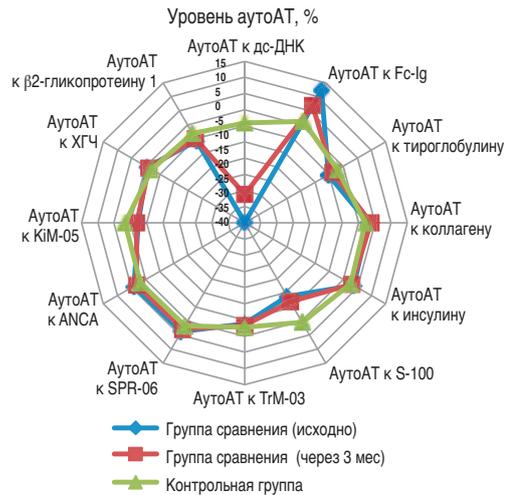


Рис. 2. Изменение показателей аутоАТ у пациенток группы сравнения.
Fig. 2. Changes in autoAB levels in the comparison group patients.



включением локальной мультитаргетной противоопухолевой терапии.

Результаты лечения больных группы сравнения показывают сохраняющееся умеренное снижение профилей аутоАТ к двуспиральной ДНК на фоне статистически незначимого повышения профилей аутоАТ к белку S-100 ($p > 0,05$) [см. рис. 2]. Данный факт свидетельствует о недостаточной эффективности тактики активного наблюдения, и как следствие этого – высокий риск персистенции ВПЧ и дальнейшего прогрессирования CIN.

Повторное цитологическое исследование, проведенное через 6 мес от начала наблюдения, показало отсутствие па-

тологических изменений у 31 (86,1%) пациентки основной группы и в 66,7% случаев больных группы сравнения. Персистенция ВПЧ сохранялась у каждой 3-й женщины группы сравнения, в то время как в основной группе наблюдалась лишь в 13,9% случаев.

В ходе цитологического исследования через 12 мес от начала лечения в группе больных, получавших Цервикон-ДИМ, признаки, характерные для LSIL с последующей морфологической верификаций CIN I, диагностированы лишь у 3 (8,3%) пациенток. Негативация ДНК ВПЧ выявлена в 91,7% случаев. В группе сравнения результаты цитологического исследования свидетельствовали о наличии признаков,

СУППОЗИТОРИИ ВАГИНАЛЬНЫЕ

ЦЕРВИКОН-ДИМ

Единственный в России лекарственный препарат на основе дииндолилметана для лечения дисплазии шейки матки*



- Ускоряет элиминацию ВПЧ-инфицированных клеток*
- Обладает противоопухолевой активностью в отношении ВПЧ-инфицированных клеток**
- Значительно повышает вероятность регрессии дисплазии шейки матки**

Остановить развитие дисплазии шейки матки в ваших руках!



реклама

*Инструкция по медицинскому применению Цервикон-ДИМ.

**Сухих Г.Т. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолилметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN I-II), Акушерство и гинекология, 2018; 9: 91-98.

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников
Номер регистрационного удостоверения ЛП-004939

характерных для LSIL, в 9 (25%), а для HSIL – в 5,6% случаев, в дальнейшем морфологически подтвержденные как CIN I и CIN II соответственно.

Заключение

Анализ исходов плоскоклеточных интраэпителиальных поражений легкой степени через 12 мес показал, что в основной группе регрессия CIN I наблюдалась у 91,7% пациенток, персистенция – в 8,3% случаев, в то время как в группе сравнения регрессия CIN I отмечена в 69,4% случаев, персистенция – у 25% больных, а прогрессия в CIN II – в 5,6% случаев.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможности включения препарата Цервикон-ДИМ, обладающего мультитаргетной противоопухолевой активностью, а также блокирующего молекулярные механизмы патологической пролиферации и малигнизации ВПЧ-инфицированных клеток цервикального эпителия, в комплекс лечения преинвазивных заболеваний ШМ у молодых женщин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Gynecology. National leadership. Ed. G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, I.B. Manukhina, V.E. Radzinsky. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
2. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Ежова Л.С. и др. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток. Доктор.Ру. 2019; 11 (166): 61–7. [Bairatova G.R., Baranov I.I., Ezhova L.S. et al. Squamous Intraepithelial Cervix Lesions: Possible Early Diagnostics and Management. Doctor.Ru. 2019; 11 (166): 61–7 (in Russian)].
3. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Ашрафян А.Л., Сухих Г.Т. Новая парадигма прогрессирования цервикальных неоплазий: от фундаментальных знаний – к практической гинекологии. Акушерство и гинекология. 2019; 1: 5–12. [Kiselev V.I., Muzhnek E.L., Ashraphyan L.A., Sukhikh G.T. A new paradigm in cervical neoplasia progression: from fundamental knowledge to practical gynecology. Obstetrics and gynecology. 2019; 1: 5–12 (in Russian)].
4. Ochs K, Meili G, Deibold J et al. Incidence trends of cervical cancer and its precancerous lesions in women of Central Switzerland from 2000 until 2014. *From Med (Lausanne)* 2018; 5: 58.
5. GLOBOCAN, 2018. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Agency for Research on Cancer (IARC); WHO: <http://gco.iarc.fr/>
6. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI them. P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2018 (in Russian)].
7. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н. и др. Рак шейки матки: проблемы профилактики и скрининга в Российской Федерации. Доктор.Ру. 2019; 11 (166): 50–4. [Ashraphyan L.A., Kiselev V.I., Kuznetsov I.N. et al. Cervical Cancer: Issues with Prevention and Screening in the Russian Federation. Doctor.ru. 2019; 11 (166): 50–4 (in Russian)].
8. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Шишиморова С.Г. Анализ структуры носительства вируса папилломы человека у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени. Вестник ВолгГМУ. 2020; 1 (73): 116–9. [Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Shishimorova S.G. Analysis of the carrier structure of the human papilloma virus in patients with cervical intraepithelial neoplasia of a light degree. Journal of VolgSMU. 2020; 1 (73): 116–9 (in Russian)].
9. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. Гинекология. 2017; 19 (5): 4–9. [Abakarova P.R., Prilepskaya V.N. HPV-associated diseases of cervix. Complex therapy options. Gynecology. 2017; 19 (5): 4–9 (in Russian)].
10. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммуногенеза к рациональной тактике ведения. Гинекология. 2018; 20 (3): 5–11. [Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I., Filatova G.A. Human papilloma virus: from understanding of immunopathogenesis to rational tactics of management. Gynecology. 2018; 20 (3): 5–11 (in Russian)].
11. Mittal S, Banks L. Molecular mechanisms underlying human papillomavirus E6 and E7 oncoprotein-included cell transformation. *Mutat Res Rev* 2017; 772: 23–35.
12. Steenberg RD, Snijders PJ, Heideman DA, Meijer CJ. Clinical implications of epigenetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. *Nat Rev Cancer* 2014; 14 (6): 395–405.
13. Herfs M, Parra-Herran C, Howit BE 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.
14. 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.
15. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака». М., 2017; с. 54. [Clinical recommendations (protocols for the diagnosis and management of patients) «Benign and precancerous diseases of the cervix uteri from the perspective of cancer prevention». Moscow, 2017; p. 54 (in Russian)].
16. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Друх В.М. и др. Клиническое исследование по изучению эффективности суппозиториев «Цервикон-ДИМ» при лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и средней степени. Вестн. Рос. научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. 2014; 14 (3): 6. [Kiselev V.I., Ashraphyan L.A., Drukh V.M. et al. 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)].
17. Maruthanila VL, Purnima J, Muralini S. Attenuation of carcinogenesis and the mechanism underlying by the influence of indol-3-carbinol and its metabolite 3,3-diindolylmethane: a therapeutic marvel. *Adv Pharmacol Sci* 2014; 2014: 832161.
18. Zhu J, 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.
19. 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; 728 (1-2): 47–66.
20. Wu TY, Khor TO, Su ZY 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.
21. Wong CP, Hsu A, Buchanan A et al. Effects of sulforafane and 3,3-diindolylmethane on genome-wide promoter methylation in normal prostate epithelial cells and prostate cancer cells. *PLoS One* 2014; 9 (1): e86787.
22. Beaver LM, Yu TW, Sokolowski EL et al. 3,3-diindolylmethane, but not indol-3-carbinol, inhibits histone deacetylase activity in prostate cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 263 (3): 345–51.
23. Semov A, Iourtchenko L, Liu LF et al. Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 424 (1): 45–51.
24. Kong D, Sethi S, Li Y et al. 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.
25. Chen D, Banerjee S, Cui QC et al. 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.
26. Ashraphyan L, Sukhikh G, Kiselev V et al. Double-blind randomized placebocontrolled multicenter clinical trial (phase II a) on diindolyl-

- methanes efficacy and safety in the treatment of CIN implications for cervical cancer prevention. EPMA J 2015; 6: 25.*
27. Ашрафян Л.А., Сухих Г.Т., Киселев В.И. и др. Исследование эффективности препарата Цервикон-ДИМ у пациенток с диагнозом CIN 1–2 степени. Вестн. Рос. научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. 2015; 15 (4): 28–39. [Ashraphyan L.A., Sukhikh G.T., Kiselev V.I. et al. 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)].
28. Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолимметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN I–II). Акушерство и гинекология. 2018; 9: 91–8. [Sukhikh G.T., Ashraphyan L.A., Kiselev V.I. et al. Study of the efficacy and safety of the drug based on diindolymethane in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN I–II). Obstetrics and gynecology. 2018; 9: 91–8 (in Russian)].
29. Поletaев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М.: Миклош, 2015; с. 219. [Poletaev A.B. Physiological immunology (autoantibodies and problems of nanomedicine). Moscow: Miklosh, 2015; p. 219 (In Russian)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ткаченко Людмила Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru

Свиридова Наталия Ивановна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: n.i.sviridova@yandex.ru

Костенко Татьяна Ивановна – доц. каф. акушерства и гинекологии Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: kostenko.ti@mail.ru

Гриценко Ирина Анатольевна – доц. каф. акушерства и гинекологии Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: Irina-gritsenko@yandex.ru

Шишиморова Светлана Геннадьевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: trigerz@mail.ru

Liudmila V. Tkachenko – D. Sci (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru

Nataliia I. Sviridova – D. Sci (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: n.i.sviridova@yandex.ru

Tatiana I. Kostenko – Assoc. Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: kostenko.ti@mail.ru

Irina A. Gritsenko – Assoc. Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: Irina-gritsenko@yandex.ru

Svetlana G. Shishimorova – Graduate Student, Volgograd State Medical University. E-mail: trigerz@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020