

Доказательная медицина: индол-3-карбинол и ресвератрол при состояниях, ассоциированных с вирусом папилломы человека

Е.В. Енькова, <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>, enkova@bk.ru

О.В. Хоперская, <https://orcid.org/0000-0003-4199-8156>, khoperskaya88@bk.ru

С.В. Шамарин, <https://orcid.org/0000-0002-9259-180X>, shamarin-med@yandex.ru

В.В. Енькова, <https://orcid.org/0000-0002-3383-5755>, enkova_lera@mail.ru

А.В. Асеев, <https://orcid.org/0009-0008-4033-516X>, al-aseev@mail.ru

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Резюме

Из всех видов рака женской репродуктивной системы рак шейки матки имеет наибольшее социальное значение ввиду того, что поражает молодых пациенток, часто даже еще не выполнивших репродуктивную функцию, и является третьей по значимости причиной смерти от рака. Учитывая отсутствие этиотропной терапии вируса папилломы человека и ассоциированных с вирусом заболеваний, высокоэффективных методов медикаментозной терапевтической поддержки и золотого стандарта лечения, кроме деструктивных и эксцизионных методов, представляется целесообразным рассмотреть применение нутриентов, обладающих антиканцерогенным действием при лечении цервикальных интраэпителиальных неоплазий легкой степени как в дополнение к выжидательной тактике, так и при применении аблативных методов лечения, а также их адъювантное назначение при облигатном предраке. На основании отечественных и зарубежных литературных источников из электронных баз PubMed, CyberLeninka, Elibrary в обзоре представлены данные о применении транс-ресвератрола и индол-3-карбинола при ассоциированных с вирусом папилломы человека заболеваниях. Комбинация из двух взаимно дополняющих антиканцерогенных антиоксидантов – индол-3-карбинола, обладающего преимущественно антипролиферативным действием, и транс-ресвератрола, восстанавливающего клеточные механизмы апоптоза, – комплексно воздействует на патогенетические механизмы вирус-индуцированного патологического процесса: доказанно снижает экспрессию онкогенов E6 и E7, повышает экспрессию белков – супрессоров опухолей p53, pRb, PTEN и снижает – маркеров пролиферации PCNA и Ki-67. Комбинация 200 мг индол-3-карбинола и 60 мг транс-ресвератрола для профилактики персистенции папилломавирусной инфекции и лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий обладает впечатляющим потенциалом, однако необходимы дальнейшие исследования для подбора наиболее эффективных схем применения.

Ключевые слова: индол-3-карбинол, ресвератрол, транс-ресвератрол, рак шейки матки, папилломавирусная инфекция, цервикальные неоплазии, CIN

Для цитирования: Енькова ЕВ, Хоперская ОВ, Шамарин СВ, Енькова ВВ, Асеев АВ. Доказательная медицина: индол-3-карбинол и ресвератрол при состояниях, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Медицинский совет*. 2024;18(17):74–81. <https://doi.org/10.21518/ms2024-398>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evidence-based medicine: Indole-3-carbinol and resveratrol in human papillomavirus-associated conditions

Elena V. Enkova, <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>, enkova@bk.ru

Olga V. Khoperskaya, <https://orcid.org/0000-0003-4199-8156>, khoperskaya88@bk.ru

Stanislav V. Shamarin, <https://orcid.org/0000-0002-9259-180X>, shamarin-med@yandex.ru

Valeria V. Enkova, <https://orcid.org/0000-0002-3383-5755>, enkova_lera@mail.ru

Alexander V. Aseev, <https://orcid.org/0009-0008-4033-516X>, al-aseev@mail.ru

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Abstract

Of all types of cancer in the female reproductive system, cervical cancer has the greatest social significance due to its impact on young patients, often even those who have not yet completed their reproductive function, and it is the third leading cause of cancer-related death. Considering the lack of etiological therapy for human papillomavirus and associated diseases, the high demand for effective methods of medical therapeutic support, and the absence of a gold standard treatment apart from destructive and excisional methods, it seems reasonable to consider the use of nutrients with anticancer effects in the treatment of low-grade cervical intraepithelial neoplasia both as an addition to the watchful waiting strategy

and in the use of ablative treatment methods, as well as their adjuvant appointment in the case of obligatory precancer. Based on domestic and foreign literature sources from electronic databases such as PubMed, CyberLeninka, and Elibrary, this review presents data on the use of trans-resveratrol and indole-3-carbinol in HPV-associated diseases. The combination of two mutually complementary anticancer antioxidants – indole-3-carbinol, which primarily has antiproliferative effects, and trans-resveratrol, which restores cellular apoptosis mechanisms, comprehensively affects the pathogenetic mechanisms of the virus-induced pathological process: it has been proven to reduce the expression of oncogenes E6 and E7, increase the expression of tumor suppressor proteins – p53, pRb, PTEN, and decrease markers of proliferation PCNA and Ki-67. The combination of 200 mg of indole-3-carbinol and 60 mg of trans-resveratrol for the prevention of persistent papillomavirus infection and the treatment of cervical intraepithelial neoplasia has impressive potential; however, further research is needed to determine the most effective application schemes.

Keywords: indole-3-carbinol, resveratrol, trans-resveratrol, cervical cancer, papillomavirus infection, cervical neoplasia, CIN

For citation: Enkova EV, Khoperskaya OV, Shamarin SV, Enkova VV, Aseev AV. Evidence-based medicine: Indole-3-carbinol and resveratrol in human papillomavirus-associated conditions. *Meditinskii Sovet*. 2024;18(17):74–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-398>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным Росстата, численность населения Российской Федерации в 2023 г. уменьшилась на 244 000 граждан, составив 146,2 млн чел. При сохраняющихся трендах и возможной реализации пессимистичных прогнозов к 2046 г. она может снизиться до 130 млн чел¹. Одной из основных причин данной демографической ситуации является низкая рождаемость. В настоящее время в абсолютных числах рождаемость составляет немногим более 1,2 млн в год, хотя в 2014–2015 гг. приближалась к 2 млн. Основная причина – последствия «русского креста» 1990-х гг. – резкого спада рождаемости в непростое для страны время. Но не только социальными, экономическими и историческими проблемами обусловлена текущая демографическая яма. Важно учитывать влияние актуальных проблем в здравоохранении. Онкозаболеваемость является одной из главных проблем современного общества и одной из ведущих причин смертности в мире. В частности, по данным журнала *Global Burden Disease*, за последние 30 лет уровень смертности от рака увеличился вдвое по сравнению с данными на 1990 г. [1].

Из всех видов рака женской репродуктивной системы рак шейки матки имеет наибольшее социальное значение ввиду того, что поражает молодых пациенток, часто даже еще не выполнивших репродуктивную функцию, и является 3-й по значимости причиной смерти от рака [2]. Смертность от рака шейки матки в 2022 г., по данным *Globocan*, составила 4 на 100 000 женщин репродуктивного возраста. По данным *Global Cancer Observatory*, среди европейских стран Россия является лидером по числу вновь выявленных случаев заболевания в возрастной категории до 29 (4,4 на 100 000 населения) и 34 лет (7 на 100 000 населения), в то время как средние мировые показатели составляют соответственно всего 1 и 2 случая на 100 000 населения. В 2022 г. заболеваемость раком шейки матки в Российской Федерации составила 126,87 на 100 000 населения [3].

Распространенность вируса папилломы человека (ВПЧ) – доказанной и основной причины рака шейки матки и ассоциированных с ним предраковых заболеваний среди сексуально активной молодежи – крайне высока, что является следствием отсутствия вакцинации и рискованного полового поведения [4, 5]. Невзирая на то что цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1-й степени (CIN I) не является облигатным предраком и его регресс происходит в 30–60% случаев, персистирующая папилломавирусная инфекция приводит к прогрессии до CIN III в 10–30% случаев, а переходу в инвазивный рак – в 1,5% [6]. Предраковые состояния сопряжены с хирургическим лечением, приводящим к укорочению цервикального канала, а следовательно, к повышению частоты преждевременных родов, что усугубляет и без того неблагоприятно складывающуюся демографическую обстановку [7–12].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, лечение CIN – исключительно хирургическое. Однако эксцизия выполняется вслепую, и, несмотря на прописанную рекомендациями глубину иссечения цервикальных тканей в зависимости от типа зоны трансформации, проблема резидуальных поражений остается актуальной. Даже при отсутствии положительного края резекции инфицированные ВПЧ клетки, расположенные глубоко в криптах, а также в кольпоскопически неизменных клетках эпителиального покрова экзоцервикса, являются патофизиологической основой для рецидива неоплазии. Регенерация эпителия после деструкции может провоцировать переход латентной формы ВПЧ в активную [13]. Ввиду вышесказанного в клиническую практику необходимо внедрение безопасных и доступных вариантов консервативного терапевтического воздействия, способствующего элиминации ВПЧ, а также адъювантной терапии при невозможности избежать эксцизионного лечения, которое по возможности необходимо проводить щадяще² [14–17].

¹ Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13282>.

² Проект в номинации «Оргздрав 2023. Лидеры отрасли» Стратегические решения по охране здоровья населения. Профилактика рака шейки матки в возрасте до 30 лет. Режим доступа: <https://congress.orgzdrav.com/cases/38>.

Поскольку в настоящий момент нет вирулицидных препаратов, непосредственно влияющих на ВПЧ (за исключением превентивной вакцинации), необходимо всесторонне рассматривать новые методы терапии, позволяющие улучшить исходы среди пациенток, инфицированных ВПЧ. Из имеющихся вариантов терапевтического воздействия большие надежды были возложены на иммуномодуляторы, подтвердившие свою эффективность в исследованиях и одобренные к применению в отечественных клинических рекомендациях [18]. Однако исследования по ним обладают низким уровнем доказательности, и их применение в клинической практике может быть сопряжено с нежелательными побочными явлениями, описанными в инструкциях к препаратам. На практике применение иммуномодуляторов, к сожалению, не всегда позволяет достичь желаемого эффекта. Недостаточная эффективность иммуномодуляторов, вероятно, обусловлена способностью ВПЧ уклоняться от иммунного надзора. Вирус подавляет реакции интерферона, необходимые для клеточного иммунного ответа, вызывает снижение презентации антигена (Т-клеточный ответ), способствует устойчивости к апоптозу и иммортализирует клетку-хозяина. Отсутствие гибели или лизиса эпителиоцитов является основным фактором ускользания от иммунной системы макроорганизма [19].

Стоит учитывать, что значимую роль в приверженности пациенток к курсу терапии играет рациональный подбор лекарственной формы, кратности приема и курсовой длительности лечения, что не всегда возможно при выборе вагинальной формы суппозитория. Также после оперативного лечения предрака шейки матки невозможно своевременное назначение вагинальной формы препарата. Актуальным направлением исследований является поиск новых препаратов и нутриентов, обладающих противоопухолевой активностью [20, 21].

В наши дни фитомедицина уже получила прочную доказательную базу. Ряд биологически активных веществ, таких как индол-3-карбинол (I3C), куркумин, галловая кислота, ресвератрол (RES), эпигаллокатегин-3-галлат, берберин и кверцетин, рассматриваются как потенциальные терапевтические средства для профилактики и даже лечения рака шейки матки за счет проапоптогенного, антиангиогенного, иммуномодулирующего, противовоспалительного эффекта [22–31]. В качестве биологически активных добавок на отечественном рынке представлены комбинации природных субстанций, в которых компоненты усиливают действие друг друга. В частности, в литературе имеются множественные свидетельства эффективности в превенции и антиканцерогенном действии в отношении рака шейки матки I3C и RES, а также препаратов, содержащих оба эти компонента.

ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛ

I3C – это биологически активное соединение, природный антиоксидант, впервые выделенный из растений семейства крестоцветных (брокколи, кочанная и цветная капуста). Его открытие связано с исследованиями,

направленными на изучение антиканцерогенных свойств растительных соединений, когда было замечено, что у людей, потребляющих большое количество этих овощей, реже встречались некоторые виды рака [32]. Впервые I3C был выделен в 1960-е гг. Он находится в различных крестоцветных овощах, которые содержат глюкозинолаты – предшественники I3C. Наиболее богатыми источниками являются брокколи, брюссельская, белокочанная, краснокочанная, цветная капуста, кале, кресс-салат, репа.

I3C находит применение в лечении гинекологических заболеваний, связанных с нарушением метаболизма эстрогенов, в частности, эффективен при диффузной фиброзно-кистозной мастопатии [33]. В работе Н. Hu et al. было показано защитное действие I3C в отношении овариального резерва за счет антиоксидантной активности, а также ингибирования активации примордиальных фолликулов [34]. В период пандемии SARS-CoV-2 были раскрыты антивирусные свойства I3C [35, 36]. В статье, опубликованной в журнале «Медицинский совет», было освещено успешное совместное использование I3C в сочетании с RES для профилактики заболеваний, ассоциированных с ВПЧ [37]. Но наиболее доказан потенциал I3C в лечении и профилактике рака. В исследовании, опубликованном на сайте NCBI, показано, что I3C и его производное 3,3'-дииндолилметан обладают способностью останавливать пролиферацию в раковых клетках молочной железы и простаты [38]. В работе, проведенной на базе ведущих онкологических центров страны, рассматривалась противоопухолевая активность I3C в отношении клеток рака молочной железы *in vitro*. Было показано, что I3C ингибирует пролиферацию и миграцию раковых клеток, при этом никак не влияя на культуру здоровых клеток молочной железы, что делает его перспективным и безопасным агентом для противораковой терапии [39].

Описана эффективность I3C против аногенитальных кондилом, а также при лечении цервикальных неоплазий низкой степени [37, 40]. Проапоптогенный и антиангиогенные эффекты доказаны при местном использовании 3,3'-дииндолилметана в течение 3 мес. для лечения цервикальных неоплазий 1-й и 2-й степени: в исследовании И.И. Куценко и др. регресс гистологической картины CIN I был доказан у 98,3% пациенток, ПЦР-негативация (методом полимеразной цепной реакции) ВПЧ – у 91,5% исходно инфицированных пациенток [40]. В августе 2000 г. группой исследователей из США в журнале *Gynecologic Oncology* были опубликованы результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования, целью которого было оценить эффективность I3C в сравнении с плацебо в лечении предрака шейки матки. Так, 27 ВПЧ-позитивных участниц исследования с гистологически подтвержденным по результатам биопсии CIN II–III были случайным образом распределены на три группы: в первой группе ($n = 8$) пациенткам назначали I3C в дозе 200 мг *per os* в течение 12 нед., во второй ($n = 9$) – 400 мг, в третьей ($n = 10$) – плацебо. По истечении 12 нед. проводили оценку ВПЧ-статуса и контрольную биопсию. Результаты исследования показали, что группа, получавшая I3C в любой

суточной дозе, демонстрировала статистически значимое излечение от CIN по сравнению с группой, принимавшей плацебо: ни у одного пациента в группе плацебо не наблюдалась полная регрессия CIN. У 47% пациентов в группах I3C наблюдалась полная регрессия на основании данных 12-недельной биопсии. В работе был отмечен еще один механизм действия I3C – дозозависимая модуляция иммунного ответа за счет изменения соотношения метаболитов эстрогенов α -гидроксиэстрогена 2 и 16: I3C повышает уровень α -гидроксиэстрогена 2 [41].

В исследовании Д.Ю. Кругловой и др. 65 пациенткам с субклиническими формами папилломавирусной инфекции и CIN дополнительно к хирургическим методам лечения CIN назначали рекомбинантный интерферон- α 2 и препарат иммуноглобулина в свечах в дозе 1 млн ЕД в 2 приема вагинально. Терапия пациентов основной группы была усилена приемом I3C перорально в суточной дозе 400 мг в течение 12 нед. с первого дня после проведения деструкции. По полученным данным кольпоскопии, ПЦР-исследования ВПЧ и цитологического исследования установлено достоверное повышение эффективности (85,9% против 69,1% в группе контроля) комплексного лечения папилломавирусных поражений шейки матки добавлением I3C в состав терапии [42].

Механизм антиканцерогенного действия I3C подробно раскрыт в ряде работ. Активируя экспрессию гена – супрессора опухолевого роста PTEN, I3C противостоит клеточной адгезии, возможности инвазии, способности к метастазированию. Кроме того, основной метаболит дииндолилметан повышает активность цитохрома CYP1A1 и снижает экспрессию онкопротеина ВПЧ E7, модулирует активность провоспалительных факторов, снижая транскрипционную активность субъединицы ядерного фактора каппа В (NF- κ B) [43]. Под воздействием I3C снижается выработка макрофагами провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α , интерлейкина (IL) 6, -12, -12, -23, интерферона- γ [44]. Доказано снижение экспрессии ряда провоспалительных генов [45, 46]. Группой ученых из Египта экспериментально было показано снижение экспрессии генов, стимулирующих клеточный цикл, таких как CDK4/6 и P27 [47]. I3C значительно ингибирует активность теломеразы в раковых клетках, снижает секрецию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), оксида азота (NO), IL-6 и матриксных металлопротеиназ, проявляя антиангиогенную активность [48]. В то же время в клеточной линии раковых клеток I3C повышал уровни активных форм кислорода и экспрессию проапоптотических белков (Bax и Bim), снижая активность антиапоптотических (Bcl-2 и Bcl-xL) [49].

Механизм противодействия ВПЧ подробнейшим образом изложен в работе исследователей из США и Мексики. Известно, что онкотрансформирующий потенциал ВПЧ обусловлен синтезом клеткой-хозяином продуктов вирусных генов E6 и E7 [50]. Вирусный онкопротеин E6 связывается с транскрипционным фактором p53, что приводит к его деградации, а следовательно, неконтролируемой пролиферации клеток [51]. E7, взаимодействуя с белком – регулятором клеточного цикла pRb, инактивирует

его, останавливая клеточный цикл при переходе от G1-к S-фазе и заставляя клетку бесконтрольно делиться [6]. Клетка-хозяин может убиквитинировать E6 и E7 посредством фермента, конъюгирующего убиквитин UBE2L3, экспрессия которого зависит от активности AhR (Aryl hydrocarbon Receptor – рецептор ароматических углеводородов) – лиганд-зависимого белка-рецептора, связанного с пролиферацией и дифференцировкой клеток, регуляцией генов, ответственных за иммунитет и циркадные ритмы, развитие опухоли и метастазирование. Белок UBE2L3 способствует убиквитинированию и деградации p53, связывая ВПЧ E6 и E6-ассоциированный связывающий белок (E6AP). При высоком уровне UBE2L3 p53 не убиквитинируется, поскольку комплекс ВПЧ E6 + E6AP + p53 не образуется. I3C является гетероциклическим соединением и за счет способности выступать донором и акцептором водородных связей является естественным лигандом для AhR, его агонистом [52]. Он способствует активации AhR и уменьшению пролиферации клеток посредством индукции матричной РНК UBE2L3, что ведет к убиквитинированию ВПЧ E7 и его разрушению, вызывая снижение пролиферативной активности и ограничение жизнеспособности инфицированных ВПЧ клеток [53].

Группой ученых из Мексики были опубликованы результаты исследования, посвященного изучению эффекта I3C на жизнеспособность и инвазивные свойства раковых клеток в условиях *in vitro* [54]. I3C был добавлен в различных концентрациях к культурам раковых клеток шейки матки, молочной железы и гепатомы, оценивалось влияние на жизнеспособность клеток, миграцию, инвазивные свойства, а также целостность митохондрий в клеточных линиях. Все протестированные клеточные линии показали дозозависимое снижение канцерогенных свойств и изменение мембранного потенциала митохондрий после обработки I3C.

Исследование, проведенное S. Pani et al., посвящено оценке параметров эффекта Варбурга в клетках HeLa после воздействия природных фитохимикатов: оценивались уровни глюкозы, лактата и пировиноградной кислоты, а также влияние куркумина, кверцетина, I3C и RES на клеточную выживаемость и миграцию клеток. Калориметрическая оценка показала, что все соединения снижают уровень лактата и пировиноградной кислоты в клетках HeLa. Также фитоконпоненты обладают цитотоксической активностью, способствуя снижению жизнеспособности и способности к миграции клеток рака шейки матки [55].

РЕСВЕРАТРОЛ

Еще одним значимым биологически активным соединением, обладающим значимой доказательной базой в отношении противоопухолевой активности, является RES (3,5,4'-тригидрокси-транс-стильбен) – природный полифенол, фитоэстроген из класса фитоалексинов, производное стильбенов. Он привлек к себе значительное внимание в последнее десятилетие благодаря широкому спектру терапевтических свойств с высоким профилем безопасности [56]. RES является активатором сиртуинов

SIRT1 и SIRT3, оказывает опосредованное воздействие на белки семейства FOXO, контролирующие экспрессию генов, ответственных за пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и реакцию на внешние стрессы, активно изучаемые в контексте антиэйджинга.

Антиканцерогенное действие RES показано во множестве исследований *in vitro* и *in vivo* против рака шейки матки, кожи, молочной железы, предстательной железы, толстой кишки, печени, яичников, легких, назофарингеального рака [57–61]. В исследованиях с использованием клеточных линий рака шейки матки при воздействии RES сообщалось о снижении пролиферации, остановке клеточного цикла, активации апоптоза и аутофагии. Приведены доказательства снижения уровней онкобелков E6 и E7, а также усиления активности p53 и ферментов, инициирующих апоптоз. Именно индукция апоптоза является основным механизмом, благодаря которому RES используют в качестве одного из способов терапии и профилактики рака шейки матки [62–65]. Данные научных исследований показывают, что RES способен воздействовать на определенные сигнальные молекулы (EGFR, VEGFR, PKC, JNK, ERK, NF-κB и STAT3), участвующие в пролиферации и выживании клеток рака шейки матки, и ингибировать их [29, 66]. Помимо индукции апоптоза, RES препятствует инвазии, подавляя способность клеток рака шейки матки к миграции, специфически воздействуя на митоген-активируемую белковую киназу-3 и снижая уровень металлопротеиназ [66–71].

В исследовании, проведенном китайскими учеными X. Nao et al., было изучено воздействие комплекса RES с гидроксипропил-β-циклодекстрином на антиопухолевую активность в мышиной модели рака шейки матки. Результаты продемонстрировали снижение экспрессии онкогенов E6 и E7 и восстановление экспрессии и синтеза P53 и Rb1 [62]. В работе, совместно проведенной группой ученых из Индии и США, была показана способность RES подавлять вирусный онкоген E6 и VEGF, а также активность ядерного антигена пролиферирующих клеток PCNA [72]. В исследовании H. Xiong et al. также доложено о снижении экспрессии маркеров пролиферации PCNA и Ki-67 [61].

Также *in vitro* китайскими учеными было показано, что RES усиливает противораковое действие цисплатина на клетки SiHa, активируя соответствующий антиоксидантный путь SIRT3. Являясь потенциальным синергетическим агентом, RES может быть полезным при лечении рака шейки матки [73]. Одновременное применение обоих растительных экстрактов описано после хирургической деструкции клинических проявлений ВПЧ низкого онкогенного риска – аногенитальных кондилом в качестве противорецидивной терапии. Нутриенты объединены в биологически активную добавку Имастон (АО «Аквион», Россия), содержащую 200 мг I3C и 60 мг транс-ресвератрола в одной капсуле [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно резюмировать следующие эффекты I3C и транс-ресвератрола, важные в терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. По данным

вышеприведенных исследований с высоким уровнем доказательности, I3C обладает действием:

- антипролиферативным, активируя экспрессию гена – супрессора опухолевого роста PTEN, ингибируя активность теломеразы в раковых клетках и повышая уровень белка UBE2L3;
- противовоспалительным, снижая выработку макрофагами провоспалительных цитокинов и препятствуя образованию 16α-гидроксистерона;
- антиангиогенным за счет снижения секреции VEGF, NO, IL-6 и матриксных металлопротеиназ;
- проапоптогенным, повышая экспрессию проапоптотических белков и снижая активность антиапоптотических.

Эффективность терапевтического потенциала I3C доказана в борьбе со всем разнообразием клинических проявлений ВПЧ, начиная от аногенитальных кондилом, заканчивая дисплазией тяжелой степени, а также в элиминации вируса из макроорганизма.

RES подавляет патологическую пролиферацию, ингибируя сигнальные пути факторов роста, снижая уровни экспрессии E6-, E7-онкобелков, обладает проапоптогенной активностью, повышая экспрессию p53 и ингибируя белки, подавляющие апоптоз. Он также стимулирует аутофагию и снижает уровень металлопротеиназ, снижая риск метастазирования.

Учитывая приведенные данные, представляется целесообразным применение данного сочетания нутриентов в составе комплекса мероприятий, направленных на профилактику персистирующей инфекции и лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий легкой степени (как в дополнение к выжидательной тактике в течение 18–24 мес., так и при применении аблативных методов лечения), а также их адъювантное назначение при облигатном предраке с целью предупреждения рецидивов заболевания.

Имастон, содержащий 200 мг I3C и 60 мг транс-ресвератрола, комплаентен при длительном применении (в течение 3–6 мес.) за счет пероральной формы, что минимизирует отказ пациенток от терапии, встречающийся при рекомендации длительного применения вагинальных форм, а также не приводит к дисбиотическим состояниям вагинального микробиома. Компоненты препарата продемонстрировали способность подавлять пролиферацию клеток, инфицированных ВПЧ, а также нормализовывать подавленный апоптоз, что приводит к снижению риска персистенции ВПЧ и прогрессии цервикальной неоплазии в рак шейки матки. Таким образом, Имастон положительно влияет на клеточный цикл и обладает потенциалом профилактического и лечебного средства при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях, значимо расширяя возможности акушера-гинеколога и повышая терапевтическую эффективность вторичной профилактики цервикального рака. Однако необходимы дальнейшие исследования для подбора наиболее эффективных схем применения.



Поступила / Received 17.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.07.2024
Принята в печать / Accepted 18.07.2024

Список литературы / References

- Murray CJL. The Global Burden of Disease Study at 30 years. *Nat Med*. 2022;28(10):2019–2026. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01990-1>.
- Shafabakhsh R, Reiter RJ, Aschner M, Mirzaei H, Asemi Z. Resveratrol and Cervical Cancer: A New Therapeutic Option. *Mini Rev Med Chem*. 2023;23(2):159–169. <https://doi.org/10.2174/138955752266620128155525>.
- Шахзадова АО, Старинский ВВ, Лисичникова ИВ. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(5):5–13. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>.
- Shakhzadova AO, Starinsky VV, Lisichnikova IV. Cancer care to the population of Russia in 2022. *Siberian Journal of Oncology*. 2023;22(5):5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>.
- Енькова ЕВ, Хоперская ОВ, Енькова ВВ, Карпова ДВ. Распространенность ВПЧ в популяции женщин города Воронежа. *Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции*. 2022;(4):42–45. https://doi.org/10.46393/27826392_2022_4_42.
- Enkova EV, Khoperskaya OV, Enkova VV, Karpova DV. The prevalence of HPV in the population of women of Voronezh. *Issues of Practical Colposcopy & Genital Infections*. 2022;(4):42–45. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/27826392_2022_4_42.
- Енькова ЕВ, Киселева ЕВ, Хоперская ОВ, Шамарин СВ, Духанина ЕС, Сенцова ЕЯ. Вакцинация против вируса папилломы человека – основополагающий фактор профилактики рака шейки матки (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021;7(2):181–194. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-9>.
- Enkova EV, Kiseleva EV, Khoperskaya OV, Shamarin SV, Dukhanina ES, Sentsova EYa. Vaccination against human papillomavirus is a fundamental factor in the prevention of cervical cancer (review). *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(2):181–194. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-9>.
- Хоперская ОВ, Енькова ЕВ, Киселева ЕВ, Шамарин СВ, Сенцова ЕЯ. Диагностические маркеры персистенции вируса папилломы человека и прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):242–248. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-242-248>.
- Khoperskaya OV, Enkova EV, Kiseleva EV, Shamarin SV, Sentsova EYa. Diagnostic markers of human papillomavirus persistence and progression of cervical intraepithelial neoplasia. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(21-1):242–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-242-248>.
- Athanasiou A, Veroniki AA, Efthimiou O, Kalliala I, Naci H, Bowden S et al. Comparative effectiveness and risk of preterm birth of local treatments for cervical intraepithelial neoplasia and stage IA1 cervical cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1097–1108. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00334-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00334-5).
- Hashimoto S, Kinjo T, Tanaka SE, Arai W, Shimada M, Ashikawa K et al. Vaginal Microbiota and Pregnancy Outcomes of Patients with Conization Histories. *J Womens Health*. 2023;32(3):375–384. <https://doi.org/10.1089/jwh.2022.0440>.
- Lieb JA, Mondal A, Lieb L, Fehm TN, Hampl M. Pregnancy outcome and risk of recurrence after tissue-preserving loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Arch Gynecol Obstet*. 2023;307(4):1137–1143. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06760-5>.
- Zhuang H, Hong S, Zheng L, Zhang L, Zhuang X, Wei H, Yang Y. Effects of cervical conisation on pregnancy outcome: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(1):74–81. <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1463206>.
- Monti M, D'Aniello D, Scopelliti A, Tibaldi V, Santangelo G, Colagiovanni V et al. Relationship between cervical excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia and obstetrical outcome. *Minerva Obstet Gynecol*. 2021;73(2):233–246. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.20.04678-X>.
- Pandraklakis A, Thomakos N, Prodromidou A, Oikonomou MD, Papanikolaou IG, Vlachos DG et al. The Conundrum of Prematurity and Pregnancy Outcomes after Fertility Sparing Treatment Modalities for Early Stage Cervical Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Folia Med*. 2020;62(3):453–461. <https://doi.org/10.3897/folmed.62.e48736>.
- Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP, Strickler HD, Coursaget P, Tan T et al. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(6):347–356. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70108-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70108-2).
- Хоперская ОВ, Енькова ЕВ, Енькова ВВ, Хатунцев АВ, Карпова ДВ, Обернихин ИИ, Селютин АА. Профилактика рака шейки матки у молодых женщин. В: XXXVI Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». Москва, 6–9 июня 2023 г. М.: МЕДИ Ивент; 2023. С. 11–12. Режим доступа: https://mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/nt2023-abstracts.pdf.
- Хоперская ОВ. Скрининг рака шейки матки: акцент на предиктивности. В: Тезисы IV общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Отцовские чтения». Санкт-Петербург, 10–11 ноября 2022 г. М.: StatusPraesens; 2022. С. 51–52. Режим доступа: <https://elibrary.ru/viveyz>.
- Хоперская ОВ. Оптимизация цервикального скрининга. В: Тезисы III общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов «Отцовские чтения». Санкт-Петербург, 12–13 ноября 2021 г. М.: StatusPraesens; 2022. С. 76–77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/pkllmu>.
- Хоперская ОВ, Киселева ЕВ, Енькова ЕВ, Туровский ЯА. Управление развитием системы органосберегающего подхода в лечении предрака шейки матки. В: Труды Четырнадцатой международной конференции. Москва, 27–28 сентября 2021 г. М.: 2021. С. 1768–1771. <http://doi.org/10.25728/3253.2021.88.40.001>.
- Адамян ЛВ, Аполихина ИА, Артымук НВ, Ашрафян ЛА, Баранов ИИ, Байрамова ГР и др. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки: клинические рекомендации. М.: 2020. 54 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/597_1.
- Grabowska AK, Riemer AB. The invisible enemy – how human papillomaviruses avoid recognition and clearance by the host immune system. *Open Virol J*. 2012;6:249–256. <https://doi.org/10.2174/1874357901206010249>.
- Reyes-Hernández OD, Figueroa-González G, Quintas-Granados LI, Gutiérrez-Ruiz SC, Hernández-Parra H, Romero-Montero A et al. 3,3'-Diindolylmethane and indole-3-carbinol: potential therapeutic molecules for cancer chemoprevention and treatment via regulating cellular signaling pathways. *Cancer Cell Int*. 2023;23(1):180. <https://doi.org/10.1186/s12935-023-03031-4>.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>.
- Shen J, Li J, Yu P, Du G. Research Status and Hotspots of Anticancer Natural Products Based on the Patent Literature and Scientific Articles. *Front Pharmacol*. 2022;13:903239. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.903239>.
- Gahtori R, Tripathi AH, Kumari A, Negi N, Paliwal A, Tripathi P et al. Anticancer plant-derivatives: deciphering their oncopreventive and therapeutic potential in molecular terms. *Futur J Pharm Sci*. 2023;9(1):14. <https://doi.org/10.1186/s43094-023-00465-5>.
- Dehelean CA, Marcovici I, Soica C, Mioc M, Coricovac D, Iurciuc S et al. Plant-Derived Anticancer Compounds as New Perspectives in Drug Discovery and Alternative Therapy. *Molecules*. 2021;26(4):1109. <https://doi.org/10.3390/molecules26041109>.
- Ge J, Ge X, Li H. Resveratrol inhibits Treg/Th17 mediated tumor immune escape in mice with cervical cancer. *Panminerva Med*. 2020. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.20.03900-2>.
- Einbond LS, Zhou J, Wu HA, Mbazor E, Song G, Balick M et al. A novel cancer preventative botanical mixture, TriCurin, inhibits viral transcripts and the growth of W12 cervical cells harbouring extrachromosomal or integrated HPV16 DNA. *Br J Cancer*. 2021;124(5):901–913. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01170-3>.
- Vieira IRS, Tessaro L, Lima AKO, Velloso IPS, Conte-Junior CA. Recent Progress in Nanotechnology Improving the Therapeutic Potential of Polyphenols for Cancer. *Nutrients*. 2023;15(14):3136. <https://doi.org/10.3390/nut15143136>.
- Cheng J, Xiang J, Wei L, Zheng T, Wu J. Metabolomic Profiling and Assessment of Phenolic Compounds Derived from Vitis davidii Foex Cane and Stem Extracts. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14873. <https://doi.org/10.3390/ijms232314873>.
- Liu J, Nie S, Gao M, Jiang Y, Wan Y, Ma X et al. Identification of EPHX2 and RMI2 as two novel key genes in cervical squamous cell carcinoma by an integrated bioinformatic analysis. *J Cell Physiol*. 2019;234(11):21260–21273. <https://doi.org/10.1002/jcp.28731>.
- Merlin JPJ, Rupasinghe HPV, Dellaire G, Murphy K. Role of Dietary Antioxidants in p53-Mediated Cancer Chemoprevention and Tumor Suppression. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;9924328. <https://doi.org/10.1155/2021/9924328>.
- Hazafa A, Iqbal MO, Javaid U, Tareen MBK, Amna D, Ramzan A et al. Inhibitory effect of polyphenols (phenolic acids, lignans, and stilbenes) on cancer by regulating signal transduction pathways: a review. *Clin Transl Oncol*. 2022;24(3):432–445. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02709-3>.
- Орлова СВ, Никитина ЕА, Карушина ЛИ, Пигарёва ЮА, Пронина ОЕ, Яценко ЕВ, Магомедова ХА. Индол-3-карбинол как потенциальный фактор антиканцерогенной защиты: позиция диетолога. *Медицинский алфавит*. 2020;(16):15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-15-20>.
- Orlova SV, Nikitina EA, Karushina LI, Pigaryova YuA, Pronina OE, Yatsenko EV, Magomedova Kh A. Indole-3-carbinol as potential factor in anticarcinogenic protection: nutritionist's position. *Medical Alphabet*. 2020;(16):15–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-15-20>.
- Хияева ВА. Опыт применения индолкарбинола при мастопатиях. *Медицинский совет*. 2019;(13):154–158. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-154-158>.
- Khiaeva VA. Experience with indolecarbinol used to treat mastopathy. *Meditsinskiy sovet*. 2019;(13):154–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-154-158>.
- Hu H, Li F, Zhu F, Li J, Wang S, He Z et al. Indole-3-carbinol ameliorates ovarian damage in female old mice through Nrf2/HO-1 pathway activation. *Biochem Pharmacol*. 2024;223:116193. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116193>.

35. Centofanti F, Alonzi T, Latini A, Spitalieri P, Murdocca M, Chen X et al. Indole-3-carbinol in vitro antiviral activity against SARS-Cov-2 virus and in vivo toxicity. *Cell Death Discov.* 2022;8(1):491. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01280-2>.
36. Pennarossa G, Arcuri S, Pasquariello R, Gandolfi F, Maranesi M, Brevini TAL. Cruciferous vegetable-derived indole-3-carbinol prevents coronavirus cell egression mechanisms in tracheal and intestinal 3D in vitro models. *Phytochemistry.* 2023;212:113713. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2023.113713>.
37. Гусаков КИ, Назарова НМ, Абакарова ПР, Тарарыкова АА, Иванов ИА. Применение ресвератрола и индол-3-карбинола в качестве антипролиферативного метода профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний. *Медицинский совет.* 2022;(16):151–159. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-151-159>.
- Gusakov KI, Nazarova NM, Abakarova PR, Tararykova AA, Ivanov IA. Antiproliferative effects of resveratrol and indole-3-carbinol in HPV-associated diseases prevention. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;(16):151–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-151-159>.
38. Williams DE. Indoles Derived From Glucobrassicin: Cancer Chemoprevention by Indole-3-Carbinol and 3,3'-Diindolylmethane. *Front Nutr.* 2021;8:734334. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.734334>.
39. Полозников АА, Муйжнек ЕЛ, Никулин СВ, Каприн АД, Ашрафян ЛА, Рожкова НИ, Лабазанова ПГ, Киселев ВИ. Противоопухолевая активность индол-3-карбинола в клетках рака молочной железы: фенотип – генетический паттерн – обращение ДНК-метиляции. *Биотехнология.* 2020;36(2):43–55. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/hhddqgt>. Poloznikov AA, Muzyhnek EL, Nikulin SV, Kaprin AD, Ashrafyan LA, Rozhkova NI, Labazanova PG, Kiselev VI. Antitumor activity of indole-3-carbinol in breast cancer cells: phenotype, genetic pattern, DNA methylation inversion. *Biotechnologia.* 2020;36(2):43–55. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/hhddqgt>.
40. Куценко ИИ, Боровиков ИО, Горринг ХИ, Магай АС, Горбулина АА. Опыт клинического применения дииндолметана 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 II, Borovikov IO, Gorrington HI, Magay AS, Gorbulina AA. 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>.
41. Bell MC, Crowley-Nowick P, Bradlow HL, Sepkovic DW, Schmidt-Grimminger D, Howell P et al. Placebo-controlled trial of indole-3-carbinol in the treatment of CIN. *Gynecol Oncol.* 2000;78(2):123–129. <https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5847>.
42. Круглова ДЮ, Цхай ВБ, Савченко АА. Оценка эффективности использования индол-3-карбинола в комплексной терапии у женщин с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2011;11(5):63–66. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2011/5/031726-6122011514>.
- Kruglova DYU, Tskhai VB, Savchenko AA. Evaluation of the efficiency of using indole-3-carbinol in combination therapy in women with HPV-associated pathology of the cervix uteri. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2011;11(5):63–66. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2011/5/031726-6122011514>.
43. Ampofo E, Schmitt BM, Menger MD, Laschke MW. Targeting the Micro-circulation by Indole-3-carbinol and Its Main Derivate 3,3'-diindolylmethane: Effects on Angiogenesis, Thrombosis and Inflammation. *Mini Rev Med Chem.* 2018;18(11):962–968. <https://doi.org/10.2174/1389557518666180313100144>.
44. Mohammadi S, Memarian A, Sedighi S, Behnampour N, Yazdani Y. Immunoregulatory effects of indole-3-carbinol on monocyte-derived macrophages in systemic lupus erythematosus: A crucial role for aryl hydrocarbon receptor. *Autoimmunity.* 2018;51(5):199–209. <https://doi.org/10.1080/08916934.2018.1494161>.
45. Khan AS, Langmann T. Indole-3-carbinol regulates microglia homeostasis and protects the retina from degeneration. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):327. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01999-8>.
46. Peng C, Wu C, Xu X, Pan L, Lou Z, Zhao Y et al. Indole-3-carbinol ameliorates necroptosis and inflammation of intestinal epithelial cells in mice with ulcerative colitis by activating aryl hydrocarbon receptor. *Exp Cell Res.* 2021;404(2):112638. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112638>.
47. El-Daly SM, Gamal-Eldeen AM, Gouhar SA, Abo-Elfadl MT, El-Saeed G. Modulatory Effect of Indoles on the Expression of miRNAs Regulating G1/S Cell Cycle Phase in Breast Cancer Cells. *Appl Biochem Biotechnol.* 2020;192(4):1208–1223. <https://doi.org/10.1007/s12010-020-03378-8>.
48. Wang ML, Shih CK, Chang HP, Chen YH. Antiangiogenic activity of indole-3-carbinol in endothelial cells stimulated with activated macrophages. *Food Chem.* 2012;134(2):811–820. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.02.185>.
49. Lim HM, Park SH, Nam MJ. Induction of apoptosis in indole-3-carbinol-treated lung cancer H1299 cells via ROS level elevation. *Hum Exp Toxicol.* 2021;40(5):812–825. <https://doi.org/10.1177/0960327120969968>.
50. Pal A, Kundu R. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. *Front Microbiol.* 2020;10:3116. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.03116>.
51. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination-Review of Current Perspectives. *J Oncol.* 2019;3:257939. <https://doi.org/10.1155/2019/3257939>.
52. Williams DE. Indoles Derived From Glucobrassicin: Cancer Chemoprevention by Indole-3-Carbinol and 3,3'-Diindolylmethane. *Front Nutr.* 2021;8:734334. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.734334>.
53. Arellano-Gutiérrez CV, Quintas-Granados LI, Cortés H, González Del Carmen M, Leyva-Gómez G, Bustamante-Montes LP et al. Indole-3-Carbinol, a Phytochemical Aryl Hydrocarbon Receptor-Ligand, Induces the mRNA Overexpression of UBE2L3 and Cell Proliferation Arrest. *Curr Issues Mol Biol.* 2022;44(5):2054–2068. <https://doi.org/10.3390/cimb44050139>.
54. Baez-Gonzalez AS, Carrasco-Carrillo JA, Figueroa-Gonzalez G, Quintas-Granados LI, Padilla-Benavides T, Reyes-Hernandez OD. Functional effect of indole-3 carbinol in the viability and invasive properties of cultured cancer cells. *Biochem Biophys Rep.* 2023;35:101492. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101492>.
55. Pani S, Sahoo A, Patra A, Debata PR. Phytochemicals curcumin, quercetin, indole-3-carbinol, and resveratrol modulate lactate-pyruvate level along with cytotoxic activity in HeLa cervical cancer cells. *Biotechnol Appl Biochem.* 2021;68(6):1396–1402. <https://doi.org/10.1002/bab.2061>.
56. Annaji M, Poudel I, Boddu SHS, Arnold RD, Tiwari AK, Babu RJ. Resveratrol-loaded nanomedicines for cancer applications. *Cancer Rep (Hoboken).* 2021;4(3):e1353. <https://doi.org/10.1002/cnr.2.1353>.
57. Yang MF, Yao X, Chen LM, Gu JY, Yang ZH, Chen HF et al. Synthesis and biological evaluation of resveratrol derivatives with anti-breast cancer activity. *Arch Pharm.* 2020;353(7):e2000044. <https://doi.org/10.1002/ardp.202000044>.
58. PLoS ONE Editors. Expression of Concern: Resveratrol Enhances Antitumor Activity of TRAIL in Prostate Cancer Xenografts through Activation of FOXO Transcription Factor. *PLoS ONE.* 2019;14(9):e0223138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223138>.
59. Ashrafizadeh M, Rafiei H, Mohammadinejad R, Farkhondeh T, Samarghandian S. Anti-tumor activity of resveratrol against gastric cancer: a review of recent advances with an emphasis on molecular pathways. *Cancer Cell Int.* 2021;21(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01773-7>.
60. Nowicki A, Wawrzyniak D, Czajkowski M, Józkiw M, Pawlak M, Wierzchowski M et al. Enhanced biological activity of liposomal methylated resveratrol analog 3'-hydroxy-3,4,5,4'-tetramethoxystilbene (DMU-214) in 3D patient-derived ovarian cancer model. *Drug Deliv.* 2022;29(1):2459–2468. <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2103210>.
61. Xiong H, Cheng J, Jiang S, Wen J, Jian Y, Wei L et al. The antitumor effect of resveratrol on nasopharyngeal carcinoma cells. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2019;24(5):961–970. <https://doi.org/10.2741/4761>.
62. Hao X, Sun X, Zhu H, Xie L, Wang X, Jiang N et al. Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin-Complexed Resveratrol Enhanced Antitumor Activity in a Cervical Cancer Model: In Vivo Analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:573909. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.573909>.
63. Shen J, Li J, Yu P, Du G. Research Status and Hotspots of Anticancer Natural Products Based on the Patent Literature and Scientific Articles. *Front Pharmacol.* 2022;13:903239. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.903239>.
64. Liu Z, Li Y, She G, Zheng X, Shao L, Wang P et al. Resveratrol induces cervical cancer HeLa cell apoptosis through the activation and nuclear translocation promotion of FOXO3a. *Pharmazie.* 2020;75(6):250–254. <https://doi.org/10.1691/ph.2020.0386>.
65. 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>.
66. Nadile M, Retsidou MI, Giotti K, Beloukas A, Tsiani E. Resveratrol against Cervical Cancer: Evidence from In Vitro and In Vivo Studies. *Nutrients.* 2022;14(24):5273. <https://doi.org/10.3390/nu14245273>.
67. Rauf A, Imran M, Butt MS, Nadeem M, Peters DG, Mubarak MS. Resveratrol as an anti-cancer agent: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;58(9):1428–1447. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1263597>.
68. Wang P, Wu Q, Peng Q, Kang Z, Xiao S, Zheng P et al. Comparative analysis of the molecular mechanism of inhibiting proliferation and migration in cervical cancer HeLa cell by curcumin and resveratrol. *Nat Prod Res.* 2023;37(23):4032–4037. <https://doi.org/10.1080/14786419.2022.2162517>.
69. Jiang J, Liu Z, Zhou X, Peng F, Wang Z, Li F, Li M. Resveratrol Induces Apoptosis, Suppresses Migration, and Invasion of Cervical Cancer Cells by Inhibiting the Hedgehog Signaling Pathway. *Biomed Res Int.* 2022;8453011. <https://doi.org/10.1155/2022/8453011>.
70. Shin HJ, Han JM, Choi YS, Jung HJ. Pterostilbene Suppresses both Cancer Cells and Cancer Stem-Like Cells in Cervical Cancer with Superior Bioavailability to Resveratrol. *Molecules.* 2020;25(1):228. <https://doi.org/10.3390/molecules25010228>.
71. Chen X, Tian J, Zhao C, Wu Y, Li J, Ji Z et al. Resveratrol, a novel inhibitor of fatty acid binding protein 5, inhibits cervical cancer metastasis by suppressing fatty acid transport into nucleus and downstream pathways. *Br J Pharmacol.* 2024;181(11):1614–1634. <https://doi.org/10.1111/bph.16308>.
72. Chatterjee K, Mukherjee S, Vanmanan J, Banerjee P, Fata JE. Dietary Polyphenols, Resveratrol and Pterostilbene Exhibit Antitumor Activity on an HPV E6-Positive Cervical Cancer Model: An in vitro and in vivo Analysis. *Front Oncol.* 2019;9:352. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00352>.
73. Jiang B, Tian Q, Shu C, Zhao J, Xue M, Zhu S. Resveratrol Enhances the Anti-Cancer Effects of Cis-Platinum on Human Cervical Cancer Cell Lines by Activating the SIRT3 Relative Anti-Oxidative Pathway. *Front Pharmacol.* 2022;13:916876. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.916876>.

Вклад авторов:*Концепция статьи* – Е.В. Енькова*Написание текста* – О.В. Хоперская*Обзор литературы* – А.В. Асеев, В.В. Енькова, С.В. Шамарин*Анализ материала* – О.В. Хоперская, С.В. Шамарин*Редактирование* – Е.В. Енькова, А.В. Асеев**Contribution of authors:***Concept of the article* – Elena V. Enkova*Text development* – Olga V. Khoperskaya*Literature review* – Alexander V. Aseev, Valeria V. Enkova,

Stanislav V. Shamarin

Material analysis – Olga V. Khoperskaya, Stanislav V. Shamarin*Editing* – Elena V. Enkova, Alexander V. Aseev**Информация об авторах:****Енькова Елена Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; enkova@bk.ru**Хоперская Ольга Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; smv250587@mail.ru**Шамарин Станислав Вячеславович**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; SPIN-код: 8443-0285; shamarin-med@yandex.ru**Енькова Валерия Вадимовна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; SPIN-код: 9847-2967; enkova_lera@mail.ru**Асеев Александр Вадимович**, студент лечебного факультета, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; al-aseev@mail.ru**Information about the authors:****Elena Vladimirovna Enkova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; enkova@bk.ru**Olga V. Khoperskaya**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; smv250587@mail.ru**Stanislav V. Shamarin**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; shamarin-med@yandex.ru**Valeria V. Enkova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; enkova_lera@mail.ru**Alexandr V. Aseev**, Student of the Faculty of Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; al-aseev@mail.ru