

Опыт клинического применения дииндолилметана в лечении ассоциированного с вирусом папилломы человека цервикального поражения низкой степени

И.И. Куценко, ORCID: 0000-0003-0938-8286, e-mail: luzum69@mail.ru
И.О. Боровиков[✉], ORCID: 0000-0001-8576-1359, e-mail: bio2302@mail.ru
Х.И. Горринг, ORCID: 0000-0002-4039-5700
А.С. Магай, ORCID: 0000-0003-2910-8798
А.А. Горбулина, ORCID: 0000-0001-5749-4193

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Резюме

Введение. Инфекция гениталий, инициированная вирусом папилломы человека, в настоящее время находится на острие внимания как ученых, так и практикующих врачей, что обусловлено большим ее распространением в человеческой популяции, высокой контагиозностью и особенно способностью некоторых штаммов ВПЧ к запуску малигнизации. В основном это касается рака шейки матки (РШМ) – одной из наиболее часто встречающихся форм рака как в Российской Федерации, так и в большинстве стран мира. РШМ занимает первое место как причина смертности от злокачественных опухолей женщин старше 30 лет.

Цель исследования. Представить опыт лечения больных ВПЧ-ассоциированным цервикальным интраэпителиальным поражением низкой степени препаратом, содержащим 3,3'-дииндолилметан.

Материал и методы. 62 больным ВПЧ-ассоциированным цервикальным интраэпителиальным поражением низкой степени проведено обследование и лечение препаратом Цервикон-ДИМ, содержащим 3,3'-дииндолилметан. При первичной диагностике и контроле результатов терапии методы исследования включали: кольпоскопию, гистологическое исследование биоптатов участков шейки матки, Рар-тест, ПЦР HPV-RT высокого канцерогенного риска (ВКР).

Комплаентность терапии оценивалась по клинико-психологической тестовой методике (шкала Мориски – Грина): комплаентные пациентки – 4 балла (2 балла и менее – «неприверженные», 3 балла – «недостаточно приверженные»).

Результаты. Результаты лечения больных с использованием препарата, содержащего 3,3'-дииндолилметан (Цервикон-ДИМ) в виде вагинальных суппозиторий (100 мг дважды в сутки в течение 90 дней), показали клиническую (нормализация кольпоскопической картины у 83,0% больных), цитологическую (подтвержденное отсутствие LSIL у 98,3% женщин) и микробиологическую (ПЦР-негативация ВПЧ ВКР – у 91,5% женщин) эффективность с удовлетворительной переносимостью препарата.

Заключение. Полученные результаты лечения больных ВПЧ-ассоциированным цервикальным интраэпителиальным поражением низкой степени, с применением препарата, содержащего 3,3'-дииндолилметан (Цервикон-ДИМ), можно считать удовлетворительными. Представленные данные могут быть интересны практикующим гинекологам и другим специалистам.

Ключевые слова: ВПЧ-ассоциированное цервикальное интраэпителиальное поражение низкой степени, папиллома-вирусная инфекция, 3,3'-дииндолилметан

Для цитирования: Куценко И.И., Боровиков И.О., Горринг Х.И., Магай А.С., Горбулина А.А. Опыт клинического применения дииндолилметана в лечении ассоциированного с вирусом папилломы человека цервикального поражения низкой степени. *Медицинский совет.* 2020;(3):25–31. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-25-31.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of clinical use of diindolylmethane in the treatment of HPV-associated low-grade cervical lesions

Irina I. Kutsenko, ORCID: 0000-0003-0938-8286, e-mail: luzum69@mail.ru
Igor O. Borovikov[✉], ORCID: 0000-0001-8576-1359, e-mail: bio2302@mail.ru
Hava I. Gorring, ORCID: 0000-0002-4039-5700
Anton S. Magay, ORCID: 0000-0003-2910-8798
Anastasia A. Gorbulina, ORCID: 0000-0001-5749-4193

Kuban State Medical University; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Introduction. A genital human papillomavirus infection receives the sword-point attention of both researchers and practitioners, due to its large prevalence in the human population, high contagiousness and, in particular, the ability of some HPV strains to contribute to the development of malignancy. This is particularly so with cervical cancer (CC), one of the most common types of

cancer both in the Russian Federation and most countries of the world. It ranked first among the causes of malignant tumour deaths of women aged over 30 years.

Objective. To present the experience in using the 3,3'-diindolylmethane-containing drug in the treatment of patients with HPV-associated low-grade cervical intraepithelial lesion.

Material and methods. 62 women with HPV-associated low-grade cervical intraepithelial lesion were examined and received treatment with the 3,3'-diindolylmethane-containing drug (Cervicon-DIM).

The primary diagnosis and therapeutic outcomes monitoring included the following research methods: colposcopy, histological examination of biopsy cervical specimens, Pap test, RT-PCR of high carcinogenic risk (HCR) HPV.

The therapy compliance was evaluated using the clinical psychological test method (Morisky Green scale): compliant patients - 4 scores (noncompliant - 2 scores or less, insufficiently compliant - 3 scores).

Results. The therapeutic outcomes using 3,3'-diindolylmethane-containing drug (Cervicon-DIM) in the form of vaginal suppositories (100 mg twice daily for 90 days) showed clinical (recovery of colposcopic status in 83.0% of patients), cytological (confirmed absence of LSIL in 98.3% of women) and microbiological (PCR-negative HCR HPV in 91.5% of women) efficacy with satisfactory tolerance of the drug.

Conclusions. The therapeutic outcomes obtained using 3,3'-diindolylmethane-containing drug in the treatment of patients with HPV-associated low-grade cervical intraepithelial lesion could be considered as satisfactory. The data presented may be of interest to practicing gynecologists and other specialists.

Keywords: HPV-associated low-grade cervical intraepithelial lesion, papillomavirus infection, 3,3'-diindolylmethane (DIM)

For citation: Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Gorring Kh.I., Magai A.S., Gorbulina A.A. Experience of clinical use of diindolylmethane in the treatment of HPV-associated low-grade cervical lesions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(3):25–31. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-25-31.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время вирус папилломы человека привлекает внимание как ученых, так и практикующих врачей. Это обусловлено частотой распространения в человеческой популяции, высокой контагиозностью и особенно способностью некоторых штаммов ВПЧ к запуску малигнизации, в частности рака шейки матки (РШМ) – одной из наиболее часто встречающихся форм рака. В Российской Федерации, как и в большинстве стран мира, РШМ занимает первое место как причина смертности от злокачественных опухолей женщин старше 30 лет [1, 2]. При этом трансформирующей фазе с дерегуляцией онкопротеинов E6 и E7 и появлением инвазивного рака шейки матки предшествуют латентная и перmissive фазы, вторая из которых при соответствующих условиях проявляется в виде предракового состояния, называемого «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (CIN) или «цервикальное интраэпителиальное поражение» (SIL) [2]. Достаточно хорошо изучена роль в запуске опухолевой трансформации онкопротеина E7, обладающего способностью к преодолению блокировки синтеза ДНК на стадии дифференцировки плоскоклеточного эпителия и, кроме того, оказывающего иммуносупрессивное воздействие [2–4]. Также не возникает сомнений, что любые неопластические процессы наиболее часто возникают в гормонально-активных тканях, особенно это касается женской репродуктивной системы, при это идет повышение синтеза метаболита эстрогена 16 α -гидроксиэстрона (16 α -ОНЕ1), способствующего поддержанию пролиферации базальных клеток эпителия и нарушению дифференциации постмитотических клеток промежуточного поверхностного слоя эпителия [3–5]. При этом экспрес-

сия онкопротеина E7 в цервикальном эпителии, наряду с высоким содержанием эстрогена 16 α -ОНЕ1, способствует взаимной потенции, быстро достигая, таким образом, стадии терминальной дифференцировки инфицированных ВПЧ-клеток [4–8].

В настоящее время нет специфических противовирусных лекарственных средств и вакцин, действующих напрямую на ВПЧ, соответственно, полной его элиминации из человеческого организма достичь невозможно [7–9]. В связи с этим на сегодняшний день основной целью лечения является устранение условий, приводящих к манифестации папилломавирусной инфекции, нормализации вагинального гомеостаза, что в первую очередь достигается коррекцией нарушений местной микробиоты и локальной иммуномодуляцией, так как есть доказательства о значительном нарушении функций иммунной системы (снижение активности Т-супрессоров, Т-хелперов с изменением концентрации иммуноглобулинов и баланса про- и противовоспалительных цитокинов) у пациенток с SIL [8–10]. Поэтому с позиции клинической иммунологии реализация клеточной трансформации эпителия при ПВИ является вторичным иммунодефицитным состоянием [9–11].

Главной целью лечения ассоциированных с ВПЧ поражений шейки матки является удаление инфицированных вирусом клеток эпителия вплоть до базального слоя с достижением ремиссии или полным излечением (деструктивные методы терапии), а также применение иммуномодулирующей и неспецифической противовирусной терапии [12–16]. Но к сожалению, эффективность даже комплексных терапевтических воздействий варьирует в пределах 30–80%, а частота рецидивов составляет 10–35% [10–12]. При рецидивировании

ВПЧ-ассоциированных заболеваний женской половой сферы большое внимание уделяется именно иммунному дисбалансу [10–14, 16]. Роль локального гомеостаза влагалища и шейки матки, включающего микробиоту, локальный иммунный, ферментативный и гормональный статус, активно изучается в течение нескольких десятков лет. Синтез естественных антибактериальных веществ, имеющих бактерицидные и цитотоксические свойства (дефензины, лактоферрин), протеолитических ферментов, антителообразование, миграции фагоцитов и др. обуславливают поддержание защитно-приспособительных механизмов цервиковагинальной зоны и запуск иммунного ответа [10, 11, 13].

Среди большого разнообразия препаратов для лечения ВПЧ-ассоциированных поражений женского урогенитального тракта особого внимания своей способностью блокировать молекулярные механизмы, способствующие индуцированной вирусом папилломы человека пролиферации клеток цервикального эпителия с дальнейшей опухолевой трансформацией, заслуживает уникальная субстанция 3,3'-дииндолилметан (ДИМ), являющаяся метаболитическим предшественником индол-3-карбинола [10, 17–19]. Кроме этого, 3,3'-дииндолилметан способствует повышению активности цитохрома CYP1A1 с потенцированием образования функционального 2-гидроксиэстрогена (2-OHE1), что влечет за собой нормализацию стероидного обмена, и участвует в подавлении экспрессии онкопротеина E7 [10, 18, 19]. Также 3,3'-дииндолилметан потенцирует нейтрализацию некоторых провоспалительных цитокинов и медиаторов (ядерный фактор транскрипции NF-κB, NO, PGE2, TNF-α, IL-6, IL-1β) с опосредованной стимуляцией синтеза IFNγ и повышением проапоптотической активности ВПЧ-инфицированных цервикальных эпителиальных клеток и обладает антиангиогенной активностью [8, 19–22].

В настоящее время есть отечественный лекарственный препарат для местного применения на основе 3,3'-дииндолилметана с прямым показанием «цервикальная дисплазия» – Цервикон-ДИМ (вагинальные суппозитории 100 мг).

Исходя из вышеизложенного, **целью исследования явилось:** представить собственный опыт лечения больных ВПЧ-ассоциированным цервикальным интраэпителиальным поражением низкой степени препаратом, содержащим 3,3'-дииндолилметан, Цервикон-ДИМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование, лечение и динамическое наблюдение (с 09.2018 по 02.2020) 62 женщин с ВПЧ-ассоциированным цервикальным интраэпителиальным поражением низкой степени (шифр по МКБ-10 – №87.0). Слабовыраженная дисплазия шейки матки. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) I степени. Низкая степень плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (LSIL). Обследование пациенток проводилось согласно приказу №572н от 12.11.2012 г. Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В исследовании участвовали 62 пациентки с верифицированным диагнозом «Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения»; проспективное наблюдательное исследование в условиях реальной клинической практики в амбулаторных условиях в течение 1 года. Все пациентки получали локальную терапию препаратом, содержащим 3,3'-дииндолилметан (Цервикон-ДИМ), по 1 суппозиторию (100 мг) 2 раза в сутки на ночь в течение 90 дней (3 месяца) интравагинально. Эффективность лечения оценивалась по количеству больных с отсутствием клинических, кольпоскопических и цитопатологических проявлений LSIL через 3, 6 и 12 месяцев после начала терапии.

Критерии включения:

- возраст 18–39 лет;
- наличие верифицированного диагноза «Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения» (LSIL);
- информированное добровольное согласие на проведение исследования.

Критерии исключения:

- наличие тяжелой соматической патологии и злокачественных новообразований;
- наличие инфекции мочеполовой системы в фазе активного воспаления;
- наличие высокой степени плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL) или CIS (Cancer In Situ);
- положительные тесты RW или ВИЧ;
- наличие беременности и кормления грудью.

Методы исследования: общеклиническое; цитологическое исследование мазков из экзо- и эндоцервикса с интерпретацией результатов по классификации Папаниколу (Pap-test); ПЦР-РВ на ВПЧ высокого канцерогенного риска – количественное определение и дифференциация 12 генотипов ВПЧ ВКР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) (анализатор iQ5Cycler (BioRAD, USA), комплект тест-систем «АмплиСенс ВПЧ ВР скрин-титр-FL» ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора); расширенная кольпоскопия; биопсия шейки матки.

Комплаентность терапии оценивалась по клинико-психологической тестовой методике (шкала Мориски – Грина): комплаентные пациентки – 4 балла (2 балла и менее – «неприверженные», 3 балла – «недостаточно приверженные») [23].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток составил 29,6 (3,8) лет. Средний возраст менархе в группе 12,1 (2,1) года, полового дебюта – 16,8 (2,5) года, среднее время от менархе до полового дебюта – 4,2 (0,9) года ($p < 0,05$). Анализ паритета женщин показал наличие беременностей у 48/62 (77,4%), родов – у 41/62 (66,1%) исследуемых.

Результаты ПЦР-скрининга показали, что в группе с LSIL клинически значимая (более 3 Lg) концентрация ДНК ВПЧ выявлена у 32/62 (51,6%) больных, повышенная вирусная нагрузка (ВН), то есть «порог прогрессии», – более 5 Lg-геномов ДНК ВПЧ у 14/62 (22,6%). Таким обра-

● **Таблица.** Концентрация и распределение вирусной нагрузки в группе (n = 62)

● **Table.** Concentration and distribution of viral load in group (n = 62)

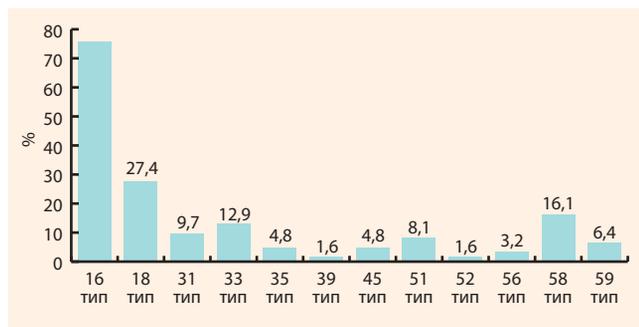
Вирусная нагрузка (Lg-геномов ВПЧ на 100 000 кл/чел) / Viral load (Lg genomes HPV per 100 000 human cells)					
ВН>5		5>ВН>3		ВН<3	
n	%	n	%	n	%
14	22,6	32	51,6	16	25,8

зом, «значимая» ВН была выявлена у 46/62 (74,2%) женщин (табл.). Показатель средней вирусной нагрузки – 4,14 Lg-копий ВПЧ на 100 000 клеток человека.

Основными типами вируса, ответственными за появление LSIL у исследуемого контингента женщин, являются типы 16 – выявлен у 46/62 (75,8%) пациенток и 18 – у 17/62 (27,4%) женщин. Достаточно часто обнаруживались высококанцерогенные типы ВПЧ 58-го типа – у 10/62 (16,1%) больных, 31-го типа – у 6/62 (9,7%) человек и 33-го типа – у 8/62 (12,9%) пациенток. При этом у 44/62 (71,0%) женщин выявлено сочетание двух и более типов ВПЧ (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Типы ВПЧ в группе LSIL (n = 62)

● **Figure 1.** HPV types in the LSIL group (n = 62)



В течение 6 месяцев после окончания проводимой терапии 3 женщины выбыли из исследования (пропуск контрольных визитов). Таким образом, в окончательном исследовании осталось 59 пациенток.

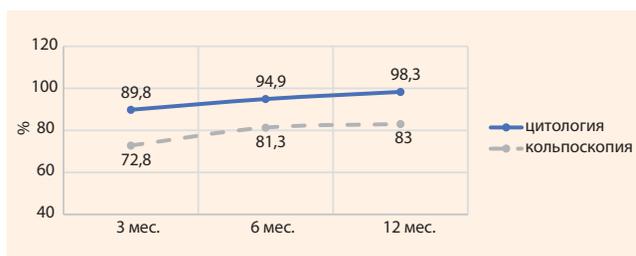
Клиническая эффективность. Эффективность лечения пациенток с LSIL препаратом, содержащим 3,3'-дииндолилметан (влагалищные свечи 100 мг 2 раза в сутки в течение трех месяцев), оценивалась по результатам кольпоскопического и цитологического исследования через 3, 6 и 12 месяцев после начала лечения.

Оценка динамики цитокольпоскопической картины у женщин с ассоциированным вирусом папилломы человека LSIL показала, что через 3 месяца кольпоскопическая норма выявлена у 43/59 (72,8%) больных. Через 6 месяцев от начала терапии количество таких пациенток составляло 48/59 (81,3%) женщин, и через 12 месяцев количество пациенток с нормальной кольпоскопической картиной практически не изменилось – 49/59 (83,0%) (рис. 2).

Кроме того, также трижды за время мониторинга (через 3, 6 и 12 месяцев после окончания лечения) проводилась регистрация женщин с цитологически подтвержденным отсутствием LSIL в мазках на онкоцитологию. Исследование, проведенное через 3 месяца, выявило отсутствие изменений, обусловленных ВПЧ, у 53/59 (89,8%) пациенток. Через 6 и 12 месяцев после окончания терапии их количество возросло до 57/59 (94,9%) и 58/59 (98,3%) соответственно (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Динамика появления нормальной кольпоскопической и цитологической картины в процессе терапии (n = 59)

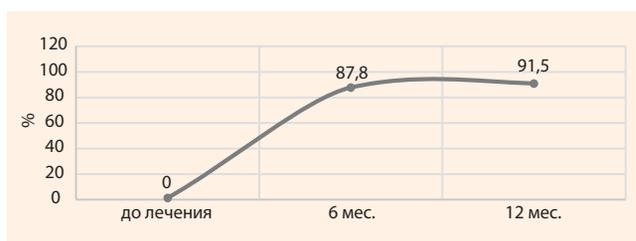
● **Figure 2.** Dynamics of the appearance of a normal colposcopy and cytologic pattern in the course of therapy (n = 59)



Микробиологическая эффективность. Всем нашим пациенткам через 6 и 12 месяцев после окончания лечения было проведено исследование эпителиальных клеток цервикального канала методом качественной ПЦР с определением типа ВПЧ ВКР и клинически значимой вирусной нагрузки. В течение годичного мониторинга ПЦР-негативация ВПЧ ВКР или клинически незначимая вирусная нагрузка (Lg<3) выявлена у 54/59 (91,5%) пациенток (рис. 3).

● **Рисунок 3.** Динамика ПЦР HPV в процессе терапии (n = 59)

● **Figure 3.** The dynamics of HPV PCR in the process of therapy (n = 59)



Таким образом, по результатам кольпоскопического, цитологического и микробиологического исследования установлена высокая клиническая эффективность препарата, содержащего 3,3'-дииндолилметан (Цервикон-ДИМ).

Комплаентность. Все пациентки с ВПЧ-ассоциированным цервикальным интраэпителиальным поражением низкой степени (LSIL), включенные в данный клинический протокол, выполняли соответствующие рекомендации по его лечению. Местные побочные реакции в виде

умеренного зуда и дискомфорта в области половых органов отмечены у 2/62 (3,1%) респонденток, при этом они продолжили проводимую терапию. Других побочных эффектов не зарегистрировано. Оценка комплаентности по шкале Мориски – Грина лекарственного средства, включенного в исследование, Цервикон-ДИМ, соответствующая четырехбалльной оценке, отмечена у 58/62 (93,5%) пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный опыт местной терапии с проведением годовичного мониторинга женщин с диагнозом «Слабовыраженная дисплазия шейки матки; низкая степень плоскоклеточных интраэпителиальных

поражений (LSIL)» с использованием препарата, содержащего 3,3'-дииндолилметан (Цервикон-ДИМ) в виде вагинальных суппозиториях (100 мг дважды в сутки в течение 90 дней), показал его высокую клиническую (нормализация кольпоскопической картины у 83,0% женщин, цитологически подтвержденное отсутствие LSIL в цервикальных биоптатах – у 98,3% пациенток) и микробиологическую (ПЦР-негативация ВПЧ ВКР – 91,5% больных) эффективность с хорошей переносимостью препарата. Представленные данные могут быть интересны практикующим гинекологам и другим специалистам.



Поступила / Received 25.02.2020

Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2020

Принята в печать / Accepted 24.03.2020

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – **Боровиков И.О.**, д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, доцент; **Куценко И.И.**, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, профессор.

Написание текста – **Боровиков И.О.**, д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, доцент; **Куценко И.И.**, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, профессор.

Редактирование – **Куценко И.И.**, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, профессор.

Сбор и обработка материала – **Горринг Х.И.**, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии; **Магай А.С.**, старший лаборант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии; **Горбулина А.А.**, студентка 6-го курса лечебного факультета.

Статистическая обработка данных – **Боровиков И.О.**, д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, доцент; **Магай А.С.**, старший лаборант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии.

Contribution of authors

Research concept and design – **Borovikov I.O.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Associate Professor; **Kutsenko I.I.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Professor, built up the concept and design of the study.

Writing of the text – **Borovikov I.O.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Associate Professor; **Kutsenko I.I.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Professor, wrote the text.

Edited by – **Kutsenko I.I.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Professor, edited the text.

Material gathering and processing – **Gorring Kh.I.**, postgraduate student, Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; **Magai A.S.**, Senior Laboratory Assistant, Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; **Gorbulina A.A.**, Sixth-Year Student, General Medicine Faculty, collected and processed information.

Statistical processing of data – **Borovikov I.O.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Associate Professor; **Magai A.S.**, Senior Laboratory Assistant, Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, processed statistical data.

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность)*. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2014; 250 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24071556>.
- Винокурова С.В. Генетические и эпигенетические механизмы регуляции вирусов папиллом человека. *Успехи молекулярной онкологии*. 2016;2(3):18–25. doi: 10.17650/2313-805X.2016.3.2.18-25.
- Bodily J, Laimins L. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends Microbiol*. 2011;19(1):33–39. doi: 10.1016/j.tim.2010.10.002.
- Cheng S, Schmidt-Grimminger D, Murant T, Broker T.R., Chow L.T. Differentiation-dependent up-regulation of the human papillomavirus E7 gene reactivates cellular DNA replication in suprabasal differentiated keratinocytes. *Genes Dev*. 2015;9(19):2335–2349. doi: 10.1101/gad.9.19.2335.
- Chaiwongkot A., Vinokurova S., Pientong C. et al. Differential methylation of E2 binding sites in episomal and integrated HPV 16 genomes in preinvasive and invasive cervical lesions. *Int J Cancer*. 2013;132(9):2087–2094. doi: 10.1002/ijc.27906.
- Mirabello L., Schiffman M., Ghosh A. et al. Elevated methylation of HPV 16 DNA is associated with the development of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 2013;132(6):1412–1422. doi: 10.1002/ijc.27750.
- Kajitani N., Satsuka A., Kawate A., Sakai H. Productive lifecycle of human papillomaviruses that depends upon squamous epithelial differentiation. *Front Microbiol*. 2012;3:152. doi: 10.3389/fmicb.2012.00152.
- Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Друх В.М., Муйжнек Е.Л., Кузнецов И.Н., Пчелинцева О.И., Андрианова Е.А., Барановский П.М. Клиническое исследование по изучению эффективности суппозиториях «Цервикон-ДИМ» при лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и средней степени. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2014;14:1–14. Режим доступа: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/pchelintseva_v14.pdf.
- Межевитинова Е.А., Донников А.Е., Прилепская В.Н. Дисплазия шейки матки. Роль цитокинотерапии в повышении эффективности лечения. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(4):66–71. doi: 10.24411/2303-9698-2019-14005.
- Боровиков И.О., Куценко И.И., Горринг Х.И. Опыт применения иммуномодулирующего препарата в терапии папилломавирусной инфекции гениталий у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2018;3(1):122–128. doi: 10.18565/aig.2018.3.122-128.
- Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Донников А.Е. Локальная цитокинотерапия в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. *Гинекология*. 2019;21(1):28–32. doi: 10.26442/20795696.2019.1.190284.
- Долгушина В.Ф., Ахматова А.Н., Телешева Л.Ф., Абрамовских О.С. Персистенция папилломавирусной инфекции у женщин с хроническим цервицитом. *Уральский медицинский журнал*. 2010;3(9):91–94. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=223369>.
- Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. *Гинекология*. 2017;19(5):4–9. doi: 10.26442/2079-5696_19.5.4-9.

14. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Папилломавирусная инфекция – от ранней диагностики к рациональной терапии. *Акушерство и гинекология*. 2013;(2):101–107. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Papillomavirusnaya-infekciya-ot-rannei-diagnostiki-k-racionalno-terapii.html>.
15. Tang Y., Zheng L., Yang S., Li B., Su H., Zhang L.P. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated women. *Viral J*. 2017;14(1):84. doi: 10.1186/s12985-017-0751-3.
16. Дубровина С.О., Ардинцева О.А., Красильникова Л.В. и др. К вопросу о диагностике, профилактике и терапии патологии шейки матки. *Гинекология*. 2018;20(5):33–36. doi: https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.5.33-36
17. Зароченцева Н.В., Джижджихия Л.К. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: современный взгляд на проблему и пути решения. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2016;(4):92–101. Режим доступа: http://www.acu-gin-journal.ru/jarticles_acu/263.html?5Sr=5501343b8512fffff27c_07e403190c370a-1719.
18. 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):2957–2964. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0698.
19. Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Аполихина И.А., Мальцева Л.И., Сутурина Л.В. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN 1-2). *Акушерство и гинекология*. 2018;(9):91–98. doi: 10.18565/aig.2018.9.91-98.
20. Beaver L.M., Yu T.W., Sokolowski E.I., Williams D.E., Dashwood R.H., Ho E. 3,3'-Diindolylmethane, but not indole-3-carbinol, inhibits histone deacetylase activity in prostate cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;263(3):345–351. doi: 10.1016/j.taap.2012.07.007.
21. Wu T.Y., Khor T.O., Su Z.Y., Saw C.L., 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;15(3):864–874. doi: 10.1208/s12248-013-9493-3.
22. Semov A., Iourtchenko L., Liu L., Xu Y., Su X., Muyjnek E., Kiselev V., Alakhov V. Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;424(1):45–51. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.06.062.
23. Morisky D., Green L., Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (ed.). *Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality)*. M.: Hertsen Moscow Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of Russia; 2014; 250 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24071556>.
2. Vinokurova S.V. Genetic and epigenetic mechanisms of regulation of human papillomavirus. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology*. 2016;3(2):18–25. (In Russ.) doi: 10.17650/2313-805X.2016.3.2.18-25.
3. Bodily J., Laimins L. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends Microbiol*. 2011;19(1):33–39. doi: 10.1016/j.tim.2010.10.002.
4. Cheng S., Schmidt-Grimminger D., Murant T., Broker T.R., Chow L.T. Differentiation-dependent up-regulation of the human papillomavirus E7 gene reactivates cellular DNA replication in suprabasal differentiated keratinocytes. *Genes Dev*. 2015;9(19):2335–2349. doi: 10.1101/gad.9.19.2335.
5. Chaiwongkot A., Vinokurova S., Pientong C. et al. Differential methylation of E2 binding sites in episomal and integrated HPV 16 genomes in preinvasive and invasive cervical lesions. *Int J Cancer*. 2013;132(9):2087–2094. doi: 10.1002/ijc.27906.
6. Mirabello L., Schiffman M., Ghosh A. et al. Elevated methylation of HPV 16 DNA is associated with the development of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 2013;132(6):1412–1422. doi: 10.1002/ijc.27750.
7. Kajitani N., Satsuka A., Kawate A., Sakai H. Productive lifecycle of human papillomaviruses that depends upon squamous epithelial differentiation. *Front Microbiol*. 2012;3:152. doi: 10.3389/fmicb.2012.00152.
8. Kiselev V.I., Ashrafyan L.A., Drukh V.M., Muyzhnek E.L., Kuznetsov I.N., Pchelintseva O.I., Andrianova E.A., Baranovskiy P.M. Efficacy of the novel pharmaceutical composition in suppository form comprising DIM in patients with grade 1-2 cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1-2). *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenradiologii = Russian Scientific Center of Roentgenradiology*. 2014;14:1–14. (In Russ.) Available at: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/pchelintseva_v14.pdf.
9. Mezhevitanova E.A., Donnikov A.E., Prilepskaya V.N. Cervical intraepithelial neoplasia. Role of cytokine therapy in treatment efficiency improvement. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019;7(4):66–71. (In Russ.) doi: 10.24411/2303-9698-2019-14005.
10. Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Gorring C.I. Experience of using the immunomodulator in the therapy of papillomavirus infection of genitalia in women. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(3):122–128. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.3.122-128.
11. Abakarova P.R., Prilepskaya V.N., Mezhevitanova E.A., Donnikov A.E. Local cytokine therapy in a comprehensive treatment of HPV-associated cervical diseases. *Ginekologiya = Gynecology*. 2019;21(1):28–32. (In Russ.) doi: 10.26442/20795696.2019.1.190284.
12. Dolgushina V.F., Akhmatova A.N., Telesheva L.F., Abramovskikh O.S. Persistence of papillomavirus infection in women with chronic cervicitis. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*. 2010;(3):91–94. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=223369>.
13. Abakarova P.R., Prilepskaya V.N. HPV-associated diseases of the cervix. Complex therapy options. *Ginekologiya = Gynecology*. 2017;19(5):4–9. (In Russ.) doi: 10.26442/2079-5696_19.5.4-9.
14. Prilepskaya V.N., Dovletkhanova E.R. Papillomavirus infection: From early diagnosis to rational therapy. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2013;(2):101–107. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Papillomavirusnaya-infekciya-ot-rannei-diagnostiki-k-racionalno-terapii.html>.
15. Tang Y., Zheng L., Yang S., Li B., Su H., Zhang L.P. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated women. *Viral J*. 2017;14(1):84. doi: 10.1186/s12985-017-0751-3.
16. Dubrovina S.O., Ardintseva O.A., Krasilnikova L.V. et al. To the question about diagnostics, prevention and therapy of pathology of the cervix. *Ginekologiya = Gynecology*. 2018;20(5):33–36. (In Russ.) doi: https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.5.33-36
17. Zarochentseva N.V. Dzhidzhikhia L.K. Cervical intraepithelial neoplasia: a modern view on the problem and solutions. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2016;(4):92–101. (In Russ.) Available at: http://www.acu-gin-journal.ru/jarticles_acu/263.html?5Sr=5501343b8512fffff27c_07e403190c370a-1719.
18. 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):2957–2964. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0698.
19. Sukhikh G.T., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Apolikhina I.A., Maltseva L.I., Suturina L.V. et al. 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):91–98. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.9.91-98.
20. Beaver L.M., Yu T.W., Sokolowski E.I., Williams D.E., Dashwood R.H., Ho E. 3,3'-Diindolylmethane, but not indole-3-carbinol, inhibits histone deacetylase activity in prostate cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;263(3):345–351. doi: 10.1016/j.taap.2012.07.007.
21. Wu T.Y., Khor T.O., Su Z.Y., Saw C.L., 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;15(3):864–874. doi: 10.1208/s12248-013-9493-3.
22. Semov A., Iourtchenko L., Liu L., Xu Y., Su X., Muyjnek E., Kiselev V., Alakhov V. Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;424(1):45–51. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.06.062.
23. Morisky D., Green L., Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.

Информация об авторах:

Куценко Ирина Игоревна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; e-mail: luzum69@mail.ru

Боровиков Игорь Олегович, д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; e-mail: bio2302@gmail.com

Горринг Хава Израилловна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Магай Антон Сергеевич, старший лаборант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Горбулина Анастасия Александровна, студент шестого курса лечебного факультета, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Information about the authors:

Irina I. Kutsenko, Dr. of Sci. (Med.), professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; e-mail: luzum69@mail.ru

Igor O. Borovikov, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; e-mail: bio2302@mail.ru

Hava I. Gorrinng, Graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

Anton S. Magay, Senior laboratory, Department of Obstetrics and Gynecology, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

Anastasia A. Gorbulina, sixth-year student of the Faculty of Medicine, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia