

Безопасность фармацевтической композиции на основе дииндолилметана в виде суппозиторий у пациенток с CIN 1-2 (II фаза).

Киселев В.И.¹, Ашрафян Л.А.², Друх В.М.¹, Муйжнек Е.Л.³, Кузнецов И.Н.⁴, Андрианова Е.А.⁴, Барановский П.М.⁵

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»;

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

²ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения

Российской Федерации; 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

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

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

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

Адрес документа для ссылки: http://vestnik-rncrr.ru/vestnik/v15/papers/andrianova_v15.htm

Статья опубликована 19 июня 2015 года.

Контактная информация:

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

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

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

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

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

Андрианова Евгения Александровна – медицинский советник ЗАО «ИльмиксГрупп»;

Барановский Павел Менделеевич – к.б.н., ведущий научный сотрудник НИЦ «Курчатовский институт».

***Контактное лицо:** Андрианова Евгения Александровна
e-mail: AndrianovaEA@ilmixgroup.ru

Резюме.

Цель исследования. Проведено изучение безопасности нового препарата Цервикон-ДИМ на основе дииндолилметана (ДИМ), представленного в лекарственной форме «суппозитории вагинальные».

Материалы и методы. В исследование безопасности было включено 78 пациенток с верифицированным диагнозом цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1-2 степени (CIN 1-2). Первая и вторая экспериментальные группы получали препарат Цервикон-ДИМ в дозах 100 мг ДИМ в сутки и 200 мг ДИМ в сутки, соответственно, в течение 180 дней. Третья группа получала плацебо. Оценка безопасности и переносимости терапии проводилась в результате регистрации нежелательных явлений (НЯ) клинически и с помощью инструментально-лабораторных методов исследования и их последующего анализа.

Результаты. В ходе исследования во всех трех группах в общей сложности было зафиксировано 34 нежелательных явления (НЯ): 13 в группе Цервикон-ДИМ 100 мг/сут, 14 в группе Цервикон-ДИМ 200 мг/сут, 7 в группе плацебо. Для четырех случаев была выявлена связь НЯ с приемом препарата. В остальных случаях связь НЯ с приемом исследуемого препарата была в основном оценена как маловероятная. Все зарегистрированные НЯ имели незначительную выраженность. Серьезных НЯ ни в одной группе отмечено не было.

Выводы. Препарат Цервикон-ДИМ обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости.

Ключевые слова: 3,3'-дииндолилметан (ДИМ), суппозитории, CIN, клиническое исследование, безопасность.

V.I. Kiselev¹, L.A. Ashrafyan², V.M. Drukh¹, E.L. Muzhnek³, I.N. Kuznetsov⁴, E.A. Andrianova⁴, P.M. Baranovskiy⁵

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

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

³CJSC "MiraxBioPharma", Moscow;

⁴CJSC «IlmixGroup», Moscow;

⁵National Research Centre "Kurchatov Institute" Moscow;

Safety of the pharmaceutical composition comprising DIM in suppository form in patients with CIN 1-2 (phase II)

Abstract

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

Materials and methods: 78 patients with CIN 1-2 were included and randomized to three groups. The patients in the first study group received 100 mg DIM intravaginally per day. In the second study group patients received 200 mg DIM intravaginally per day. In the control group patients received placebo. Patients were followed for six months. Safety was evaluated by adverse events (AEs), laboratory tests and physical examinations.

Results: We noted total 34 AEs: 13 in group 100 mg DIM per day, 14 in group 200 mg DIM per day, 7 in placebo group. An association between treatment and AEs was registered for 4 cases. In other cases, the relationship of AEs with study drug was assessed as unlikely. All registered AEs had non-severe form. Serious adverse events haven't been observed.

Conclusions: We confirmed safety and good tolerability of novel DIM-based formulation.

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

Оглавление:

Введение

Материалы и методы

Результаты

Обсуждение

Список литературы

Введение.

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) представляет собой диспластические изменения шейки матки, которые, как правило, развиваются в течение долгого времени и могут привести к раку шейки матки (РШМ) (Soutter et al., 2006). Каждый год во всем мире диагностируется 528 000 новых случаев РШМ, половина из которых заканчивается летальным исходом (Ferlay et al., 2013). По классификации ВОЗ (1995 г.) различают три степени CIN: дисплазию легкой (CIN 1), умеренной (CIN 2) и тяжелой (CIN 3) степени.

Известно, что ключевым этиологическим фактором патологических изменений шейки матки, приводящим к неопластической трансформации, является инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ). Интеграция вирусной ДНК в клеточный геном приводит к нерегулируемому повышенному синтезу вирусного онкопротеина E7, что увеличивает риск злокачественной трансформации цервикального эпителия (Burd, 2003; Schmitz et al., 2012). ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска 16 и 18 типов обнаруживается в 50-80% образцов умеренных и тяжелых дисплазий плоского эпителия шейки матки (Munoz et al., 1996). При ослаблении иммунной системы инфицированной женщины потенциала ВПЧ может оказаться достаточно для инициации необратимых процессов канцерогенеза эпителия шейки матки. Слабовыраженные процессы дисплазии (CIN 1) в 50-60% случаев разрешаются спонтанно в течение трех лет. В то же время у 15-30% женщин, у которых определяется ВПЧ высокого онкогенного риска, в течение двух

лет развивается сквамозная интраэпителиальная неоплазия (Nawroth, 2000), и около 10-20% случаев CIN 3 переходит в инвазивный РШМ (Ostor, 1993).

В последнее время появляется все больше данных о том, что онкогенная активность онкобелков E6 и E7 в значительной степени реализуется с помощью эпигенетических механизмов. Как известно, основными способами эпигенетической регуляции активности генов являются ДНК-метилирование и деацетилирование гистонов, вызывающие эпигенетическое «умолкание» генов-супрессоров опухолевого роста (Lu et al., 2012). Метилирование осуществляется при помощи специального фермента ДНК-метилтрансферазы (DNMT), а точнее, семейства из трех изоферментов – DNMT1, DNMT3a, DNMT3b. Уровень ацетилирования гистонов регулируют ферменты ацетилазы (гистон ацетилтрансфераза НАТ) и деацетилазы (деацетилаза гистонов HDAC). Многочисленные эпигенетические изменения идентифицированы на всех стадиях канцерогенеза шейки матки. Показано, что уровень метилирования опухоль-супрессорных генов растет по мере прогрессирования CIN (Wisman et al., 2006; Saavedra, 2012). Согласно другим данным, онкобелок E6 активирует экспрессию ДНК-метилтрансферазы DNMT1 и подавляет экспрессию опухоль-супрессорного белка p53 в клетках эпителия шейки матки, инфицированных ВПЧ-16 типа (Au Yeunget al., 2010). Установлено, что онкобелок E7 также способен модулировать механизм ДНК-метилирования. В исследовании 2006 года (Burgers et al., 2006) показано, что E7 ВПЧ-16 типа связывается с DNMT1 в условиях *in vitro* и *in vivo*, стимулируя активность данного фермента. Онкобелок E7 способен непосредственно связываться с деацетилазой гистонов и рекрутировать фермент к промоторам опухоль-супрессорных генов. Есть данные, что это может привести, в частности, к репрессии транскрипции гена IFN-бета и, как следствие, ингибированию продукции интерферона (Longworth et al., 2005). Ингибирование онкобелком E7 связывания HDAC с промотором транскрипционного фактора E2F2 вызывает повышение его экспрессии, что ведет к нарушению клеточного цикла и неконтролируемой пролиферации (Longworth et al., 2005).

Другим известным патогенетическим фактором развития CIN является гормональный (эстрогенный) фактор. В ходе метаболической конверсии, ферментативная система цитохромов P450 обеспечивает образование гидроксипроизводных эстрадиола, который окисляется до эстрона, а затем гидроксилируется с образованием двух основных метаболитов: 16 α -гидроксиэстрона (16 α -ONE1) и 2-гидроксиэстрона (2-ONE1). Было показано, что продукт 16 α -гидроксилирования эстрадиола (16 α -ONE1), прочно связываясь с эстрогеновыми рецепторами (ER), индуцирует гиперпролиферацию эпителиальных клеток. Альтернативный путь метаболизма эстрогена – 2-гидроксилирование – связан с уменьшением риска развития гормонозависимых опухолей. Соотношение метаболитов 2-ONE1/16 α -ONE1 \geq 2:1 считается оптимальным для поддержания нормального баланса эстрогенов (Sepkovic et al., 1995). Известно, что пролиферация ВПЧ-инфицированных клеток цервикального эпителия усиливается в результате повышения уровня 16 α -ONE1 (Chung et al., 2008).

Наиболее распространенными методами лечения CIN являются быстрые локальные деструктивные воздействия на ткань, такие как петлевая электрическая эксцизия шейки матки (LEEP), холодно-ножевая конизация, лазерная абляция или криотерапия. Эти методы доказали свою эффективность, однако при их использовании происходят повреждения шейки матки, которые могут негативно повлиять на фертильность женщины, особенно у тех пациенток, которые многократно подвергаются подобному воздействию. Помимо этого, после подобного лечения наблюдается высокая частота рецидивов заболевания (Forsmo et al., 1996). Наряду с местным деструктивным лечением проводится лечение с использованием иммуностимулирующей терапии препаратами интерферона, которая, однако, в большом проценте случаев также не приводит к стабильному клиническому улучшению (Yliskoski et al., 1991). Недостаточная эффективность стандартных методов терапии является важной и широко обсуждаемой проблемой. В связи с этим представляется целесообразным разработать оптимальные схемы системной и местной фармакологической коррекции с помощью таргетных препаратов, действующих на молекулярные механизмы патогенеза CIN и последующей опухолевой трансформации.

Индол-3-карбинол (ИЗК) и его физиологический метаболит 3,3'-дииндолилметан (ДИМ) – вещества с доказанной мультитаргетной активностью, воздействующие на широкий спектр молекулярных механизмов и способные существенно замедлять, останавливать и даже вызывать обратное развитие неопластических процессов в эпителии шейки матки (Balk, 2000; Bell et al., 2000).

Показано, что ИЗК и ДИМ обладают выраженной антиэстрогенной активностью, стимулируя процессы 2-гидроксилирования эстрадиола под действием цитохромов P450 и повышая тем самым общую долю физиологического метаболита 2-OHE1 по отношению к «агрессивному» метаболиту 16 α -OHE1 (Lord et al., 2002). Экспериментально подтверждено, что ИЗК и ДИМ ингибируют рост чувствительных к эстрогену опухолей в экспериментах *in vivo*, а также проявляют противоопухолевую активность у пациенток с CIN (Dalessandri et al., 2004; Sepcovic et al., 2009; Sepcovic et al., 2011; Sepcovic et al., 2012; Sepcovic et al., 2013). ДИМ вызывает апоптоз и остановку роста вирус-инфицированных раковых клеток шейки матки *in vitro* и *in vivo* (Ge et al., 1996; Chen et al., 2001). Еще одним важным свойством ДИМ является способность избирательно подавлять опухолевые стволовые клетки (ОСК), которые, по данным последних лет, являются главным источником опухолевых рецидивов и метастазов (Semov et al., 2012). Установлена противоопухолевая эпигенетическая активность ДИМ. ДИМ проявляет ДНК-деметилирующую активность, а также способность ингибировать активность гистон-деацетилазы I класса, восстанавливая активность опухоль-супрессорных генов (Beaver et al., 2012; Wu et al., 2013). Важный вклад в потенциальную обратимость патологических изменений шейки матки может внести обнаруженная ранее иммуномодулирующая активность ДИМ (Sepcovic et al., 2009).

Таким образом, ДИМ обладает множественной таргетной активностью в отношении ВПЧ-инфицированных эпителиальных клеток шейки матки. Разработка

препаратов местного действия на основе ДИМ для лечения CIN является актуальной в связи с возможностью достижения более высоких концентраций активной субстанции в пораженной ткани, а также уменьшения вероятности возникновения побочных реакций за счет снижения воздействия на желудочно-кишечный тракт.

Целью настоящего исследования стало изучение безопасности новой фармацевтической композиции ДИМ в лекарственной форме «суппозитории вагинальные» для лечения женщин с диагнозом CIN 1-2.

Материалы и методы

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

Пациенты и лечение. В исследование безопасности препарата Цервикон-ДИМ было включено 78 пациенток в возрасте 18-39 лет с гистологически верифицированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией 1-2 степени (CIN 1-2).

За 45 дней до начала периода активной терапии испытуемые проходили скрининговое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, кольпоскопию, биопсию шейки матки, клинический и биохимический анализ крови, ЭКГ. Из исследования исключались пациентки с инфекцией мочеполовой системы в фазе активного воспаления, заболеваниями сердечно-сосудистой и нервной системы, почечной или печеночной недостаточностью, а также имеющие злокачественные новообразования любой локализации, цервикальную интраэпителиальную неоплазию 3-ей степени (CIN 3) или CIS (*cancer in situ*). Площадь участков дисплазии цервикального эпителия не должна была быть менее 1,5 см². В качестве критериев исключения из исследования были также приняты положительные тесты RW или ВИЧ, беременность и лактация, злоупотребление алкоголем, наркотическая или лекарственная зависимость. Не допускалось использование других экспериментальных препаратов за 30 дней до приема первой дозы исследуемого препарата.

После подписания информированного согласия испытуемых распределили на три группы (две экспериментальные и контрольная) по 26 пациенток в каждой. Пациенткам первой экспериментальной группы исследуемый препарат назначался в дозе 100 мг ДИМ в сутки (1 суппозиторий с плацебо + 1 суппозиторий исследуемого препарата в сутки) и пациенткам второй экспериментальной группы – в дозе 200 мг ДИМ в сутки (1 суппозиторий исследуемого препарата 2 раза в сутки). Третья группа пациенток получала препарат сравнения (1 суппозиторий с плацебо 2 раза в сутки). Активная терапия проводилась в течение 180 дней. Исследование предусматривало четыре контрольных визита: в начале исследования, через 30, через 90 и через 180 дней после начала исследования.

Оценка безопасности и переносимости терапии проводилась клинически и с помощью инструментально-лабораторных методов исследования. Все нежелательные явления (НЯ), наблюдавшиеся в процессе исследования, регистрировались с учетом их характера, степени выраженности, длительности и установленной связи с приемом исследуемого препарата. Мониторинг безопасности исследуемой терапии проводился на основании клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови (определение уровня глюкозы, белка, креатинина, общего билирубина, активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)). Проводилось измерение температуры тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД), систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), регистрация ЭКГ.

Статистическая обработка. Для определения статистической значимости различий между группами использован критерий хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера. Оценка 95% доверительных интервалов (ДИ) проводилась с использованием метода Клоппера-Пирсона. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы Statistica 8.0.

Результаты.

В исследование безопасности и переносимости препарата Цервикон-ДИМ были включены женщины в возрасте от 18 до 39 лет. Предварительно у пациенток были проанализированы такие показатели как: рост, возраст, масса тела, статус инфицирования ВПЧ, применявшийся метод контрацепции. Полученные данные свидетельствовали о возможности объединения пациенток в группы для анализа, согласно задачам исследования, считая выборку исследования гомогенной. Группы исследования не различались между собой по вышеперечисленным критериям.

Пациенткам первой экспериментальной группы исследуемый препарат назначался в дозе 100 мг ДИМ в сутки, пациенткам второй экспериментальной группы – в дозе 200 мг ДИМ в сутки (1 суппозиторий исследуемого препарата 2 раза в сутки). Третья группа пациенток получала препарат сравнения (1 суппозиторий с плацебо 2 раза в сутки). По окончании исследования было показано, что НЯ отмечались в группе плацебо у 22% пациенток (у 5 из 23, 95% ДИ 7,5%-43,7%). В группе терапии Цервикон-ДИМ в дозе 100 мг ДИМ в сутки у 40% пациенток (у 10 из 25, 95% ДИ 21,1%-61,3%); в группе терапии Цервикон-ДИМ в дозе 200 мг ДИМ в сутки у 42% пациенток (10 из 24, 95% ДИ 22,1-63,4%) (рис.1).

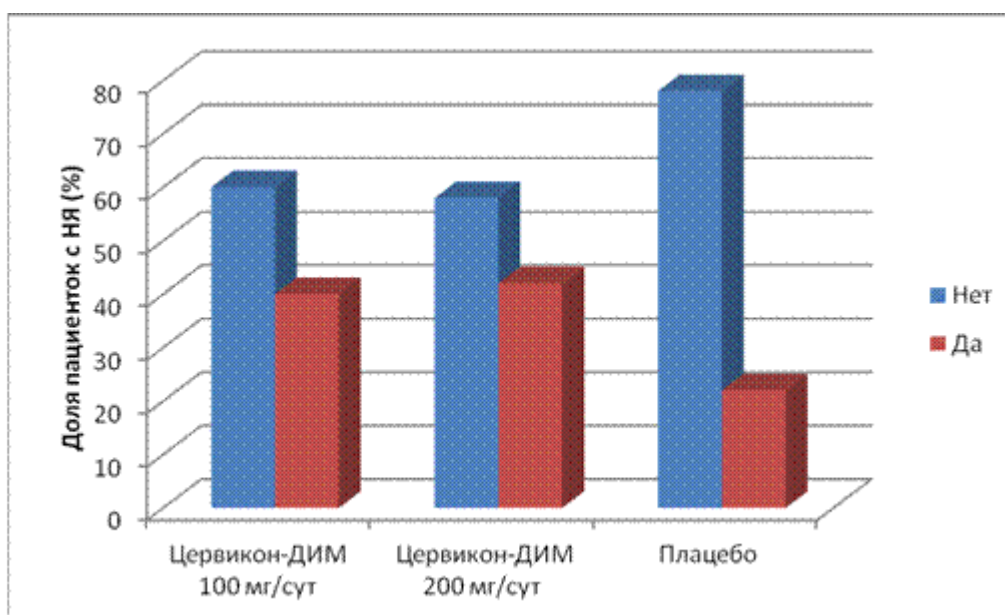


Рис. 1. Доля пациенток с НЯ в группах приема препарата Цервикон-ДИМ и плацебо по окончании терапии в течение 6 месяцев.

На следующем этапе обработки полученных данных был проведен анализ связи между наличием НЯ и группой исследования при помощи расчета точного критерия Фишера, а также при помощи расчета критерия χ^2 численными (вычислительно-интенсивными) методами (Таблица 1). Обнаружены значимые различия по количеству пациенток, у которых были отмечены НЯ, в группах терапии препаратом Цервикон-ДИМ по сравнению с группой плацебо. Таким образом, согласно проведенному анализу, присутствует зависимость частоты НЯ от группы исследования.

Таблица 1. Значимость различия по количеству пациенток с НЯ в группах терапии препаратом Цервикон-ДИМ по сравнению с группой плацебо.

Группа	Значимость критерия χ^2	Точный критерий Фишера*
Цервикон-ДИМ (100 мг/сут)	0,0059	0,0045
Цервикон-ДИМ (200 мг/сут)	0,0024	0,0019

*значимые отличия от контроля ($p < 0,05$)

Дополнительно проведен анализ связи между наличием НЯ и группой исследования для каждого из визитов при помощи расчета критерия χ^2 (Таблица 2).

Таблица 2. Связь между факторами «наличие НЯ» и «группа исследования» по визитам.

№ визита	Значимость критерия χ^2	Связь между факторами «наличие НЯ» и «группа исследования»
Визит 1	0,333	не обнаружена
Визит 2	0,043	обнаружена
Визит 3	0,346	не обнаружена
Визит 4	0,221	не обнаружена

Как видно из Таблицы 3, количество пациенток с НЯ оказалось максимальным для группы Цервикон-ДИМ 100 мг/сут на втором визите (28%). Однако достоверность этой величины должна быть подвергнута сомнению в связи с тем, что для второго визита обнаружена связь между группами исследования и НЯ, что не наблюдается для других визитов. В группе Цервикон-ДИМ 200 мг/сут максимальное число пациенток с НЯ (25%) зафиксировано на третьем визите. С последующими визитами доля пациенток с НЯ сокращалась.

Таблица 3. Количество пациенток с НЯ после Визитов 1-4 в группах исследования.

№ Визита	Количество пациенток с НЯ								
	Цервикон-ДИМ 100 мг/сут (n=25)			Цервикон-ДИМ 200 мг/сут (n=24)			Плацебо (n=23)		
	Абс.	Доля (%)	95% ДИ	Абс	Доля (%)	95% ДИ	Абс	Доля (%)	95% ДИ
Визит 1	0	0,0	0,0-13,7	1	4,2	0,1-21,1	3	13,0	2,8-33,6
Визит 2	7	28,0	12,1-49,4	3	12,5	2,7-32,4	1	4,3	0,1-22,0
Визит 3	2	8,0	1,0-26,0	6	25,0	9,8-46,7	1	4,3	0,1-22,0
Визит 4	3	12,0	2,6-31,2	4	16,7	4,7-37,4	2	8,7	1,1-28,0

Общее количество НЯ, зафиксированных в ходе настоящего исследования составило 34: 13 в группе Цервикон-ДИМ 100 мг/сут, 14 в группе Цервикон-ДИМ 200 мг/сут, 7 в группе плацебо. В 28 случаях из 34 (82,0%) тяжесть отмеченных НЯ классифицирована исследователем как «легкая». В 6 случаях из 34 (18,0%) тяжесть НЯ отмечена как «умеренная».

Также исследователями анализировалась связь между обнаруженными НЯ и приемом препарата. Из 34 НЯ для 4 случаев исследователями была выявлена связь НЯ с приемом препарата (жжение, зуд во влагалище – 2 случая, крапивница – 1 случай, ОРВИ – 1 случай). Из прочих НЯ для 5 случаев связь, с точки зрения исследователя, была вероятной, для 5 случаев – возможной, для 10 случаев – сомнительной, для 1 случая – условной и в 9 случаях исследователи не смогли классифицировать НЯ.

В 18 случаях из 34 не требовалось проводить дополнительную терапию НЯ, в 16 случаях специализированная терапия проводилась.

Серьезные НЯ, случаи смертей, а также серьезные нежелательные реакции в ходе настоящего исследования не отмечены.

Обсуждение

В клиническом исследовании I фазы, проведенном в 1998 году (Rosen et al, 1998), исследовалась безопасность перорального приема ИЗК (в дозах от 50 до 400 мг в зависимости от возраста, 2 раза в день) у пациентов (n=18) с рецидивирующим респираторным папилломатозом. Исследователи пришли к выводу, что ИЗК в дозе 200 мг 2 раза в сутки может быть признан безопасным и хорошо переносимым средством терапии. Нежелательные побочные эффекты ИЗК включали: головокружение, нарушение походки у троих пациентов и легкий тремор у одного пациента при приеме ИЗК в дозе 400 мг 2 раза в день. Данные симптомы исчезали при продолжении приема ИЗК в дозе 200 мг 2 раза в сутки.

В клиническое исследование 2010 года, посвященное изучению эффективности и безопасности использования ДИМ при лечении CIN 2 и CIN 3, было включено 64 пациентки в возрасте от 18 до 61 года (45 в группе приема ДИМ, 19 в группе плацебо). Средняя продолжительность лечения составила 6 месяцев. Во время лечения двое больных (3%) жаловались на тошноту в период между третьим и четвертым месяцем терапии. При этом системные токсические эффекты не наблюдались (отмечались нормальные общий анализ крови, функциональные тесты печени, общий обмен веществ) (Del Priore et al., 2010).

В более позднем клиническом исследовании 2012 года (Castañon et al., 2012) ежедневный пероральный прием 150 мг формуляции BR-DIM (BioResponse DIM) в течение 6 месяцев также хорошо переносился пациентками с легкой формой дисплазии (CIN 1) (n=400). Наблюдалось несколько незначительных НЯ, таких как диарея, головная боль и тошнота, что могло быть связано с избыточным накоплением вещества в ткани кишечника.

В нашем исследовании зафиксированные НЯ имели незначительную выраженность, а связь с приемом препарата была в основном оценена как маловероятная. НЯ, связанные с нарушениями работы желудочно-кишечного тракта, в нашем исследовании не встречались, что было обусловлено, по нашему мнению, местными аппликациями суппозитория Цервикон-ДИМ.

Таким образом, в нашем исследовании была подтверждена безопасность и хороший профиль переносимости активного вещества ДИМ при интравагинальном применении препарата Цервикон-ДИМ у больных с CIN 1-2. Эти данные позволят предложить оптимальную схему применения препарата с учетом полученных ранее данных об эффективности терапии. На следующих этапах клинического исследования будет проведено расширенное исследование показателей безопасности.

Научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы были выполнены в ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» в рамках исполнения комплексного проекта по созданию высокотехнологичного производства «Производство лекарственных средств на основе биотехнологий для лечения социально-значимых заболеваний», финансируемого Министерством образования и науки Российской Федерации в соответствии с постановлением Правительства РФ №218.

Список литературы:

1. *Au Yeung C.L., Tsang W.P., Tsang T.Y. et al.* HPV-16 E6 upregulation of DNMT1 through repression of tumor suppressor p53. // *Oncol Rep.* 2010. V. 24. N 6. P. 1599-1604
2. *Balk J.L.* Indole-3-carbinol for cancer prevention. *Altern Med Alert.* 2000. V. 3. P. 105-107.
3. *Beaver L.M., Yu T.W., Sokolowski E.I. et al.* 3,3'-Diindolylmethane, but not indole-3-carbinol, inhibits histone deacetylase activity in prostate cancer cells. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012. V. 263. N 3. P. 345-351.
4. *Bell M.C., Crowley-Nowick P., Bradlow H.L. et al.* Gynecol Oncol. Placebo-controlled trial of indole-3-carbinol in the treatment of CIN. // 2000. V. 78. N 2. P.123-129.
5. *Burd E.M.* Human papillomavirus and cervical cancer. // *Clin Microbiol Rev.* 2003. V. 16. N 1. P. 1–17.
6. *Burgers W.A., Blanchon L., Pradhan S. et al.* Viral oncoproteins target the DNA methyltransferases. // *Oncogene.* 2007. V. 26. N 11. P. 1650-1655.
7. *Castañon A., Tristram A., Sasien P. et al.* Effect of diindolylmethane supplementation on low-grade cervical cytological abnormalities: double-blind, randomised, controlled trial. // *Br J Cancer.* 2012. V. 106. N 1. P. 45–52.
8. *Chen D.Z., Qi M., Auburn K.J. et al.* Indole-3-carbinol and diindolylmethane induce apoptosis of human cervical cancer cells and in murine HPV16-transgenic preneoplastic cervical epithelium. // *J Nutr.* 200. V. 131. N 12. P. 3294–2302.
9. *Chung S., Wiedmeyer K., Shai A. et al.* Requirement for Estrogen Receptor Alpha in a Mouse Model for Human Papillomavirus-Associated Cervical Cancer. // *Cancer Res.* 2008. V. 68. N 23. P. 9928–9934.
10. *Dalessandri K.M., Firestone G.L., Fitch M.D. et al.* Pilot study: effect of 3,3'-diindolylmethane supplements on urinary hormone metabolites in postmenopausal

- women with a history of early-stage breast cancer. // *Nutr Cancer*. 2004. V. 50. N 2. P. 161–167.
11. *Del Priore G., Gudipudi, D. K., Montemarano, N. et al.* Oral diindolylmethane (DIM): pilot evaluation of a nonsurgical treatment for cervical dysplasia. // *Gynecol.Oncol.* 2010. V. 116. N 3. P. 464-467.
 12. *Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al.* Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2013. GLOBOCAN 2012 v1.0.
 13. *Forsmo S., Hansen M.H., Jacobsen B.K. et al.* Pregnancy outcome after laser surgery for cervical intraepithelial neoplasia. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996. V.75. N 2. P. 139–143.
 14. *Ge X., Yanni S., Rennert G. et al.* 3'-diindolylmethane induces apoptosis in human cancer cells. // *Biochem Biophys Res Commun.* 1996. V. 228. N 1. P.153-158.
 15. *Longworth M.S., Wilson R., Laimins L.A.* HPV31 E7 facilitates replication by activating E2F2 transcription through its interaction with HDACs. // *EMBO J.* 2005. V. 24. N 10. P. 1821–1830.
 16. *Lord R.S., Bongiovanni B., Bralley J.A.* Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites. // *Altern Med Rev.* 2002. V.7. N 2. P.112-129.
 17. *Lu Q., Ma D., Zhao S.* DNA methylation changes in cervical cancers. // *Methods Mol Biol.* 2012. 863 P. 155-76.
 18. *Munoz N., Kato I., Bosch F.X. et al.* Risk factor for HPV DNA detection in middle-aged women. // *Sex Transm. Dis.* 1996. V. 23. N 6. P. 504-510;
 19. *Nawroth F., Sudik R., Wolf C. et al.* Is there an increase of serum antisperm antibodies following surgery in the cervical transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia (CIN)? // *Zentralbl Gynakol.* 2000. V. 122. N 3. P. 165-168.
 20. *Ostor A.G.* Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1993. V. 12. N 2. P. 186–192.
 21. *Rosen C.A., Woodson G.E., Thompson J.W. et al.* Preliminary results of the use of indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis. // *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998. V. 118. N 6. P. 810-815.
 22. *Saavedra K.P., Brebi P.M., Roa J.C.* Epigenetic alterations in preneoplastic and neoplastic lesions of the cervix. // *Clin Epigenetics.* 2012. URL: V. 4. N 1. 13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3502457/>
 23. *Schmitz M., Driesch C., Jansen L.* Non-random integration of the HPV genome in cervical cancer. // *PLoS One.* 2012. V. 7. N 6. e39632. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3384597/>
 24. *Semov A., Iourtchenko L., Liu L.F. et al.* Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012. V. 424. N 1. P. 45-51.
 25. *Sepkovic D.W., Bradlow H.L., Ho G. et al.* Estrogen metabolite ratios and risk assessment of hormone-related cancers. Assay validation and prediction of cervical cancer risk. // *Ann N Y Acad Sci.* 1995. V. 768. P. 312–316.

26. *Sepkovic D.W., Stein J., Carlisle A.D. et al.* Diindolylmethane inhibits cervical dysplasia, alters estrogen metabolism, and enhances immune response in the K14-HPV16 transgenic mouse model. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009. V. 18. N 11. P. 2957–2964.
27. *Sepkovic D.W., Stein J., Carlisle A.D. et al.* Results from a dose response study using 3,3'-diindolylmethane in the K14-HPV16 transgenic mouse model: cervical histology. // *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2011. V. 4. N 6. P. 890-896.
28. *Sepkovic D.W., Raucci L., Stein J. et al.* 3,3'-Diindolylmethane increases serum interferon- γ levels in the K14-HPV16 transgenic mouse model for cervical cancer. // *In Vivo.* 2012. V. 26. N 2. P. 207-211.
29. *Sepkovic D.W., Pagan D.V., Stein J. et al.* Evaluation of 3,3'-diindolylmethane with gardasil quadrivalent HPV vaccine in K14-HPV16-transgenic mice cervical histology. // *In Vivo.* 2013. V. 27. N 3. P. 299-304.
30. Soutter W.P., Sasieni P., Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2006; V. 118. N 8. P. 2048-2055.
31. *Wisman G.B., Nijhuis ER, Hoque M.O. et al.* Assessment of gene promoter hypermethylation for detection of cervical neoplasia. // *Int J Cancer.* 2006. V. 119. N 8. P. 1908-1914.
32. *Wu T.Y., Khor T.O., Su Z.Y. et al.* Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3'-diindolylmethane in vitro in TRAMP C1 cell line and in vivo TRAMP prostate tumors. // *The AAPS J.* 2013. V. 15. N 3. P. 864-874.
33. *Yliskoski M, Syrjänen K, Syrjänen S, et al.* Systemic alpha-interferon (Wellferon) treatment of genital human papillomavirus (HPV) type 6, 11, 16, and 18 infections: double-blind, placebo-controlled trial. // *Gynecol Oncol.* 1991. V. 43. N 1. P. 55-60.

ISSN 1999-7264

© Вестник РНЦПР Минздрава России
© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России