

УДК 618.145; 615.038

Киселев В.И.<sup>1</sup>, Пальцев М.А.<sup>2</sup>, Друх В.М.<sup>1</sup>, Муйжнек Е.Л.<sup>3</sup>, Кузнецов И.Н.<sup>4</sup>,  
 Андрианова Е.А.<sup>4</sup>, Барановский П.М.<sup>2</sup>

**ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ  
 И ПЕРЕНОСИМОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ  
 ДИИНДОЛИЛМЕТАНА У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ  
 БЕЗ АТИПИИ**

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего  
 образования «Российский университет дружбы народов»;

<sup>2</sup>НИЦ «Курчатовский институт»;

<sup>3</sup>Закрытое акционерное общество «МираксБиоФарма»;

<sup>4</sup>Закрытое акционерное общество «ИльмиксГрупп»;

**Резюме.** Проведена оценка предварительных результатов исследования безопасности и переносимости нового препарата Цинетон на основе дииндолилметана (ДИМ), капсулы. В исследование были включены 81 пациентка с гистологически верифицированным диагнозом гиперплазия эндометрия без атипии. В течение 80 дней две экспериментальные группы получали препарат Цинетон в дозах 400 мг ДИМ в сутки и 600 мг ДИМ в сутки соответственно, третья группа получала плацебо. Дополнительно к приему исследуемого препарата и плацебо пациентки получали стандартную гормональную терапию. Оценка безопасности и переносимости терапии проводилась по результатам регистрации нежелательных явлений (НЯ) клинически и с помощью инструментально-лабораторных методов исследования. В ходе исследования суммарно было зарегистрировано 11 НЯ (13,6%) (4 – в группе приема Цинетон 400 мг ДИМ в сутки, 5 – в группе приема Цинетон 600 мг ДИМ в сутки, 2 – в группе плацебо), среди которых 5 НЯ были связаны с прекращением приема препарата (1 – в группе приема Цинетон 400 мг ДИМ в сутки, 3 – в группе приема Цинетон 600 мг ДИМ в сутки, 1 – в группе плацебо). Полученные результаты могут быть признаны многообещающими и будут проверены в дальнейших клинических исследованиях.

**Ключевые слова:** 3,3'-дииндолилметан (ДИМ), биодоступность, плуроник, гиперплазия эндометрия, клиническое исследование, безопасность, переносимость.

Kiselev V.I.<sup>1</sup>, Paltsev M.A.<sup>2</sup>, Drukh V.M.<sup>1</sup>, Muyzhnek E.L.<sup>3</sup>, Kuznetsov I.N.<sup>4</sup>,  
 Andrianova E.A.<sup>4</sup>, Baranovskiy P.M.<sup>2</sup>

**PRELIMINARY RESULTS FROM A SAFETY AND TOLERABILITY STUDY OF  
 THE PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON DIINDOLYLMETHANE IN PATIENTS  
 WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA WITHOUT ATYPIA**

**Summary.** We assessed preliminary results from a safety and tolerability study of the new pharmaceutical composition Cineton based on diindolylmethane (DIM), capsules. The safety study included 81 patients with histologically verified diagnosis of endometrial hyperplasia without atypia. For 80 days two experimental groups received Cineton in doses of 400 mg DIM per day and 600 mg DIM per day, respectively, the third group received placebo. In addition to receiving Cineton and placebo, the participants are also given standard hormone treatment. Safety was evaluated by registration of adverse events (AEs), physical examination, laboratory and instrumental testing. A total of 11 AEs (13.6%) were reported during the study (4 – in the group receiving 400 mg of DIM per day, 5 – in the group receiving 600 mg DIM per day, 2 – in the placebo group), 5 of which were associated with the discontinuation of the drug (1 - in the group receiving 400 mg of DIM per day 3 – in the group receiving 600 mg DIM per day, 1 - in the placebo group). The results are considered encouraging and will be tested in further clinical trials.

**Keywords:** 3,3'-diindolylmethane (DIM); bioavailability; pluronic; endometrial hyperplasia; clinical study, safety, tolerability.

**Введение.** Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – это часто встречающееся гинекологическое заболевание, в основе которого лежит аномальная пролиферация желез и стромы эндометрия. Известно, что некоторые разновидности ГЭ, в частности ее осложненные клиникo-морфологические формы, могут рассматриваться как предшественники рака эндометрия

(РЭ). Широкая распространенность РЭ диктует необходимость поиска новых патогенетически обоснованных методов его профилактики и лечения [11]. В 2012 г. во всем мире было зарегистрировано 319605 новых случаев заболеваемости РЭ и 76160 случаев смертности от РЭ. В России показатели заболеваемости и смертности от РЭ составляют, соответственно, 16,26 и 8,56 случаев на 100000 населения (данные за 2012 г.) [2].

Согласно классификации ВОЗ (1994 г.) различают гиперплазию без клеточной атипии и гиперплазию с клеточной атипией. При этом прогрессирование ГЭ в РЭ наиболее вероятно у пациенток с пролиферацией эндометриальных желез с признаками цитологической атипии. Так в отсутствие клеточной атипии риск малигнизации эндометриальной гиперплазии составляет не более 1-3%, в то время как онкологический потенциал атипической гиперплазии – до 30-50% [22]. Женщины любого возраста подвержены риску развития ГЭ, особенно при наличии дополнительных факторов риска, таких, как ожирение (преимущественно висцеральное) нарушения менструального цикла длительностью 12 лет и более, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), отсутствие родов в анамнезе, инсулин-независимый сахарный диабет и другие тяжелые хронические заболевания [16].

Ключевым этиологическим фактором, являющимся причиной развития как ГЭ с атипией, так и ГЭ без атипии, однозначно признается избыточная эстрогенная стимуляция, вызывающая пролиферацию эндометрия в отсутствие антипролиферативного влияния прогестина [15]. Важное значение в патогенезе ГЭ имеет активность факторов роста. Так в недавней работе [21] у пациенток с ГЭ с атипией была показана высокая интенсивность экспрессии рецептора эпидермального фактора роста EGFR, которая в целом коррелировала со степенью тяжести патологических процессов в эндометрии. Ранее было показано, что EGF и трансформирующий фактор роста  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) стимулируют рост клеток рака эндометрия *in vitro* и *in vivo* [14, 23]. К другим факторам роста, участвующим в канцерогенезе эндометрия, относят трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), основной фактор роста фибробластов (bFGF) и инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I) [5, 10, 18]. В последнее время все чаще отмечается роль эпигеномных нарушений в прогрессировании патологических процессов эндометрия. В исследованиях [3, 24] показано, что гиперметилирование промоторов генов-супрессоров опухолевого роста *MLH1*, *RASSF1*, *GSTP1*, *p16*, *RAR-b*, *CDX1* может явиться прогностическим фактором развития РЭ.

Выбор лечения пациенток с ГЭ зависит от возраста женщины, наличия цитологической атипии, планирования беременности, а также операционного риска. Традиционным терапевтическим подходом к ГЭ является назначение гормональной терапии (ГЭ без атипии хорошо реагирует на прогестины), а в большинстве случаев гиперплазии с атипией, а также при неэффективности гормонотерапии назначают стандартное хирургическое лечение: гистерэктомию, удаление придатков матки и/или лимфодиссекцию [6]. Однако известно, что гормональная терапия и хирургическое вмешательство зачастую сопровождаются осложнениями со стороны некоторых органов и систем, а также наличием значительных противопоказаний, ограничивающих их применение [19]. Кроме того, после проведенного стандартного курса лечения нередко возникают рецидивы заболевания [20].

На протяжении последних десятилетий наблюдается повышенный интерес к изучению молекулярных механизмов, обуславливающих патогенез гиперпластических патологических процессов органов репродуктивной системы, что создает основу для поиска и разработки таргетных фармакологических средств. К таким средствам таргетной фармакологической коррекции относится, в частности, 3,3'-дииндолилметан (ДИМ) и его метаболический предшественник индол-3-карбинол (ИЗК). Известно, что активные субстанции ИЗК и ДИМ нормализуют метаболизм эстрадиола, ингибируя синтез 16 $\alpha$ -гидроксиэстрона, обладающего выраженными канцерогенными свойствами, а также подавляет активность эстрогеновых рецепторов, снижая их количество в тканях-мишенях [8, 12]. Также было показано, что ДИМ нейтрализует действие ростовых факторов, стимулирующих развитие опухолей и индуцирует избирательный апоптоз опухолевых клеток [4, 13]. Большое значение имеет недав-

но обнаруженная ДНК-деметилирующая активность ДИМ, приводящая к восстановлению активности опухоль-супрессорных генов [9].

В состав разработанного нами препарата Цинетон входит высокобиодоступный ДИМ, помещенный в наноконтейнеры из плуроника, который позволяет существенно увеличивать биологическую доступность активной субстанции при пероральном применении [17]. Безопасность и эффективность данной формуляции была подтверждена в проведенных ранее доклинических исследованиях [1, 7].

**Целью** настоящего исследования являлась оценка безопасности и переносимости терапии препаратом Цинетон, применявшегося в сочетании со стандартной гормональной терапией, у пациенток с ГЭ без атипии (продолжительность терапии – 3 месяца).

#### **Материалы и методы.**

**Тестовые композиции.** Капсулы (3,3'-дииндолилметан) (100 мг ДИМ в капсуле, ЗАО «ИльмиксГрупп», Россия), содержащие в качестве вспомогательных веществ коллифор 407 (плуроник), лактозы моногидрат, целлюлозу микрокристаллическую, кроскармеллозу натрия, магния стеарат; капсулы с плацебо (содержат только вспомогательные вещества). Препарат Дюфастон (Эбботт Биолоджиалз Б.В, Нидерланды): дидрогестерон, 10 мг.

**Пациенты и лечение.** В исследование безопасности препарата Цинетон была включена 81 пациентка в возрасте 38-50 лет с гистологически верифицированным диагнозом гиперплазия эндометрия без атипии. Результаты изучения безопасности и переносимости препарата Цинетон были получены в рамках II фазы двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого многоцентрового исследования и являются промежуточными.

За 15 дней до начала активной терапии испытуемые проходили скрининговое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, пайпель-биопсию эндометрия либо лечебно-диагностическое выскабливание полости матки с гистологическим исследованием материала, УЗИ органов малого таза, гинекологический мазок на флору, тесты на инфекционные заболевания, клинический и биохимический анализ крови, ЭКГ. В исследование не включались пациентки в период пременопаузального и менопаузального возраста; женщины, страдающие субмукозной миомой матки, эндометриозом III степени, СПКЯ, а также имеющие РЭ или злокачественные новообразования любой другой локализации, артериальные или венозные тромбоэмболические нарушения, непереносимость лактозы, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой и нервной системы, почечную или печеночную недостаточность. В качестве критериев невключения в исследование были также приняты беременность и лактация, положительные тесты на RW и/или ВИЧ, злоупотребление алкоголем, наркотическая или лекарственная зависимость. Не допускалось использование других лекарственных препаратов за 30 дней до приема первой дозы исследуемого препарата.

После подписания информированного согласия испытуемых распределили поровну на три группы (две экспериментальные и контрольную). Пациенткам первой экспериментальной группы исследуемый препарат назначался в дозе 200 мг (2 капсулы по 100 мг) два раза в день (суточная доза 400 мг ДИМ) в течение 80 дней. Пациенткам второй экспериментальной группы – в дозе 300 мг (3 капсулы по 100 мг) два раза в день (суточная доза 600 мг ДИМ) в течение 80 дней. Пациентки контрольной группы получали 400 или 600 мг плацебо (2 или 3 капсулы плацебо два раза в день, соответственно) в течение 80 дней.

Дополнительно к приему исследуемого препарата все пациентки получают стандартную гормональную терапию в соответствии с рекомендациями Национального Руководства по гинекологии: дидрогестерон 10 мг/сут (1 таблетка 1 раз в день) с 16 по 25 день цикла, суммарно в течение 80 дней.

Исследование предусматривало три контрольных визита: в начале исследования, через 80 дней и через 160 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

торинг 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)). Также проводилось измерение температуры тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД), систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), регистрация ЭКГ. Непереносимостью считался факт прекращения приема препарата по причинам, связанным с развитием НЯ.

В исследовании предусматривалось, что окончательный анализ данных будет произведен по окончании шести месяцев терапии.

**Статистическая обработка.** Для определения статистической значимости различий между группами был использован точный критерий Фишера. Для оценки значимости отличий между группами по возрасту и индексу массы тела использован критерий Краскела-Уоллиса. Оценка 95% доверительных интервалов (ДИ) проводилась с использованием метода Клоппера-Пирсона. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы SPSS Statistics 19.0.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В исследовании приняли участие 81 пациентка с диагнозом ГЭ без атипии в возрасте от 38 до 50 лет. У пациенток предварительно были проанализированы демографические показатели: рост, возраст, масса тела и ИМТ (индекс массы тела). Также в ходе инструментальных исследований и клинических анализов регистрировались данные по основным жизненным показателям: температура тела, САД, ДАД, ЧДД и ЧСС, а также показатели ЭКГ, клинического и биохимического анализов крови. Анализируемые показатели значимо не отличались друг от друга в группах, что позволило объединить пациенток в группы исследования, считая выборку гомогенной.

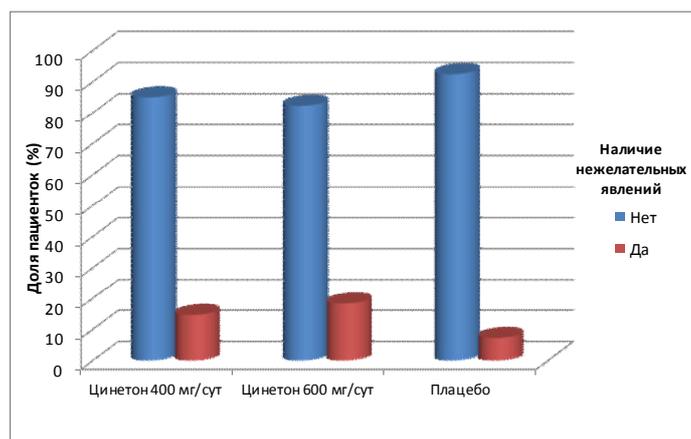
Пациентки первой экспериментальной группы (получавшие препарат Цинетон в суточной дозе 400 мг ДИМ) имели средний возраст  $40,6 \pm 7,9$  лет и индекс массы тела  $26,4 \pm 6,8$ , вторая экспериментальная группа (суточная доза 600 мг ДИМ) имели средний возраст  $39,0 \pm 8,2$  лет и индекс массы тела  $25,0 \pm 5,5$ . Контрольная группа (получавшие плацебо) имели средний возраст  $38,9 \pm 8,8$  лет и индекс массы тела  $25,8 \pm 4,9$ . Значимых отличий между группами по возрасту и индексу массы тела не было.

На протяжении исследования было суммарно отмечено 11 случаев НЯ (13,6%) в исследуемых группах: в группе плацебо 2 случая из 27; в группе терапии Цинетон 400 мг ДИМ в сутки – 4 из 27, в группе терапии Цинетон 600 мг ДИМ в сутки – 5 из 27 (Табл. 1 и Рис. 1). На протяжении всего периода наблюдения не было отмечено ни одного случая возникновения серьезных НЯ в исследуемых группах. Отличия между группами по частоте нежелательных явлений статистически незначимы ( $p=0,33$  и  $0,21$  при сравнении групп с дозой Цинетона 400 мг/сут и 600 мг/сут с группой плацебо, соответственно); однако, с ростом числа наблюдений возможно появление значимых отличий.

Таблица 1

**Количество пациенток с нежелательными явлениями в группах исследования (3 мес. терапии)**

Наличие нежелательных явлений	Количество пациенток с нежелательными явлениями								
	Цинетон (400 мг/сут) + дидрогестерон (n=27)			Цинетон (600 мг/сут) + дидрогестерон (n=27)			Плацебо + дигидростерон (n=27)		
	Абс.	Доля (%)	95% ДИ	Абс.	Доля (%)	95% ДИ	Абс.	Доля (%)	95% ДИ
Нет	23	85,2	4,2-	22	82,5	6,3-	25	92,6	0,9-
Да	4	14,8	33,7	5	18,5	38,1	2	7,4	24,3



**Рис. 1.** Количество пациенток с нежелательными явлениями в группах исследования (3 мес. терапии).

Необходимо отметить, что настоящий отчет о результатах исследования является промежуточным. Долгосрочную безопасность применения препарата Цинетон, в том числе динамику изменения ряда клинико-лабораторных показателей (уровень общего белка, альбумина, креатинина, глюкозы, общего билирубина, АЛТ, АСТ в биохимическом анализе крови; показатели PQ, QRS, QT на кардиограмме), можно будет оценить после получения окончательных результатов исследования.

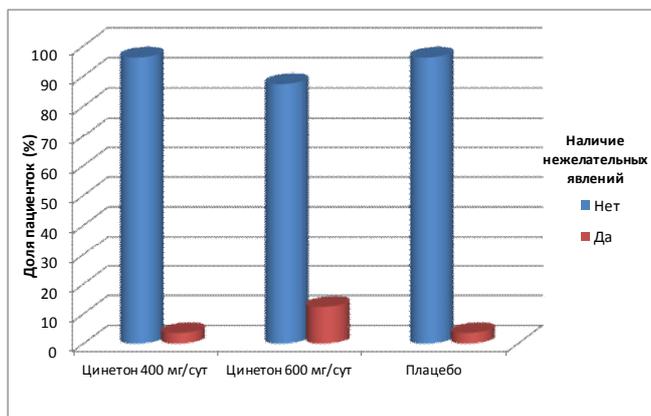
В настоящем исследовании также был проведен анализ переносимости проводимой терапии препаратом Цинетон в сочетании с гормональной терапией дигидростероном у пациенток с ГЭ без атипии. По результатам исследования были отмечены редкие случаи прекращения лечения из-за появления НЯ в исследуемых группах. Количество случаев непереносимости в группе плацебо составляло 1 из 27; в группе терапии Цинетон 400 мг ДИМ в сутки составляло 1 из 27, в группе терапии Цинетон 600 мг ДИМ в сутки – 3 из 27 (Табл. 2 и Рис. 2).

Таблица 2

**Количество пациенток со случаями непереносимости в группах исследования (3 мес. терапии)**

Наличие случаев непереносимости	Количество пациенток со случаями непереносимости								
	Цинетон (400 мг/сут)+ дидрогестерон (n=27)			Цинетон (600 мг/сут)+ дидрогестерон (n=27)			Плацебо + дидрогестерон (n=27)		
	Абс.	Доля (%)	95% ДИ	Абс.	Доля (%)	95% ДИ	Абс.	Доля (%)	95% ДИ
Нет	26	96,3	0,1-18,9	24	87,5	2,4-29,2	26	96,3	0,1-18,9
Да	1	3,7		3	12,5		1	3,7	

Отличия между группами по частоте случаев непереносимости статистически незначимы ( $p=0,75$  и  $0,31$  при сравнении групп с дозой Цинетона 400 мг/сут и 600 мг/сут с группой плацебо, соответственно).



**Рис. 2.** Количество пациентов со случаями непереносимости в группах исследования (3 мес. терапии).

Как мы уже отмечали, приведенные результаты изучения безопасности и переносимости препарата Цинетон, полученные в рамках II фазы двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого многоцентрового исследования, являются промежуточными (исследование планируется закончить в 2016 г.). Согласно полученным в ходе исследований промежуточным данным у пациенток, отвечающих критериям включения (диагноз ГЭ без атипии, с показаниями к консервативному лечению), применение препарата Цинетон не вызывало развитие серьезных НЯ, при этом значимых отличий в частотах НЯ между группами не было. Несмотря на то, что данное исследование включало небольшое количество пациентов (81 человек), полученные результаты можно назвать многообещающими и предположить подтверждение в будущем хорошего профиля безопасности препарата. При дальнейшем проведении II фазы клинических исследований будет изучена безопасность препарата при более длительном применении у большого числа пациенток, а также его эффективность в лечении ГЭ без атипии.

Научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы были выполнены в ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» в рамках исполнения договора № 02.G25.31.0080 от «23» мая 2013 г. на реализацию 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.

### Литература

1. Доклиническое исследование влияния новой фармацевтической композиции на основе 3,3'-дииндолилметана на репродуктивную функцию и иммунную систему / И.Н. Кузнецов [и др.] // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2013. – №13. – 17
2. Злокачественные новообразования в России в 2012 году. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. – 250 с
3. Пат. 2466390 Российская Федерация, МПК G01N. Способ прогнозирования развития рака тела матки при патологических процессах эндометрия у женщин репродуктивного возраста. / Сидорова И.С., Унанян А.Л., Власов Р.С., Залетаев Д.В., Вознесенский В.И. — № 2011105301; заявл. 15.02.2011; опубл. 10.11.2012, Бюл. № 31. — 7 с
4. 3,3'-Diindolylmethane induces apoptosis in human cancer cells / X. Ge [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 1996. – 228(1). – P. 153-158
5. Autocrine stimulation of IGF1 in estrogen-induced growth of endometrial carcinoma cells: involvement of the mitogen-activated protein kinase pathway followed by up-regulation of cyclin D1 and cyclin E / H. Kashima [et al.] // Endocrine-Related Cancer. – 2009. – 16. – P. 113-122

6. Catch it before it kills: progesterone, obesity, and the prevention of endometrial cancer / M.J. Carlson [et al.] // *Discov Med.* 2012. – 14(76). – P. 215-222
7. Comparative preclinical pharmacokinetics study of 3,3'-diindolylmethane formulations: is personalized treatment and targeted chemoprevention in the horizon? [The electronic version] / M. Paltsev [et al.] // *EPMA J.* – 2013. – 4(1). – 25. – Available from: <http://www.epmajournal.com/content/4/1/25>
8. Diindolylmethane inhibits cervical dysplasia, alters estrogen metabolism, and enhances immune response in the K14-HPV16 transgenic mouse model / D.W. Sepkovic [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2009. – 18(11). – P. 2957-2964
9. Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3'-diindolylmethane in vitro in TRAMP C1 cell line and in vivo TRAMP prostate tumors / T.Y. Wu [et al.] // *The AAPS J.* – 2013. – 15(3). – P. 864-874
10. Expression of Efp, VEGF and bFGF in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue / H. Dai [et al.] // *Oncol Rep.* – 2010. – 23(3). – P. 795-799
11. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [The electronic version] / J. Ferlay [et al.] // Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. – Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
12. Kojima T. Chemoprevention of Spontaneous Endometrial Cancer in Female Donryku Rats by Dietary Indole-3-carbinol / T. Kojima, T. Tanaka, H. Mori // *Cancer Research.* – 1994. – 54(6). – P. 1446-1449
13. Leong H. Cytostatic effects of 3,3'-diindolylmethane in human endometrial cancer cells result from an estrogen receptor-mediated increase in transforming growth factor-alpha expression / H. Leong, G.L. Firestone, L.F. Bjeldanes // *Carcinogenesis.* – 2001. – 22(11). – P. 1809-1817
14. McBean J.H. In vivo estrogen regulation of epidermal growth factor receptor in human endometrium / J.H. McBean J.R. Brumsted, W.S. Stirewalt // *Clin Endocrinol Metab.* – 1997. – 82(5). – P. 1467-1471
15. Molecular analysis of endometrial tumorigenesis: importance of complex hyperplasia regardless of atypia / Nieminen T.T. [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2009. – 15(18). – P. 5772-5783
16. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma / X. Mattias-Guiu [et al.] // *Human Pathology.* – 2001. – 32(6). – P. 569-577
17. Pat. WO2011034465 Russia A1 IPC A61K 31/404 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01) A61K 9/107 (2006.01) A61K 47/30 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01). A pharmaceutical composition for peroral administration of diindolylmethane / Kiselev V., Vasilyeva I. - № PCT/RU2010/000487; International Filing Date: 07.09.2010; Publication Date: 24.03.2011
18. Piestrzeniewicz-Ulanska D. TGF- $\beta$  Signaling in Endometrial Cancer. In *Transforming Growth Factor- $\beta$  in Cancer Therapy* / D. Piestrzeniewicz-Ulanska, D. McGuinness, G. Yeaman // *Cancer Drug Discovery and Development* / Edited by Jakowlew S. Totowa, NJ: Humana Press. – 2008. – Volume II. – P. 63-78
19. Qvigstad E. Surgical Treatment of Endometrial Cancer and Atypical Hyperplasia: A Trend Shift from Laparotomy to Laparoscopy [The electronic version] / E. Qvigstad, M. Lieng // *Obstet Gynecol Int.* – 2011. – 829425. – Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/829425>
20. Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment: a cohort study with long-term follow-up / I.D. Gallos [et al.] // *Hum Reprod.* – 2013. – 28(5). – P. 1231-1236
21. Tavartkiladze A. Expression of Epidermal Growth Factor Receptor in Human Endometrial Hyperplasia and Carcinoma // *Ann Oncol.* – 2015. – 26(Suppl 2). – ii24
22. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. Endometrial Hyperplasia Study Group / N. Terakawa [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 1997. – 23(3). – P. 223-230
23. Transforming growth factor gene expression in human endometrial adenocarcinoma cells: regulation by progestins / Y. Gong [et al.] // *J Cancer Res.* – 1991. – 51(20). – P. 5476-5481
24. Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2008. – 34(5). – P. 776-783.