

Применение ресвератрола и индол-3-карбинола в качестве антипролиферативного метода профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний

К.И. Гусаков^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3895-8225>, kigusakov@gmail.com

Н.М. Назарова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9499-7654>, grab2@yandex.ru

П.Р. Абакарова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8243-5272>, p_abakarova@oparina4.ru

А.А. Тарарыкова², <https://orcid.org/0000-0002-5548-3295>, anastasiatararykova@gmail.com

И.А. Иванов¹, <https://orcid.org/0000-0003-0751-7566>, doctor.i.ivanov@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Влияние персистирующей папиллома-вирусной инфекции (ПВИ) на здоровье женщины может не только повышать риск развития рака шейки матки (РШМ), остающегося одним из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований, но и приводить к формированию аногенитальных кондилом. Ввиду того, что этиотропного лечения вируса папилломы человека (ВПЧ) до сих пор не существует, внимание исследователей сфокусировано на разработке принципиально новых терапевтических платформ и лекарственных средств, нацеленных на предупреждение рецидивов ВПЧ-ассоциированных заболеваний, в т. ч. после хирургического лечения. Существенное антипролиферативное действие ресвератрола было продемонстрировано при различных видах рака, включая рак молочной железы, кожи, легких, поджелудочной железы и желудка. В клетках РШМ ресвератрол стимулирует апоптоз опухолевых клеток, снижает экспрессию белков E6 и E7 и повышает экспрессию белка супрессора опухоли p53. Ресвератрол оказывает супрессивное влияние на миграцию и инвазию клеток РШМ путем ингибирования транскрипционного фактора NF-κB и AP-1-опосредованной экспрессии MMP9. Ресвератрол демонстрирует целый спектр противовоспалительных эффектов, начиная от подавления экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-17 и медиаторов воспаления простагландина E2 и заканчивая подавлением образования АФК и NO. ИЗК обладает доказанной противоопухолевой эффективностью, основанной на молекулярных механизмах патологической клеточной пролиферации и опухолевой трансформации в гормонозависимых тканях, в т. ч. в клетках цервикального эпителия. Ресвератрол и индол-3-карбинол (ИЗК) обладают широким спектром изученных положительных терапевтических эффектов, способных значительно снизить вероятность развития и прогрессирования ВПЧ-ассоциированных заболеваний аногенитальной области.

Ключевые слова: персистирующая папиллома-вирусная инфекция, ВПЧ-ассоциированные заболевания, кондиломы, ресвератрол, индол-3-карбинол

Для цитирования: Гусаков К.И., Назарова Н.М., Абакарова П.Р., Тарарыкова А.А., Иванов И.А. Применение ресвератрола и индол-3-карбинола в качестве антипролиферативного метода профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний. *Медицинский совет*. 2022;16(16):151–159. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-151-159>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antiproliferative effects of resveratrol and indole-3-carbinol in HPV-associated diseases prevention

Kirill I. Gusakov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3895-8225>, kigusakov@gmail.com

Niso M. Nazarova¹, <https://orcid.org/0000-0001-9499-7654>, grab2@yandex.ru

Patimat R. Abakarova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8243-5272>, p_abakarova@oparina4.ru

Anastasia A. Tararykova², <https://orcid.org/0000-0002-5548-3295>, anastasiatararykova@gmail.com

Ilya A. Ivanov¹, <https://orcid.org/0000-0003-0751-7566>, doctor.i.ivanov@yandex.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

The burden of persistent papillomavirus infection on public healthcare is not limited to cervical cancer (CC). At present, cervical cancer continues to be one of the most common types of cancer worldwide, although HPV also causes anogenital warts. As there is no HPV treatment available, nowadays researchers focus on the search for new therapeutic platforms, new agents for

HPV-associated diseases relapse prevention after surgical treatment. Significant anticancer effects of resveratrol have been demonstrated in a variety of cancers, including breast cancer, skin cancer, lung cancer, pancreatic cancer, and stomach cancer. In CC cells, resveratrol stimulates apoptosis of cancer cells, increases expression of HPV E6 and E7, and the expression of p53 tumor suppressor protein. Protective effects on CC cells migration and invasion is achieved by inhibiting NF- κ B transcription and AP-1 mediated MMP9 expression. Resveratrol demonstrates a whole range of anti-inflammatory effects, ranging from the suppression of the pro-inflammatory cytokines IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-17 expression and inflammatory mediator prostaglandin E2, to the suppression of the formation of ROS and NO. I3K has a proven antitumor efficacy based on the molecular mechanisms of pathological cell proliferation and tumor transformation in hormone-dependent tissues, including cervical epithelial cells. Resveratrol and I3K have a wide range of studied positive therapeutic effects that can significantly reduce the likelihood of development and progression of HPV-associated lesions.

Keywords: persistent papillomavirus infection, HPV-associated diseases, warts, resveratrol, indole-3-carbinol

For citation: Gusakov K.I., Nazarova N.M., Abakarova P.R., Tararykova A.A., Ivanov I.A. Antiproliferative effects of resveratrol and indole-3-carbinol in HPV-associated diseases prevention. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(16):151–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-151-159>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) остается одним из наиболее распространенных видов онкозаболеваний у женщин во всем мире. Ежегодно регистрируется более 529 тыс. новых случаев и более 275 тыс. летальных исходов [1, 2]. Особого внимания заслуживает то, что заболеваемость РШМ между развитыми и менее развитыми странами распределена непропорционально [2]. Благодаря расширению охвата населения скринингом и государственным программам вакцинации от ВПЧ показатели заболеваемости и смертности от РШМ в развитых странах постепенно снижаются. В развивающихся странах наблюдается тенденция роста заболеваемости и смертности от РШМ, особенно у молодых женщин, в частности, в Китае РШМ в настоящее время на втором месте по встречаемости и на третьем по летальности у женщин в возрасте от 15 до 44 лет [3]. В Индии РШМ также находится на втором месте по встречаемости среди женщин: ежегодно в Индии более 77 тыс. женщин умирают от РШМ, что составляет примерно четверть от всех летальных случаев РШМ в мире [4].

В России ежегодно выявляется более 15 тыс. случаев РШМ, статистически он уступает только раку тела матки и молочной железы [5]. С 2009 по 2019 г. прирост заболеваемости РШМ в России составил 22,26%, а среднегодовой темп прироста составлял 1,98%. В 2020 г. впервые за 20 лет заболеваемость РШМ в России снизилась и составила 19,75 на 100 тыс. женщин, а среднегодовой темп прироста заболеваемости составил 1,27%, тогда как в последнее десятилетие среднегодовой прирост не снижался до цифр ниже 2% [5].

Широко известно, что ВПЧ-инфекция является наиболее значимым этиологическим фактором развития РШМ. Эпидемиологические исследования показывают, что ВПЧ может определяться у 80% сексуально активных женщин [6]. В большинстве случаев иммунитет справляется с инфекцией самостоятельно в течение одного года, однако в некоторых случаях возникает

персистенция папиллома-вирусной инфекции (ПВИ). Вирусы папилломы человека представляют собой большое семейство с систематической классификацией пяти родов (α , β , γ , μ и ν), 48 видов и 206 типов [7, pp. 64; 8]. Способность конкретных типов ВПЧ вызывать рак шейки матки различна, основываясь на этом, Международное агентство по изучению рака (IARC) составило собственную классификацию ВПЧ: 12 ВПЧ канцерогенных типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) группы IARC 1, 2A – вероятно, канцерогенные (68-й тип), возможно, канцерогенные типы (26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97; группа IARC 2B) и другие типы низкого риска (ВПЧ 6, 11, 42, 44; группа IARC 3) [8]. Среди ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ ВР) на 16-й тип приходится более половины случаев РШМ в мире, в то время как на 18-й тип – 16,5% [7].

В настоящее время не существует эффективного лечения персистенции ВПЧ. Профилактика РШМ подразделяется на первичную – вакцинацию от ВПЧ – и вторичную – скрининг. Скрининг РШМ отвечает всем необходимым требованиям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [9]. Массовый скрининг обосновывается не только широкой распространенностью РШМ, но и значительными трудностями терапии и высокой смертностью. Скрининг нацелен в первую очередь на выявление преинвазивного или раннего инвазивного заболевания, что позволяет проводить существенно более эффективное и одновременно менее травматичное лечение, чем на более поздних стадиях.

Эффективный массовый скрининг – цитологическое исследование – был введен в 1940-х гг. Джорджем Папаниколу, он основывался на морфологической оценке клеток шейки матки. Доказано, что 80% случаев РШМ можно предотвратить с помощью высококачественных программ скрининга с использованием цитологического исследования с интервалами от трех до пяти лет. После выявления сильной причинно-следственной связи РШМ с персистирующей ПВИ типами ВПЧ ВР усилия исследователей были сосредоточены на анализе эффективности

ВПЧ-теста в качестве альтернативного метода скрининга на предраковые поражения шейки матки.

Государственные программы вакцинации демонстрируют крайне высокую эффективность [10], но организация стратегий всеобщей вакцинации является дорогостоящей для густонаселенных и развивающихся стран. Из-за сложностей обоснования экономической целесообразности многие женщины как в развитых, так и в развивающихся странах все еще не защищены от ВПЧ-инфекции и ассоциированного с ней рака шейки матки.

РШМ, вероятно, является комплексным заболеванием, вызванным комбинацией наследственных генетических факторов и внешних воздействий окружающей среды, как и многие другие виды злокачественных новообразований [11]. Считается, что ПВИ, являющейся основным фактором риска, самой по себе недостаточно для того, чтобы вызвать рак [12]. Эта теория подтверждается еще и тем фактом, что 60% ПВИ регрессируют спонтанно в течение 1 года, а в течение 2 лет – до 90% [13]. Маловероятно, что только 10% женщин имеют эндогенную предрасположенность к прогрессированию ПВИ в предрак или рак. Именно поэтому в последнее время большое внимание исследователей направлено на выявление наследственных генетических факторов риска и общее этиологическое понимание канцерогенеза РШМ [11, 13].

АНОГЕНИТАЛЬНЫЕ КОНДИЛОМЫ

Нельзя забывать, что влияние персистирующей ПВИ на здравоохранение не ограничивается РШМ. Одной из частых причин посещения гинеколога являются остроконечные кондиломы аногенитальной области – доброкачественное заболевание, вызываемое ВПЧ низкого онкогенного риска 6-го и 11-го типов. Кондиломы признаны основным клиническим проявлением этих типов [14]. По данным литературы, кондиломы возникают только у 10% людей, инфицированных ВПЧ 6 и 11. Несмотря на то что существуют единичные данные о том, что эти типы ВПЧ определяются в опухолях [15], считается, что 6-й и 11-й типы не обладают онкогенным потенциалом, но одновременно одна и та же женщина может быть инфицирована разными типами ВПЧ [1, 7, 10].

В 75% случаев кондиломы появляются в течение 8 мес. после полового контакта с партнером, имеющим кондиломы, при этом в некоторых случаях кондиломы исчезают спонтанно в течение четырех месяцев [14, 16, 17]. По данным литературы, до 70% аногенитальных кондилом рецидивируют в течение трех месяцев после завершения терапии [18]. Частота рецидивов зависит от общего состояния здоровья и иммунного статуса пациента, вакцинации от ВПЧ и конкретного типа ВПЧ [16, 17, 19].

Генитальные кондиломы могут возникать как поодиночке, так и группами. Они могут быть обнаружены в анальной или генитальной области, включая влагалище, большие половые губы, кожу вокруг ануса или внутри анального канала. Кондиломы могут быть малых размеров (диаметром менее 5 мм) или в виде больших образо-

ваний. Иногда кондиломы могут провоцировать зуд, покраснение или дискомфорт.

Следует еще раз подчеркнуть, что этиотропного лечения ВПЧ не существует – удаление видимых кондилом не излечивает пациента от ВПЧ и, соответственно, не всегда снижает вероятность передачи ВПЧ партнеру и возможного рецидива [18, 20, 21]. В ряде случаев кондиломы могут спонтанно регрессировать. В соответствии с традиционными теориями вирус остается в организме в течение всей жизни. Однако в настоящее время считается, что вирус может быть либо элиминирован полностью, либо подавлен ниже порогового уровня детекции.

В зависимости от количества, размера и расположения кондилом могут использоваться абляция (вапоризация, резекция, коагуляция или иссечение) или местные лекарственные средства (Имиквимод и др.). Физические абляционные процедуры (CO₂, криохирургия) более эффективны, но при небольших поражениях рекомендуются препараты для местной терапии. Они могут быть очень эффективны и более безопасны, кроме того, другим немаловажным фактором является то, что пациенты могут применять их самостоятельно. Тем не менее при применении местных средств рецидивы наблюдаются более часто [22].

Хирургическое иссечение под местной анестезией не требует специального оборудования, но может осложняться послеоперационными рубцами. Криохирургическая абляция жидким азотом считается безопасной для использования во время беременности и обычно не вызывает рубцевания ткани, однако требует криохирургического оборудования и опыта его применения. При проведении процедуры требуется анестезия, а для достижения удовлетворительного косметического эффекта часто необходимо несколько процедур. Электрокоагуляция считается эффективной, но также вызывает рубцевание. Обычно лазер применяется при обширных поражениях, для лазерной вазоризации характерно минимальное кровотечение. В настоящее время проводятся исследования эффективности фотодинамической терапии фотосенсибилизирующим агентом (например, аминолевулиновая кислота) в качестве метода лечения кондилом. Аминолевулиновую кислоту применяют местно или непосредственно внутри очага поражения. Фотосенсибилизирующий агент быстро всасывается в наиболее быстро делящиеся клетки, после чего воздействие света активирует аминолевулиновую кислоту, высвобождаются синглетные радикалы свободного кислорода, что приводит к разрушению кондилом в результате прямого окислительного повреждения [22].

Следует отметить, что в ряде случаев хирургическое лечение может осложняться депигментацией, зудом, болью, формированием рубцов. Учитывая то, что до 70% [18] пациенток после хирургического лечения аногенитальных кондилом сталкиваются с рецидивом в течение 1 года, важной задачей клинициста является снижение числа рецидивов заболевания, с целью чего используется консервативная противорецидивная терапия.

РЕСВЕРАТРОЛ

В настоящее время внимание исследователей сфокусировано на поиске новых терапевтических платформ, новых поколений лекарственных средств, в т. ч. фитопрепаратов, как для эффективного лечения предраковых заболеваний шейки матки, так и снижения вероятности рецидивов ВПЧ после хирургического лечения.

Среди веществ растительного происхождения выделяется ресвератрол, помимо антиканцерогенной активности, обладающий антипролиферативным, проапоптотическим, антиметастатическим и антиангиогенным эффектами. Ресвератрол (3,4',5-тригидроксистерилбен) – природный полифенол фитоалексина, вырабатываемый растениями в ответ на экологический стресс. В 1976 г. в ходе исследований было обнаружено, что ресвератрол обладает вышеуказанными биологическими эффектами и был обнаружен, по крайней мере, в 72 видах растений: винограде, шелковице, арахисе и др.

Существенное антипролиферативное действие ресвератрола было продемонстрировано при различных видах рака, включая рак молочной железы, кожи, легких, поджелудочной железы и желудка. Его механизмы подавления миграции опухолевых клеток и предотвращения инвазии были тщательно изучены на молекулярном и клеточном уровнях [23–26].

Антиканцерогенное действие ресвератрола при РШМ было продемонстрировано в исследовании X. Sun et al. [23]. Ресвератрол стимулирует апоптоз в раковых клетках шейки матки, препятствует делению опухолевых клеток путем остановки клеточного цикла на фазе G1/S, снижает экспрессию белков E6 и E7 вируса и повышает экспрессию белка супрессора опухоли p53. В исследовании Y. Kim et al. [24] было обнаружено супрессивное влияние ресвератрола на миграцию и инвазию клеток РШМ путем ингибирования транскрипционного фактора NF-κB и AP-1 опосредованной экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9). В качестве другого возможного антипролиферативного механизма ресвератрола изучается ингибирование белка PLSCRs (фосфолипидная скрамблаза) [25].

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что высокая инфильтрация макрофагов при большинстве видов рака имеет прямую связь со злокачественностью опухоли, плохим прогнозом и вероятностью рецидива. В исследованиях была показана способность ресвератрола снижать уровень экспрессии IL-10 моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) в макрофагах M2 и активность STAT3 в клетках злокачественных опухолей [26]. При стимуляции различными цитокинами в зависимости от поляризации макрофаги способны как ингибировать, так и стимулировать рост и распространение рака. Провоспалительные «классические» M1-макрофаги поляризуются в присутствии IFN-γ и ЛПС, тогда как под действием IL-4 и IL-13 поляризуются противовоспалительные макрофаги M2. Поляризация макрофагов глубоко изменяет иммунные свойства этих клеток [27]. M1-макрофаги продуцируют высокие уровни

провоспалительных цитокинов и стимулируют Th1-ответы, что способствует противоопухолевой активности и противоопухолевому иммунитету [28]. M2-макрофаги продуцируют секреторные факторы, способствующие ремоделированию тканей, иммунной толерантности и ангиогенезу, что может быть связано с прогрессированием опухоли. Сигнальный белок STAT3, член семейства транскрипционных факторов преобразователей сигналов и активаторов транскрипции (STAT), играет ключевую роль в стимуляции пролиферации, дифференцировки и регуляции клеточного цикла. Активация STAT3 происходит в клетках различных типов злокачественных опухолей, а его активация в макрофагах M2 приводит к индуцированной опухолью иммуносупрессии и ингибированию экспрессии медиаторов, необходимых для иммунной защиты от опухолевых клеток. Ингибирование сигнальных путей STAT может подавлять рост опухолей и метастазирование путем ингибирования M2-поляризации макрофагов [29]. В клетках злокачественных опухолей легких лечение ресвератролом снижает активность STAT3 и подавляет прогрессирование рака легких [26]. Ресвератрол не только ингибирует продукцию IL-10 моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) в макрофагах M2, но и стимулирует продукцию трансформирующего фактора роста β1.

Регуляция воспалительной реакции может иметь большое значение в клинической практике. В исследованиях было показано, что противовоспалительные свойства ресвератрола можно связать с ингибированием выработки провоспалительных факторов. Так, было установлено, что ресвератрол подавляет пролиферацию клеток селезенки, индуцированную конканавалином А (Кона) и IL-2. Он предотвращает выработку лимфоцитами IL-2, гамма-интерферона (IFN-γ) и подавляет продуцирование фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и IL-12 макрофагов [30]. Было обнаружено, что ресвератрол вызывает дозозависимое подавление продукции IL-1α, IL-6 и TNF-α, а также подавляет экспрессию IL-17 [31]. Лечение ресвератролом также снижало экспрессию провоспалительных факторов, рецептора конечного продукта гликирования (RAGE), NF-κB (P65) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH) и оксидазы 4 (NOX4) [32]. В работах L. Zhong, L. Pinheiro было также продемонстрировано снижение экспрессии медиаторов воспаления, в т. ч. простагландина E2, ЦОГ-2, IL-1β, IL-8, TNF-α, Toll-подобного рецептора-4 (TLR-4) [33, 34].

Ключевой функцией ресвератрола является ингибирование выработки воспалительных факторов посредством активации сиртуина 1 (Sirt1) [35]. Sirt1 участвует во многих молекулярных процессах, включая эмбриональное развитие, онкогенез и иммунную толерантность [36, 37]. Sirt1 поддерживает толерантность к периферическим Т-клеткам. Ресвератрол связывается с Sirt1 и модулирует его структуру, тем самым повышает активность связывания с субстратами [38]. Благодаря своей способности активировать Sirt1, ресвератрол способен ослаблять симптомы воспалительных заболеваний [39]. Активация Sirt1 ресвератролом приводит к снижению

экспрессии воспалительных факторов, таких как TNF- α , IL-1 β , IL-6, металлопротеиназы 1 и 3 (MMP1 и 3), и Cox-2 [40].

Другой механизм подавления воспалительной реакции ресвератрола проявляется путем подавления образования активных форм кислорода (АФК) и оксида азота (NO). Тепловой стресс может индуцировать продукцию АФК, вызывать нарушения антиоксидантной системы и повреждение иммунных органов [41]. Окислительный стресс, вызванный накоплением АФК, играет роль в развитии воспалительной реакции при широком спектре заболеваний, в т. ч. хроническом воспалении и онкологических заболеваниях [42]. Цитопротективный эффект ресвератрола, вероятнее всего, основан на снижении образования митохондриальных АФК [41]. В исследовании S. Tsai было продемонстрировано, что ресвератрол способен значительно подавлять образование NO в активированных макрофагах [43]. Ресвератрол также эффективно устраняет свободные радикалы, повышает активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы [44].

Кроме того, было подтверждено, что ресвератрол способен снижать уровень воспалительного ответа дыхательных путей при астме и подавлять нейровоспаление, опосредованное микроглией, тем самым защищая нейроны от воспалительного повреждения [45, 46]. Липополисахариды (ЛПС) являются важным гликолипидным компонентом эндотоксинов, которые способны вызывать воспалительные реакции у человека, в т. ч. в головном мозге [47]. Защита структур мозга от острых провоспалительных стимулов ЛПС может являться одним из компонентов антиэйдж-эффекта ресвератрола [48].

Таким образом, ресвератрол демонстрирует целый спектр противовоспалительных эффектов, начиная от подавления экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-17 и медиаторов воспаления простагландин E2 и заканчивая подавлением образования АФК и NO.

Особого внимания, учитывая частоту встречаемости локальной гиперпигментации после хирургического лечения аногенитальных кондилом [18, 22], заслуживают косметические депигментирующие свойства ресвератрола. Ингибируя экспрессию тирозиназы, ключевого фермента меланогенеза, ресвератрол снижает синтез меланина и препятствует гиперпигментации кожи [49, 50]. Ресвератрол оказывает ингибирующее воздействие на эластазу, гиалуронидазу и коллагеназу, активность которых повышается как с возрастом, так и при воспалительных процессах. Замедление деградации коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты препятствует возрастным изменениям кожи, сопровождающимся потерей ее эластичности, упругости и влажности [50].

Другими важнейшими свойствами ресвератрола являются регуляция врожденного и приобретенного иммунитета. Вероятно, эффект ресвератрола на функции иммунной системы зависит от дозы: в низких дозах ресвератрол стимулирует иммунную систему, тогда как в высоких дозах он вызывает иммуносупрессию [51]. Было обнару-

жено, что ресвератрол участвует в активации макрофагов, Т-клеток и естественных киллеров (NK), а также в регуляторных функциях CD4⁺, CD25⁺, подавляющих Т-клетки [52]. Эти эффекты являются результатом элиминации АФК, ингибирования ЦОГ и активации вышеописанных противовоспалительных путей [53, 54].

Эффективность приема ресвератрола также широко изучалась у женщин в постменопаузе. В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании были продемонстрированы значительные эффекты ресвератрола на снижение сухости слизистой оболочки влагалища (-85%), кардиалгию (-78%), снижение либидо (-73%). На фоне приема ресвератрола через 3 мес. отмечалось статистически значимое уменьшение тяжести менопаузального синдрома, выраженность вазомоторных симптомов (приливов), нарушений сна, депрессивного настроения и физического и психического дискомфорта [55, 56].

Таким образом, ресвератрол обладает многочисленными антиканцерогенными свойствами: 1) регуляцией пролиферации и снижением активности процессов метастазирования за счет регуляции сигнальных путей STAT и ингибирования M-2 поляризации макрофагов; 2) антиангиогенным эффектом на опухоль-индуцированный ангиогенез; 3) антиоксидантным и противовоспалительным эффектом за счет подавления АФК и модуляции структуры Sirt1; 4) уменьшением продукции провоспалительных цитокинов и повышением устойчивости клеток к оксидативному стрессу.

ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛ

Индол-3-карбинол (ИЗК) представляет собой фитохимическое вещество, получаемое из овощей семейства крестоцветных, с доказанной противоопухолевой эффективностью, основанной на молекулярных механизмах патологической клеточной пролиферации и опухолевой трансформации в гормонозависимых тканях, в т. ч. в клетках цервикального эпителия. При метаболизме ИЗК преобразуется в 3,3'-дииндолилметан – знакомую читателям журнала молекулу с аббревиатурой ДИМ [57, 58].

ИЗК ингибирует клеточную адгезию, распространение и инвазию, связанную с активацией гена-супрессора опухоли PTEN. Снижение экспрессии PTEN наблюдается во время прогрессирования дисплазии шейки матки от низкой до высокой степени, т. е. снижение активности PTEN является важнейшим патогенетическим фактором малигнизации [59–61]. Кроме того, ИЗК увеличивает экспрессию PTEN в эпителии шейки матки, что также может быть одним из механизмов, с помощью которого ИЗК ингибирует развитие РШМ.

Результаты многочисленных клинических исследований убедительно продемонстрировали, что ДИМ, являясь веществом с мультитаргетной противоопухолевой активностью, эффективно блокирует молекулярные механизмы патологической пролиферации и малигнизации ВПЧ-инфицированных клеток цервикального эпителия [59–62]. Противоопухолевая активность ДИМ в отно-

шении ВПЧ-инфицированных клеток эпителия ШМ была подтверждена в экспериментах *in vitro*, *in vivo* и в клинических исследованиях [63–66].

По данным клинических исследований, ДИМ способствует повышению активности цитохрома CYP1A1 и участвует в подавлении экспрессии онкопротеина E7 [58, 63, 65–68]. 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 IFN-γ и повышением проапоптотической активности ВПЧ-инфицированных цервикальных эпителиальных клеток и обладает антиангиогенной активностью [58, 68–74]. В многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях были продемонстрированы антиангиогенный эффект, элиминация ВПЧ посредством запуска апоптоза ВПЧ-инфицированных клеток и его эффективность в отношении генитальных кондилом. Из 25 пациентов группы «генитальные кондиломы» в течение 12 нед. разрешение аногенитальных кондилом было отмечено во всех случаях. При контрольном осмотре через полтора года рецидива остроконечных кондилом в основной группе не было [66, 75, 76].

РЕСВЕРАТРОЛ И ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛ

Учитывая доказанную в клинических исследованиях эффективность метаболита индол-3-карбинола – ДИМ и описанные механизмы действия транс-ресвератрола, можно сделать вывод о комбинированном, дополняющем друг друга действии двух компонентов, которые входят в состав препарата Имастон. Принимая во внимание супрессивное воздействие на пролиферацию, ангиогенез и малигнизацию активных молекул, данный препарат

эффективно применяется в клинической практике в качестве противорецидивной терапии после деструктивного лечения аногенитальных кондилом. Имастон является комбинированным негормональным средством регуляции пролиферативных процессов в репродуктивных органах, в т. ч. при терапии эндометриоза и фиброзно-кистозной мастопатии. В его составе содержится 200 мг индол-3-карбинола и 60 мг ресвератрола. Значимым для клинической практики фактором является безопасность препарата, к противопоказаниям для назначения относятся индивидуальная непереносимость компонентов, беременность и период лактации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, многочисленные исследования продемонстрировали антипролиферативный, проапоптотический, антиметастатический и антиангиогенный эффекты комбинации ресвератрола и индол-3-карбинола при заболеваниях, ассоциированных с хроническим воспалением и канцерогенезом. Они представляют интерес как для дальнейших научных исследований, так и для широкого применения в клинической практике с целью регуляции вышеописанных процессов. Учитывая широкий спектр изученных положительных терапевтических эффектов ресвератрола и индол-3-карбинола, способных значительно снизить вероятность развития и прогрессирования ВПЧ-ассоциированных заболеваний, после проведения дополнительных клинических исследований, препарат может стать эффективным инструментом профилактики предраковых заболеваний и рака.

Поступила / Received 22.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 06.09.2022
Принята в печать / Accepted 08.09.2022

Список литературы / References

- Crosbie E.J., Einstein M.H., Franceschi S., Kitchener H.C. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013;382(9895):889–899. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60022-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60022-7).
- Allemani C., Weir H.K., Carreira H., Harewood R., Spika D., Wang X.S. et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385:977–1010. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9).
- Chen W., Zheng R., Baade P.D., Zhang S., Zeng H., Bray F. et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(2):115–132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>.
- Mallath M.K., Taylor D.G., Badwe R.A., Rath G.K., Shanta V., Pramesh C.S. et al. The growing burden of cancer in India: epidemiology and social context. *Lancet Oncol*. 2014;15:e205–e212. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70115-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70115-9).
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. 252 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>.
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. 252 p. (In Russ.) Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>.
- Chesson H.W., Dunne E.F., Hariri S., Markowitz L.E. The estimated life-time probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis*. 2014;41:660–664. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000193>.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt. B):1–441. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23189750>.
- Bernard H.-U., Bosch F.X., Campo M.S., Cuzick J., Gissmann L., Koutsky L.A. et al. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human*. IARC, Lyon, France; 1995. Available at: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono64.pdf>.
- Wilson J.M.G., Maxwell G., Gunnar J.; World Health Organization. *Principles and practice of screening for disease*. World Health Organization; 1968. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37650>.
- Гусаков К.И., Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Стародубцева Н.Л., Франкевич В.Е. Перспективы профилактики рака, ассоциированного с вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология*. 2019;(8):33–39. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.8.33-39>.
- Gusakov K.I., Nazarova N.M., Prilepskaya V.N., Starodubtseva N.L., Frankevich V.E. Prospects for the prevention of HPV-associated cancer. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(8):33–39 (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.8.33-39>.
- Hanahan D., Weinberg R.A. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 144:646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- Schiffman M., Castle P.E., Jeronimo J., Rodriguez A.C., Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370:890–907. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61416-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61416-0).
- Moscicki A.B., Shiboski S., Hills N.K., Powell K.J., Jay N., Hanson E.N. et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young

- women. *Lancet*. 2004;364:1678–1683. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17354-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17354-6).
14. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Genital infections due to the human papillomavirus. *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019;37(5):324–334. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.01.010>.
 15. Liu M.Z., Hung Y.P., Huang E.C., Howitt B.E., Nucci M.R., Crum C.P. HPV 6-associated HSIL/Squamous Carcinoma in the Anogenital Tract. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38(5):493–497. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000556>.
 16. Ozaydin-Yavuz G., Bilgili S.G., Guducuoglu H., Yavuz I.H., Elibuyuk-Aksac S., Karadag A.S. Determinants of high-risk human papillomavirus infection in anogenital warts. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(1):76–81. <https://doi.org/10.5114/ada.2019.82915>.
 17. Lisboa C., Santo I., Azevedo J., Azevedo L., Pista A., Dias C. et al. High Prevalence of Human Papillomavirus on Anal and Oral Samples from Men and Women with External Anogenital Warts: The HERCOLES Study. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(6):557–563. Available at: <https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/3178>.
 18. Yanofsky V.R., Patel R.V., Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(6):25–36. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Genital-warts%3A-a-comprehensive-review-Yanofsky-Patel/4b532c9a5f87e372453f54fccb8db6b67c41a38c>.
 19. Sichero L., Giuliano A.R., Villa L.L. Human Papillomavirus and Genital Disease in Men: What We Have Learned from the HIM Study. *Acta Cytol*. 2019;63(2):109–117. <https://doi.org/10.1159/000493737>.
 20. Workowski K.A., Bolan G.A.; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1–137. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26042815>.
 21. Wiley D.J., Douglas J., Beutner K., Cox T., Fife K., Moscicki A.B. et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis*. 2002;35:210–224. <https://doi.org/10.1086/342109>.
 22. Tyring S., Edwards L., Cherry L.K., Ramsdell W.M., Kotner S., Greenberg M.D. et al. Safety and efficacy of 0.5% podofilox gel in the treatment of anogenital warts. *Arch Dermatol*. 1998;134(1):33–38. <https://doi.org/10.1001/archderm.134.1.33>.
 23. Sun X., Fu P., Xie L., Chai S., Xu Q., Zeng L. et al. Resveratrol inhibits the progression of cervical cancer by suppressing the transcription and expression of HPV E6 and E7 genes. *Int J Mol Med*. 2021;47(1):335–345. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4789>.
 24. Kim Y.S., Sull J.W., Sung H.J. Suppressing effect of resveratrol on the migration and invasion of human metastatic lung and cervical cancer cells. *Mol Biol Rep*. 2012;39(9):8709–8716. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-1728-3>.
 25. Zhao Y., Yuan X., Li X., Zhang Y. Resveratrol significantly inhibits the occurrence and development of cervical cancer by regulating phospholipid scramblase 1. *J Cell Biochem*. 2018. <https://doi.org/10.1002/jcb.27335>.
 26. Sun L., Chen B., Jiang R., Li J., Wang B. Resveratrol inhibits lung cancer growth by suppressing M2-like polarization of tumor associated macrophages. *Cell Immunol*. 2017;311:86–93. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2016.11.002>.
 27. Male D., Brostoff J., Roth D., Roitt I. *Mononuclear Phagocytes in Immune Defense Immunology*. 8th ed. Elsevier Saunders; Philadelphia, PA, USA; 2013. <https://doi.org/10.1016/B0-323-03399-7/50011-8>.
 28. Stout R.D., Suttles J. Functional plasticity of macrophages: Reversible adaptation to changing microenvironments. *J Leukoc Biol*. 2004;76:509–513. <https://doi.org/10.1189/jlb.0504272>.
 29. Ries C.H., Cannarile M.A., Hoves S., Benz J., Wartha K., Runza V. et al. Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy. *Cancer Cell*. 2014;25:846–859. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.05.016>.
 30. Gao X., Xu Y.X., Janakiraman N., Chapman R.A., Gautam S.C. Immunomodulatory activity of resveratrol: Suppression of lymphocyte proliferation, development of cell-mediated cytotoxicity, and cytokine production. *Biochem Pharmacol*. 2001;62:1299–1308. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(01\)00775-4](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(01)00775-4).
 31. Fuggetta M.P., Bordignon V., Cottarelli A., Macchi B., Frezza C., Cordiali-Fei P. et al. Downregulation of proinflammatory cytokines in HTLV-1-infected T cells by Resveratrol. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016;35:118. <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0398-8>.
 32. Xian Y., Gao Y., Lv W., Ma X., Hu J., Chi J. et al. Resveratrol prevents diabetic nephropathy by reducing chronic inflammation and improving the blood glucose memory effect in non-obese diabetic mice. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2020;393(10):2009–2017. <https://doi.org/10.1007/s00210-019-01777-1>.
 33. Zhong L.M., Zong Y., Sun L., Guo J.Z., Zhang W., He Y. et al. Resveratrol inhibits inflammatory responses via the mammalian target of rapamycin signaling pathway in cultured LPS-stimulated microglial cells. *PLoS ONE*. 2012;7:e32195. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032195>.
 34. Lopes Pinheiro D.M., Sales de Oliveira A.H., Coutinho L.G., Fontes F.L., de Medeiros Oliveira R.K., Oliveira T.T. et al. Resveratrol decreases the expression of genes involved in inflammation through transcriptional regulation. *Free Radic Biol Med*. 2019;130:8–22. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.432>.
 35. Saqib U., Kelley T.T., Panguluri S.K., Liu D., Savai R., Baig M.S. et al. Polypharmacology or Promiscuity? Structural Interactions of Resveratrol with Its Bandwagon of Targets. *Front Pharmacol*. 2018;9:1201. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01201>.
 36. Lee C.W., Wong L.L., Tse E.Y., Liu H.F., Leong V.Y., Lee J.M. et al. AMPK promotes p53 acetylation via phosphorylation and inactivation of SIRT1 in liver cancer cells. *Cancer Res*. 2012;72(17):4394–4404. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-0429>.
 37. Gao B., Kong Q., Kemp K., Zhao Y.S., Fang D. Analysis of sirtuin 1 expression reveals a molecular explanation of IL-2-mediated reversal of T-cell tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109:899–904. <https://doi.org/10.1073/pnas.1118462109>.
 38. Borra M.T., Smith B.C., Denu J.M. Mechanism of human SIRT1 activation by Resveratrol. *J Biol Chem*. 2005;280(17):17187–17195. <https://doi.org/10.1074/jbc.M501250200>.
 39. Xuzhu G., Komai-Koma M., Leung B.P., Howe H.S., McSharry C., McInnes I.B., Xu D. Resveratrol modulates murine collagen-induced arthritis by inhibiting Th17 and B-cell function. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:129–135. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.149831>.
 40. Yamamoto Y., Gaynor R.B. Therapeutic potential of inhibition of the NF- κ B pathway in the treatment of inflammation and cancer. *J Clin Invest*. 2001;107:135–142. <https://doi.org/10.1172/JCI11914>.
 41. Liu L.L., He J.H., Xie H.B., Yang Y.S., Li J.C., Zou Y. Resveratrol induces anti-oxidant and heat shock protein mRNA expression in response to heat stress in black-boned chickens. *Poult Sci*. 2014;93:54–62. <https://doi.org/10.3382/ps.2013-03423>.
 42. Reuter S., Gupta S.C., Chaturvedi M.M., Aggarwal B.B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med*. 2010;49:1603–1616. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006>.
 43. Tsai S.H., Lin-Shiau S.Y., Lin J.K. Suppression of nitric oxide synthase and the down-regulation of the activation of NF- κ B in macrophages by resveratrol. *Br J Pharmacol*. 1999;126:673–680. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702357>.
 44. Das A. Heat stress-induced hepatotoxicity and its prevention by resveratrol in rats. *Toxicol Mech Methods*. 2011;21(5):393–399. <https://doi.org/10.1091/15376516.2010.550016>.
 45. Hou Y., Zhang Y., Mi Y., Wang J., Zhang H., Xu J. et al. A Novel Quinolyl-Substituted Analogue of Resveratrol Inhibits LPS-Induced Inflammatory Responses in Microglial Cells by Blocking the NF- κ B/MAPK Signaling Pathways. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63:e1801380. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201801380>.
 46. Jiang H., Duan J., Xu K., Zhang W. Resveratrol protects against asthma-induced airway inflammation and remodeling by inhibiting the HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway. *Exp Ther Med*. 2019;18(1):459–466. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7594>.
 47. Rietschel E.T., Kirikae T., Schade F.U., Mamat U., Schmidt G., Loppnow H. et al. Bacterial endotoxin: Molecular relationships of structure to activity and function. *FASEB J*. 1994;8:217–225. <https://doi.org/10.1096/fase-bj.8.2.8119492>.
 48. Palomera-Avalos V., Grinan-Ferre C., Izquierdo V., Camins A., Sanfeliu C., Canudas A.M., Pallas M. Resveratrol modulates response against acute inflammatory stimuli in aged mouse brain. *Exp Gerontol*. 2018;102:3–11. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.11.014>.
 49. Singh A.P., Singh R., Verma S.S., Rai V., Kaschula C.H., Maiti P., Gupta S.C. Health benefits of resveratrol: Evidence from clinical studies. *Med Res Rev*. 2019;39(5):1851–1891. <https://doi.org/10.1002/med.21565>.
 50. Piver B., Berthou F., Dreano Y., Lucas D. Inhibition of CYP3A, CYP1A and CYP2E1 activities by resveratrol and other non volatile red wine components. *Toxicol Lett*. 2001;125(1–3):83–91. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(01\)00418-0](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(01)00418-0).
 51. Винокурова Е.А., Исмаилова Д.Х., Хвоцина Т.Н. Новые возможности персонализированной менопаузальной фитотерапии ресвератролом. *Доктор.Р*. 2021;20(6):92–96. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-6-92-96>.
 52. Vinokurova E.A., Ismailova D.K., Khvoschina T.N. New Possibilities of Personalised Menopausal Phytotherapy with Resveratrol. *Doctor.Ru*. 2021;20(6):92–96. (In Russ) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-6-92-96>.
 53. Sharma S., Chopra K., Kulkarni S.K., Agrewala J.N. Resveratrol and curcumin suppress immune response through CD28/CTLA-4 and CD80 co-stimulatory pathway. *Clin Exp Immunol*. 2007;147:155–163. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03257.x>.
 54. Svaiger U., Jeras M. Anti-inflammatory effects of Resveratrol and its potential use in therapy of immune-mediated diseases. *Int Rev Immunol*. 2012;31:202–222. <https://doi.org/10.3109/08830185.2012.665108>.
 55. Mahal H.S., Mukherjee T. Scavenging of reactive oxygen radicals by Resveratrol: Antioxidant effect. *Res Chem Intermed*. 2006;32:59–71. <https://doi.org/10.1163/156856706775012941>.
 56. Szwczuk L.M., Forti L., Stivala L.A., Penning T.M. Resveratrol is a peroxidase mediated inactivator of COX-1 but not COX-2: A mechanistic

- approach to the design of COX-1 selective agents. *J Biol Chem*. 2004;279:22727–22737. <https://doi.org/10.1074/jbc.M314302200>.
56. Evans H.M., Howe P.R., Wong R.H. Effects of resveratrol on cognitive performance, mood and cerebrovascular function in post-menopausal women: a 14-week randomised placebo-controlled intervention trial. *Nutrients*. 2017;9(1):27. <https://doi.org/10.3390/nu9010027>.
 57. Davinelli S., Scapagnini G., Marzatico F., Nobile V., Ferrara N., Corbi G. Influence of equol and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: A randomized, placebo-controlled study. *Maturitas*. 2017;96:77–83. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.016>.
 58. Киселев В.И., Друх В.М., Кузнецов И.Н., Муйжнек Е.Л., Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Пчелинцева О.И. Консервативная терапия CIN I-II вагинальными суппозиториями цервикон-дим (промежуточные результаты клинического исследования). *Медицинский совет*. 2014;(17):140–143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-17-140-143>.
 - Kiselyov V.I., Drukh V.M., Kuznetsov I.N., Muiyzhnek E.L., Apolikhina I.A., Gorbunova E.A., Pchelintseva O.I. Conservative therapy with CIN I-II vaginal suppositories Cervicon-Dim (intermediate results of a clinical study). *Meditsinskiy Sovet*. 2014;(17):140–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-17-140-143>.
 59. 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. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-25-31>.
 - Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Gorrington H.I., Magay A.S., Gorbulina A.A. Experience of clinical use of diindolylmethane in the treatment of HPV-associated low-grade cervical lesions. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(3):25–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-25-31>.
 60. Cantley L.C., Neel B.G. New insights into tumor suppression: PTEN suppresses tumor formation by restraining the phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(8):4240–4245. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.8.4240>.
 61. Chen D.Z., Qi M., Auburn K.J., Carter T.H. Indole-3-carbinol and diindolylmethane induce apoptosis of human cervical cancer cells and in murine HPV16-transgenic preneoplastic cervical epithelium. *J Nutr*. 2001;131(12):3294–302. <https://doi.org/10.1093/jn/131.12.3294>.
 62. Cheung T.H., Lo K.W., Yim S.F., Chan L.K., Heung M.S., Chan C.S. et al. Epigenetic and genetic alternation of PTEN in cervical neoplasm. *Gynecol Oncol*. 2004;93(3):621–627. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.03.013>.
 63. Banerjee S., Kong D., Wang Z., Bao B., Hillman G.G., Sarkar F.H. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic. *Mutat Res*. 2011;728(1–2):47–66. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2011.06.001>.
 64. 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. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0698>.
 65. Del Priore G., Gudipudi D.K., Montemmarano N., Restivo A.M., Malanowska-Stega J., Arslan A.A. Oral diindolylmethane (DIM): pilot evaluation of a nonsurgical treatment for cervical dysplasia. *Gynecol Oncol*. 2010;116(3):464–467. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.10.060>.
 66. Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Аполихина И.А., Мальцева Л.И., Сутурин Л.В. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолилметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN 1–2). *Акушерство и гинекология*. 2018;(9):91–98. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.9.91-98>.
 - Sukhikh G.T., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Apolikhina I.A., Maltseva L.I., Sutyurina 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 (Russian Federation)*. 2018;(9):91–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.9.91-98>.
 67. Banerjee S., Kong D., Wang Z., Bao B., Hillman G.G., Sarkar F.H. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic. *Mutat Res*. 2011;728(1–2):47–66. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2011.06.001>.
 68. Weng J.R., Tsai C.H., Kulp S.K., Chen C.S. Indole-3-carbinol as a chemopreventive and anti-cancer agent. *Cancer Lett*. 2008;262(2):153–163. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.01.033>.
 69. 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):122–128. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.122-128>.
 - Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Gorrington C.I. Experience of using the immunomodulator in the therapy of papillomavirus infection of genitalia in women. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(3):122–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.122-128>.
 70. Wu T.Y., Khor T.O., Su Z.Y., Saw C.L., Shu L., Cheung K.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. <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9493-3-22>.
 71. Semov A., Iourtchenko L., Liu L., Xu Y., Su X., Muiyzhnek E. et al. Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;424(1):45–51. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.06.062>.
 72. Кузнецов И.Н., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Друх В.М., Муйжнек Е.Л., Пчелинцева О.И. и др. Доклиническое исследование влияния новой фармацевтической композиции на основе 3,3'-дииндолилметана на репродуктивную функцию и иммунную систему. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2013;13(3):1–8. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20778244>.
 - Kuznetsov I.N., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Drukh V.M., Muiyzhnek E.L., Pchelintseva O.I. et al. Preclinical study of effects of a novel 3,3'-diindolylmethane based pharmaceutical composition on reproductive function and immune system. *Russian Scientific Center of Roentgenoradiology*. 2013;13(3):1–8. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20778244>.
 73. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. Физиохимические методы лечения вирус-ассоциированной патологии шейки матки. *Сибирский онкологический журнал*. 2011;(3):11–15. Режим доступа: https://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/soj_2011_3_11-15.pdf.
 - Churuksayeva O.N., Kolomiets L.A. Physiosurgical treatment methods for virus-associated cervical lesions. *Siberian Journal of Oncology*. 2011;(3):11–15. (In Russ.) Available at: https://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/soj_2011_3_11-15.pdf.
 74. Киселев В.И., Друх В.М., Кузнецов И.Н. Способ лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки. Свидетельство Роспатента о государственной регистрации базы данных №RU2552332C1. 2014. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2552332C1/ru>.
 - Kiselev V.I., Drukh V.M., Kuznetsov I.N. Method of treating of planocellular intraepithelial lesions of cervix of uterus. Rospatent Certificate of State Registration of a Database No. RU2552332C1. 2014. (In Russ.) Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2552332C1/ru>.
 75. Mohanty K.C., Scott C.S. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex (Imunovir): preliminary study. *Genitourin Med*. 1986;62(5):352–355. <https://doi.org/10.1136/sti.62.5.352>.
 76. Berth-Jones J., Hutchinson P.E. Modern treatment of warts: cure rates at 3 and 6 months. *Br J Dermatol*. 1992;127(3):262–265. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb00125.x>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Гусаков К.И., Назарова Н.М.
 Написание текста – Гусаков К.И., Назарова Н.М., Абакарова П.Р., Тарарыкова А.А., Иванов И.А.
 Обзор литературы – Гусаков К.И., Тарарыкова А.А., Иванов И.А.
 Перевод на английский язык – Гусаков К.И., Абакарова П.Р.
 Редактирование – Гусаков К.И., Назарова Н.М., Иванов И.А.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Гусаков К.И., Назарова Н.М., Абакарова П.Р., Тарарыкова А.А., Иванов И.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Kirill I. Gusakov, Niso M. Nazarov
 Text development – Kirill I. Gusakov, Niso M. Nazarov, Patimat R. Abakarova, Anastasia A. Tararykova, Ilya A. Ivanov
 Literature review – Kirill I. Gusakov, Anastasia A. Tararykova, Ilya A. Ivanov
 Translation into English – Kirill I. Gusakov, Patimat R. Abakarova
 Editing – Kirill I. Gusakov, Niso M. Nazarov, Ilya A. Ivanov
 Approval of the final version of the article – Kirill I. Gusakov, Niso M. Nazarov, Patimat R. Abakarova, Anastasia A. Tararykova, Ilya A. Ivanov

Информация об авторах:

Гусаков Кирилл Ильич, к.м.н., научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; kigusakov@gmail.com

Назарова Нисо Мирзоевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; grab2@yandex.ru

Абакарова Патимат Рапиевна, к.м.н., научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; p_abakarova@oparina4.ru

Тарарыкова Анастасия Алексеевна, к.м.н., врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения №1 отдела общей онкологии Научно-исследовательского института клинической онкологии имени акад. Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; anastasiatararykova@gmail.com

Иванов Илья Андреевич, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; doctor.i.ivanov@yandex.ru

Information about the authors:

Kirill I. Gusakov, Cand. Sci. (Med.), Research Associate of the Research Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; kigusakov@gmail.com

Niso M. Nazarova, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate of the Research Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; grab2@yandex.ru

Patimat R. Abakarova, Cand. Sci. (Med.), Research Associate of the Research Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; p_abakarova@oparina4.ru

Anastasia A. Tararykova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 1 of the General Oncology Department of the Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; anastasiatararykova@gmail.com

Ilya A. Ivanov, Cand. Sci. (Med.), Research Associate of the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; doctor.i.ivanov@yandex.ru