

© Коллектив авторов, 2015

Л.А. АШРАФЯН¹, В.И. КИСЕЛЕВ², О.И. АЛЕШИКОВА¹,
Ю.Н. ПОНОМАРЕВА³, И.Н. КУЗНЕЦОВ⁴, С.Л. ВАШАКМАДЗЕ¹

РЕЗУЛЬТАТЫ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ I-II СТЕПЕНИ (CIN I-II)

¹ФГБУ Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России, Москва

² Институт медико-биологических проблем РУДН, Москва, Россия

³Медицинский центр Центрального банка РФ, Москва

⁴Закрытое акционерное общество «ИльмиксГрупп», Москва, Россия

Цель исследования. Оценка эффективности консервативного лечения пациенток с гистологически верифицированным диагнозом цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) I–II степени с включением препарата промисан.

Материал и методы. В исследование были включены 90 пациенток репродуктивного возраста, которые были рандомизированы в три группы. Первая экспериментальная группа получала препарат промисан в дозе 2 капсулы 2 раза в день на фоне приема курса терапии эубиотиками, пациенткам второй группы проводилось хирургическое радиоволновое лечение, в третьей группе проводилось динамическое наблюдение пациенток (контроль). Терапия продолжалась 12 месяцев.

Результаты. Полученные данные клинического исследования подтвердили эффективность терапии препаратом промисан. Эффективность лечения доказана результатами цитологического мониторинга, кольпоскопии и ПЦР. Исследование показывает, что наиболее адекватная оценка эффективности данного варианта лечения возможна по прошествии 12-месячной терапии.

Заключение. Современная тактика терапии CIN I–II у пациенток репродуктивного возраста на первом этапе должна быть ориентирована на консервативное лечение с включением препарата промисан как эффективного мультитаргетного средства и нормализации биоценоза влагалища.

Ключевые слова: шейка матки, предраковые процессы, CIN, вирус папилломы человека (ВПЧ), 3,3'-дииндолилметан (ДИМ), промисан.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Алешикова О.И., Пономарева Ю.Н., Кузнецов И.Н., Вашакмадзе С.Л. Результаты консервативной терапии пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I-II степени (CIN I-II). Акушерство и гинекология. 2015; 12: 103-109.

L.A. ASHRAFYAN¹, V.I. KISELEV², O.I. ALESHIKOVA¹, Yu.N. PONOMAREVA³,
I.N. KUZNETSOV⁴, S.L. VASHAKMADZE¹

RESULTS OF MEDICAL THERAPY IN PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA I-II (CIN I-II)

¹Russian X-ray Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow 117997, Profsoyuznaya str. 86, Russia

²Institute of Biomedical Problems, People's Friendship University of Russia, Moscow 115093, Podolsk sh. 8/5, Russia

³Medical Center, Central Bank of the Russian Federation, Moscow 117593, Sevastopol Ave. 66, Russia

⁴IlmixGroup, Moscow 121248, Kutuzov Ave, Russia

Objective. To evaluate the efficiency of medical treatment incorporating promisan in patients with histologically verified cervical intraepithelial neoplasia (CIN) I-II.

Subjects and methods. The investigation enrolled 90 reproductive-aged patients who were randomized into three groups. A study group (Group 1) took 2 promisan capsules twice daily during cycle therapy with eubiotics; Group 2 patients underwent radiowave surgery; Group 3 was followed up (a control group). The therapy lasted 12 months.

Results. The findings of the clinical trial support the efficiency of promisan therapy. The therapeutic efficiency is proven by the results of cytological monitoring, colposcopy, and polymerase chain reaction. The trial shows that the efficiency of this treatment option can be most adequately evaluated following 12-month therapy.

Conclusion. The current treatment policy for CIN I-II in reproductive-aged patients at Stage 1 should be directed at medical treatment incorporating promisan as an effective multitarget agent and at normalization of vaginal biocenosis.

Key words: *cervix uteri, precancerous processes, cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, 3,3'-diindolylmethane, promisan.*

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Aleshikova O.I., Ponomareva Yu.N., Kuznetsov I.N., Vashakmadze S.L. Results of medical therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia I-II (CIN I-II). Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2015; (12): 103-109. (in Russian)

Согласно статистическим данным, рак шейки матки (РШМ) является вторым наиболее распространенным видом рака среди женщин во всем мире [1]. Проблема предшествующих диспластических процессов шейки матки также остается актуальной на протяжении последних десятилетий. Выделяют цервикальные интраэпителиальные неоплазии различной степени выраженности: слабые, умеренные и тяжелые (CIN I, CIN II, CIN III). При этом развитие инвазивного рака из CIN, как правило, протекает медленно и может длиться десятилетиями [2], что дает возможность для эффективного обнаружения патологических процессов на этапе преинвазивной фазы болезни.

Практически все неоплазии шейки матки развиваются в присутствии вируса папилломы человека (ВПЧ). Инфицирование эпителиальной ткани ВПЧ сопровождается интеграцией ДНК вируса в геном клетки и последующей экспрессией вирусных онкогенных белков Е6 и Е7. Таким образом, реализуется модель вирус-опосредованного канцерогенеза. В трансформированных клетках включаются сложные многоступенчатые механизмы накопления генетических изменений, приводящие к нарушению регуляции клеточного цикла [3]. Онкобелки Е6 и Е7, взаимодействуя с белком ретинобластомы pRb, вызывают последующую инактивацию опухоли-супрессорного белка p53 – ключевого регулятора пролиферации [4, 5]. Еще одним свойством ВПЧ-онкобелка Е7 является его выраженное иммуносупрессивное действие, которое снижает эффективность иммунокорригирующих методов лечения с применением интерферонов и иммуномодуляторов [6].

В развитии опухолевых процессов важную роль играют эпигенетические нарушения экспрессии генов. В результате аномального метилирования подавляется образование белковых продуктов, необходимых для нормального клеточного цикла, дифференцировки и апоптоза [7–9]. К настоящему времени идентифицировано много генов, основной причиной инактивации которых при развитии патологий шейки матки являются эпигенетические повреждения [7]. В частности, у пациенток с CIN гиперметилированы гены-супрессоры опухолевого роста HIC1, MLH1, RASSF1, MGMT, N33, CDH1 [10].

В развитии инвазивного плоскоклеточного РШМ ключевую роль играет ангиогенез, индуцируемый, в частности, фактором роста эндотелия сосудов (VEGF). В клетках, инфицированных ВПЧ 16-го типа, обнаружен высокий уровень

экспрессии VEGF, активируемый онкогеном Е6 путем прямой стимуляции [11].

К основному методу терапии CIN относится хирургическое вмешательство, включающее лазерную, электрическую и радиоволновую экцизию или конизацию. Также используют такие деструктивные манипуляции, как криодеструкция и диатермокоагуляция [12]. При CIN I тактика может различаться в зависимости от индивидуальных особенностей пациентки. Для восстановления нормального физиологического микробиоценоза влагалища после хирургического вмешательства пациенткам назначаются эубиотические препараты.

Следует отметить, что, несмотря на применение различных органосохраняющих хирургических процедур, подобное лечение зачастую ведет к посттерапевтическим рецидивам, а также сопряжено с развитием осложнений, отражающихся на репродуктивной функции пациенток [13]. В связи с этим представляет интерес поиск терапевтических методов, способствующих обратному регрессу неопластических процессов, что позволит избежать оперативного вмешательства и связанных с ним осложнений.

В состав препарата промисан входят два вещества: индол-3-карбинол (I3C) и эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG). В одной капсуле содержится 90 мг I3C и 45 мг EGCG. Эти субстанции обладают мультитаргетным действием, то есть их мишенями являются не один, а несколько патологических молекулярных механизмов [10, 14, 15]. Противоопухолевая активность I3C как средства профилактики и лечения РШМ была подтверждена в плацебо-контролируемых клинических исследованиях [16]. Получены данные и об активности EGCG в отношении цервикальных дисплазий при пероральном приеме в дозе 200 мг в день в течение 12 недель [17]. Помимо этого, в комплексной терапии CIN II степени промисан снижает метилирование генов MLH1, HIC1, RASSF-1A, восстанавливая противоопухолевую защиту клеток, а также снижая вероятность рецидива после хирургического вмешательства [18].

Активные субстанции I3C и EGCG направлены воздействовать на патогенетические механизмы развития папилломавирусной инфекции, подавляют воспаление, ингибируют рост диспластических клеток, блокируя пути стимуляции патологической клеточной пролиферации, индуцируемые ростовыми факторами, подавляют неоангиогенез и повышение инвазивной активности

трансформированных клеток, стимулируют их апоптоз [19–21]. При этом эти вещества не вызывают осложнений и не оказывают отрицательных побочных эффектов.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности лечения пациенток с диагнозом CIN I–II степени с использованием препарата промисан.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 218 пациенток с диагнозом CIN I–II, наблюдавшихся в ФГБУ Российский научный центр рентгенорадиологии (РНЦРР). Возраст женщин колебался от 21 до 40 лет (средний возраст составил $27,8 \pm 0,7$ года). Критерием включения больных в исследование являлось: желание беременности, возраст старше 18 лет, отсутствие лечения дисплазии в предыдущие 4 месяца. Критерием исключения являлось обнаружение злокачественной опухоли органов репродуктивной системы или другой локализации, инфекция мочеполовой системы в фазе активного воспаления, заболевания сердечно-сосудистой и нервной систем, почечная или печеночная недостаточность, возраст старше 40 лет. При обследовании были использованы следующие методы: клиничко-anamnestический, цитологическое исследование мазков с поверхности шейки матки и цервикального канала, ВПЧ-типирование, ультразвуковое исследование органов малого таза, кольпоскопия, цитологическое и гистологическое обследование.

Пациентки были распределены в три группы. Первая группа (118 пациенток) получала препарат промисан по 2 капсулы 2 раза в день на фоне приема эубиотиков в виде вагинальных свечей. Пациенткам второй группы (60) проводилось хирургическое радиоволновое лечение, включающее конусовидное удаление шейки матки с использованием аппарата Surgitron (США). В третьей группе (40) проводилось динамическое наблюдение, которое прекращалось при отрицательной динамике данных цитологического исследования. Длительность лечения составила 12 месяцев. В течение этого периода были запланированы четыре визита на контрольные обследования (каждые 3 месяца).

Окончательная (через 12 месяцев) эффективность терапии оценивалась гистологически: забор ткани для гистологической оценки выполнялся прицельно под контролем кольпоскопа с помощью конхотомных биопсийных щипцов для исключения коагуляции краев биоптата. Устанавливался гистологический диагноз для каждого индивидуального случая. Критерием эффективности служила регрессия CIN.

Эффективность также оценивалась визуально динамикой результатов кольпоскопического обследования и результатами цитологического исследования, которое проводилось в цитологической лаборатории РНЦРР и использовались две методики оценки материала: окраска по

Романовскому–Гимзе с 4 классами дифференцировки состояния эпителия шейки матки и жидкостная цитология.

Особенно важным критерием положительной оценки был фактор элиминация ВПЧ-инфекции (ПЦР диагностика) в соскобе эпителия шейки матки и цервикального канала пациенток. Основные демографические показатели были предварительно проанализированы: рост, возраст, масса тела, статус ВПЧ, метод контрацепции, курение (фактор риска). Полученные данные свидетельствуют о возможности объединения пациенток в группы для анализа, согласно задачам исследования, считая выборку исследования гомогенной.

Для определения статистической значимости различий между группами был использован критерий χ^2 . Статистическую обработку материала выполняли с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа Statistica v. 6.0. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

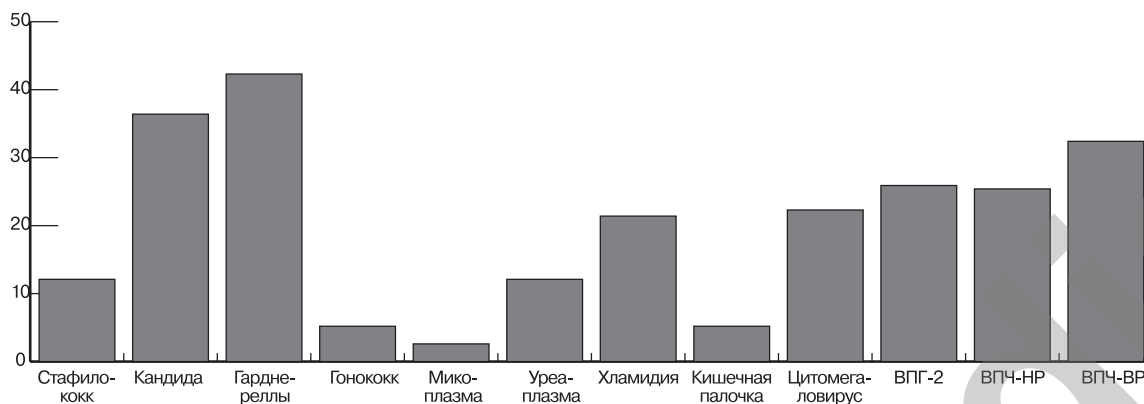
Результаты и обсуждение

Основной целью исследования было доказательство возможности консервативного излечения CIN I–II, а также обоснование применения препарата промисан в качестве патогенетической профилактики РШМ. Цервикальную интраэпителиальную неоплазию мы прежде всего рассматриваем как морфологический ответ на хронический воспалительный процесс во влагалище, связанный с нарушенным биоценозом. Причем, как правило, имеет место сочетание самых разнообразных инфекционных агентов. На нашем материале (рис. 1) у всех пациенток выявлены те или иные инфекционные агенты, в том числе ВПЧ. С наибольшей частотой 48,3% диагностирована гарднерелла. Вирус папилломы человека установлен в 57,8% наблюдений. Вирус простого герпеса 2-го серотипа обнаружен в 25,9%.

Но самое главное, в подавляющем числе наблюдений отмечена ассоциация инфекционных агентов (рис. 2), что свидетельствует о выраженных изменениях биоценоза и, как следствие, о нарушении регенерационных процессов в зоне плоского эпителия шейки матки.

Таким образом, доминирующим фактором, сопровождающим CIN I–II, является хронический инфекционный процесс, формирующий патогенетическую базу цервикальной интраэпителиальной неоплазии. В наших исследованиях также установлена наиболее частая ассоциация папилломовирусной инфекции с цитомегаловирусом (36,4%) и бактериальным вагинозом (62,8%) (рис. 3). Причинно-следственная связь диспластических процессов плоского эпителия шейки матки и хронической инфекции в нашем исследовании является как бы маркером оценки эффективной терапии. Нормализация кольпоскопической картины и данных цитологического исследования в определенном смысле отражает идею патогенети-

Рис. 1. Частота выявления инфекционных агентов (%) во влагалище у пациенток с CIN I-II



ческой терапии, а элиминация вируса становится убедительным фактором противоопухолевой профилактики. На рис. 4 представлены данные анализа группы больных с CIN I-II, которым предпринята консервативная терапия.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что наиболее полно эффективно подобно-го варианта лечения проявляется через 12 месяцев. Однако элиминация вирусной инфекции достаточно убедительно была зафиксирована уже на 6 месяце лечения, снизившись с 56,4 до 12,2%. То, что клинические (кольпоскопические) и цитологические изменения наступают спустя год, находит свое объяснение в динамике смены плоского эпителия, которая в среднем происходит через 120–150 дней. Вероятно, для клинической и цитологической реализации наиболее полного лечебного эффекта необходимы 2–3 обновления плоского эпителиального покрова шейки матки. Этот фактор в значительной степени обосновывает и корректирует сроки лечения в подобных клинических ситуациях.

Несколько иная ситуация была характерна для пациенток, которым было выполнено радиохирургическое вмешательство (рис. 5).

В первую очередь надо отметить, что динамика нормализации покровного эпителия шейки матки (по данным кольпоскопического обследования) через

6 месяцев гораздо более выраженная: лишь в 23,3% наблюдений имелись нарушения в кольпоскопической картине плоскоэпителиального покрова шейки матки, в то время, как за этот же срок таких пациенток в I группе было 65,5%. Практически мало изменился инфекционный фон за этот отрезок времени – ВПЧ-инфекция сохранилась у большинства пациенток (63,3%), что намного выше, если сравнить этот критерий с I группой (12,2%), где отмечено практически 5-кратное уменьшение. Однако наиболее впечатляющие данные проявились через год наблюдений. Если в группе с консервативной терапией все три критерия стабильно подошли с положительной динамикой (нормализация данных кольпоскопического обследования, элиминация вируса, нормальная цитограмма), то в группе с радиохирургическим лечением к 12-му месяцу отмечена четкая тенденция ухудшения и клинических, и цитологических данных. Частота ВПЧ инфекции практически осталась на том же уровне. При сравнении группы пациенток с консервативной терапией обнаружено значимое различие в частоте выявления ВПЧ через 3 и 6 месяцев терапии ($p=0,965$ и $p=0,172$ соответственно по критерию χ^2), что свидетельствует о преимущественной эффективности консервативной терапии, имеющей мультитаргетное направление.

Интересна с точки зрения понимания динамики CIN третья группа, где пациенткам не проводилось никакое лечение. Эти данные отражены на рис. 6.

Рис. 2. Частота сочетаний инфекционных агентов (%) у пациенток с CIN I-II

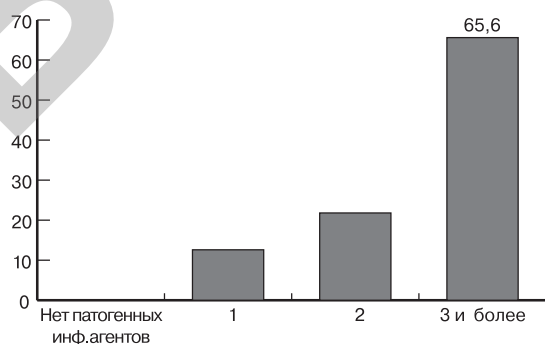
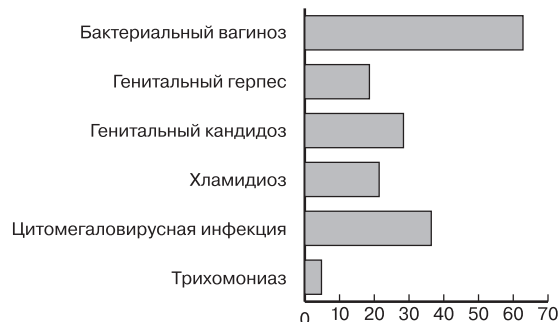
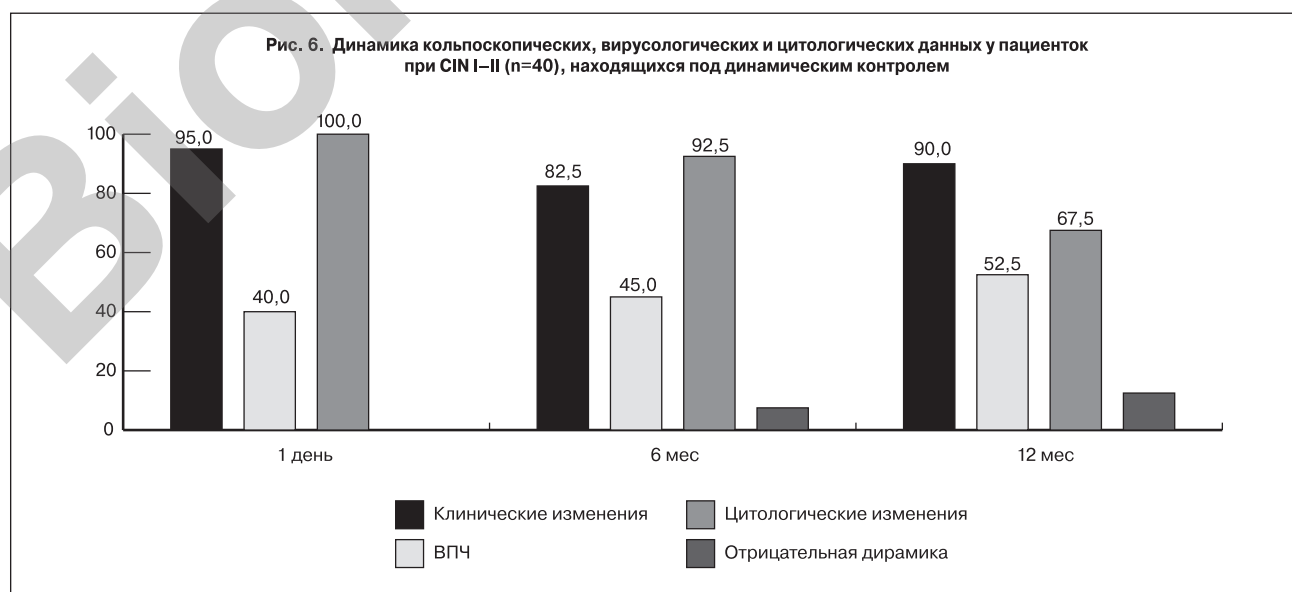
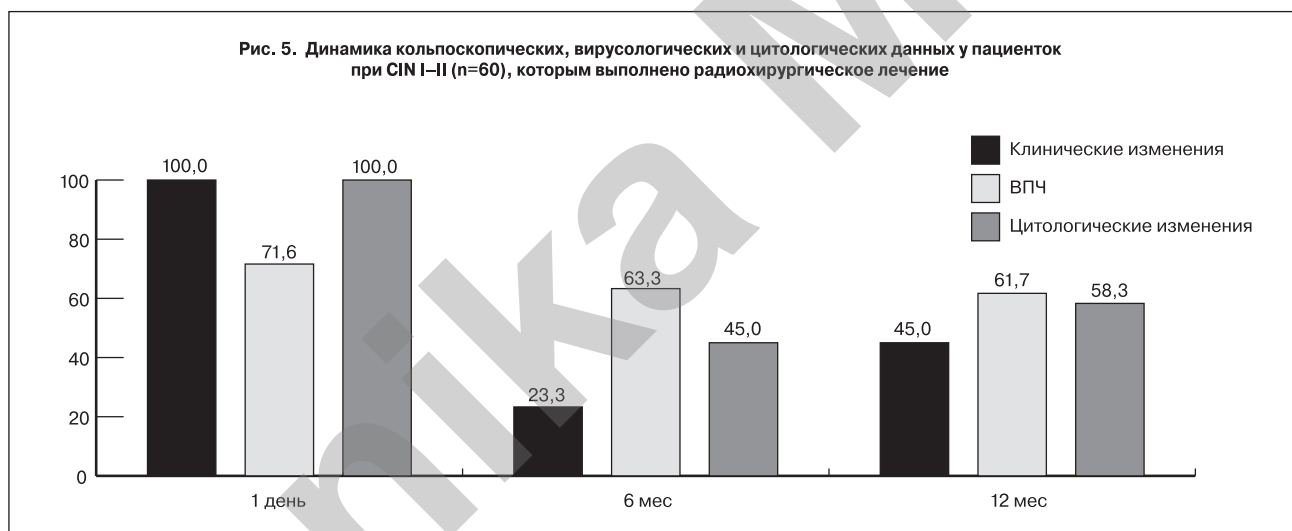
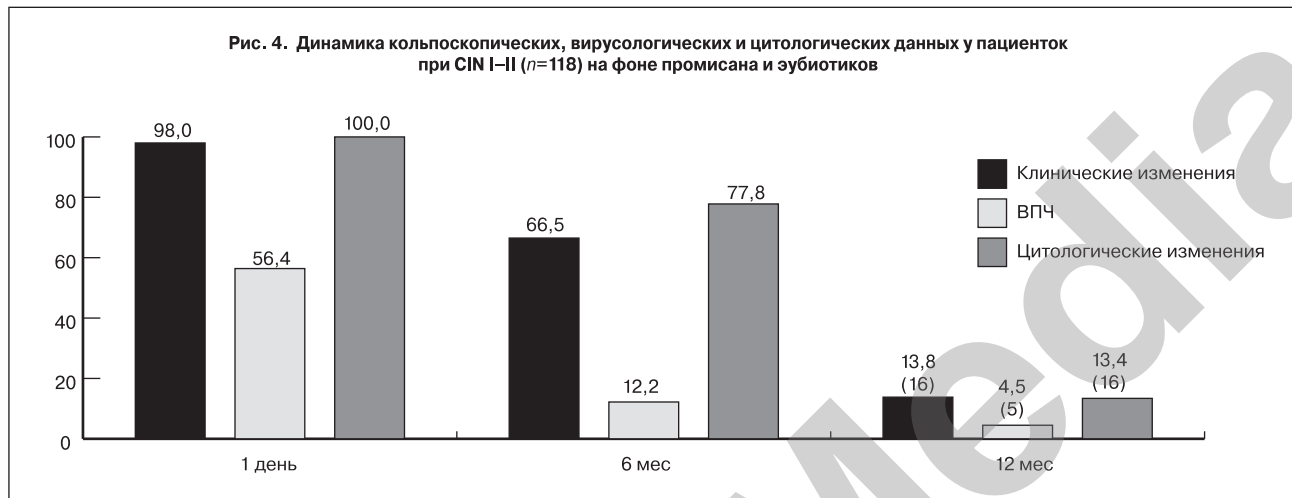


Рис. 3. Частота (%) сочетания инфекционных заболеваний с ВПЧ



За 12 месяцев наблюдения практически мало изменилась визуальная клиническая симптоматика. Увеличилось на 7,5% (с 40 до 52,5%) число наблюдений с присутствием вируса папилломы человека. Вместе с тем у трети пациенток – $n=13$ (32,5%)

самостоятельно нормализовалась цитограмма. Надо отметить, что у большинства больных (10) в этой группе ВПЧ не был диагностирован. Трех пациенток (7,5%) после 6-месячного мониторинга и 5 пациенток (12,5%) после 12-месячного мониторинга



га пришлось исключить из дальнейшего наблюдения ввиду ухудшения данных цитологического исследования. Во всех этих ситуациях отмечено присутствие вируса папилломы человека. Таким образом, естественная история развития CIN I–II разнонаправлена. Естественно, возникает закономерный вопрос: какова наиболее адекватная тактика, учитывающая акушерско-гинекологическую и онкологическую сторону проблемы? По результатам проведенного исследования следует основной вывод: при всех вариантах CIN I–II следует придерживаться тактики консервативного лечения. Лишь при вариантах неэффективной терапии в течение 12 месяцев следует прибегать к хирургическому лечению. Мы видим, что не всегда цервикальная интраэпителиальная неоплазия индуцируется вирусной инфекцией. В наших наблюдениях сочетание ВПЧ и CIN отмечено в 57,8%. Более дифференцированная тактика на самом начальном этапе терапии возможна лишь при молекулярно-биологических тестах, характеризующих начальный канцерогенез. Что касается места хирургического метода в лечении CIN I–II, то окончательная эффективность его может быть потенцирована противовоспалительной терапией. Иными словами, любому хирургическому вмешательству на шейке матки должна предшествовать и далее ее сопровождать противовоспалительная (а при инфекции во влагалище и санирующая) терапия. Уже известно из многих источников, что компонент промисана индол-3-карбинол является эффективным ингибитором провоспалительных цитокинов. Этот эффект принципиально важен, так как на протяжении всего канцерогенеза воспаление формирует условия, обеспечивающее персистенцию опухолевого процесса. Кроме того, регенерация на фоне инфекции сопряжена с множеством осложнений, что ухудшает окончательный результат. Наконец последнее: любое хирургическое вмешательство при доброкачественных и злокачественных процессах — это не патогенетическое лечение. Необходимость патогенетической составляющей в ходе терапии и длительно после нее позволяет обеспечить эффективную нормальную регенерацию с последующей эффективной профилактикой рецидива. Иными словами, современное хирургическое лечение дисплазии шейки матки должно начинаться с консервативной терапии и продолжаться в виде уже обозначенной консервативной терапии. Статистический анализ также показал значимость различий между группой хирургического лечения пациенток и группой динамического наблюдения по частоте исчезновения поражений эпителия экзоцервикса: $p < 0,001$ (критерий χ^2).

Заключение

Таким образом, современная тактика терапии CIN I–II у пациенток репродуктивного возраста на первом этапе должна быть ориентирована на консервативное лечение с включением препарата промисан как эффективного мультитаргетного средства и нормализации биоценоза влагалища, что будет способствовать реализации щадящих, органосохраняющих принципов.

Литература/References

1. Cancers of the female reproductive tract. In: Stewart B.W., Kleihues P., eds. World Cancer Report. Lyon: IARC Press; 2003: 215–22.
2. Holowaty P., Miller A.B., Rohan T., To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. J. Natl. Cancer Inst. 1999; 91(3): 252–8.
3. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., ред. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2012. 192с. [Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., eds. Prevention of cervical cancer. Guide for physicians. 3rd ed. Moscow: MEDpress-Inform; 2012 192p. (in Russian)]
4. Fiedler M., Müller-Holzner E., Viertler H.P., Widschwendter A., Laich A., Pfister G. et al. High level HPV-16 E7 oncoprotein expression correlates with reduced pRb-levels in cervical biopsies. FASEB J. 2004; 18(10): 1120–22.
5. Ressler S., Scheiden R., Dreier K., Laich A., Müller-Holzner E., Pircher H. et al. High-risk human papillomavirus E7 oncoprotein detection in cervical squamous cell carcinoma. Clin. Cancer Res. 2007; 13(23): 7067–72.
6. Le Buanec H., D'Anna R., Lachgar A., Zagury J.F., Bernard J., Itelé D. et al. HPV-16 E7 but not E6 oncogenic protein triggers both cellular immunosuppression and angiogenic processes. Biomed. Pharmacother. 1999; 53(9): 424–31.
7. Агагезова Н.В. Влияние внутривлагалищной гормональной контрацепции на биоценоз влагалища и слизистую оболочку шейки матки. В кн.: Прилепская В.Н., ред. Патология шейки матки и генитальные инфекции. М.: МЕДпресс-информ; 2008: 136–41. [Aganezova N.V. Effect of intravaginal hormonal contraception on biocenosis of the vagina and the mucous membrane of the cervix. In: Prilepskaya V.N., eds. The pathology of the cervix and genital infections. Moscow: MEDpress-Inform; 2008: 136–41. (in Russian)]
8. Аполихина И.А., Денисова Е.Д., Ворожцов Г.Н., Кузьмин С.Г. Лечебные и профилактические аспекты папилломавирусной инфекции гениталий. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2009; 1: 26–30. [Apolikhina I.A., Denisova E.D., Vorozhtsov G.N., Kuzmin S.G. Curative and preventive aspects of genital HPV infection. Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya. 2009; 1: 26–30. (in Russian)]
9. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии. Пер. с нем. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 384с. [Bauer G. Color Atlas of colposcopy. Trans. from German. Moscow: GEOTAR Media; 2010 384p. (in Russian)]
10. Fang M., Chen D., Yang C.S. Dietary polyphenols may affect DNA methylation. J. Nutr. 2007; 137(1, Suppl.): 223S–8S.
11. López-Ocejo O., Vilorio-Petii A., Bequet-Romero M., Mukhopadhyay D., Rak J., Kerbel R.S. Oncogenes and tumor angiogenesis: the HPV-16 E6 oncoprotein activates the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene promoter in a p53 independent manner. Oncogene. 2000; 19(40): 4611–20.
12. Katki H.A., Schiffman M., Castle P.E., Fetterman B., Poitras N.E., Lorey T. et al. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in posttreatment management. J. Low. Genit. Tract. Dis. 2013; 17(5, Suppl. 1): S78–84.
13. Moscicki A. CIN management guidelines in adolescents and young women. In: Abstracts the International papillomavirus society symposium. April 13–14 2007. Warsaw; 2007: 17
14. Aggarwal B.B., Ichikawa H. Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives. Cell Cycle. 2005; 4(9): 1201–15.
15. Du G.J., Zhang Z., Wen X.D., Yu C., Calway T., Yuan C.S., Wang C.Z. Epigallocatechin Gallate (EGCG) is the most effective cancer chemopreventive polyphenol in green tea. Nutrients. 2012; 4(11): 1679–91.
16. Bell M.C., Crowley-Nowick P., Bradlow H.L., Sepkovic D.W., Schmidt-Grimminger D., Howell P. et al. Placebo-controlled trial of indole-3-carbinol in the treatment of CIN. Gynecol. Oncol. 2000; 78(2): 123–9.
17. Ahn W.S., Yoo J., Huh S.W., Kim C.K., Lee J.M., Namkoong S.E. et al. Protective effects of green tea extracts (polyphenol E and EGCG) on human cervical lesions. Eur. J. Cancer Prev. 2003; 12(5): 383–90.
18. Сидорова И.С., Унянян А.Л., Киселев В.И., Залетаев Д.В., Евтина И.П. Прогнозирование и профилактика онкотрансформации шейки

- матки с учетом метилирования генов-супрессоров опухолевого роста. Эффективная фармакотерапия. 2011; 1: 58-61. [Sidorova I.S., Unanyan A.L., Kiselev V.I., Zaletaev D.V., Evtina I.P. Prediction and prevention of cervical oncotransformation based on methylation of tumor suppressor genes tumor growth. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011; 1: 58-61. (in Russian)]
19. *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.
20. *Chinni S.R., Li Y., Upadhyay S., Koppolu P.K., Sarkar F.H.* Indole-3-carbinol (I3C) induced cell growth inhibition, G1 cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells. *Oncogene*. 2001; 20(23): 2927-36
21. *Fassina G., Venè R., Morini M., Minghelli S., Benelli R., Noonan D.M., Albini A.* Mechanisms of inhibition of tumor angiogenesis and vascular tumor growth by Epigallocatechin-3-Gallate. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10(14): 4865-73.

Поступила 05.11.2015

Принята в печать 27.11.2015

Received 05.11.2015

Accepted 27.11.2015

Сведения об авторах:

Ашрафян Лев Андреевич, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., руководитель отдела раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комбинированного лечения рака женских репродуктивных органов ФГБУ Российский научный центр рентгенодиагностики Минздрава России.
 Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Телефон: 8 (499) 120-60-77. E-mail: levaa2004@yahoo.com

Киселёв Всеволод Иванович, член-корреспондент РАН, профессор, д.б.н., заместитель директора по науке Института медико-биологических проблем РУДН.
 Адрес: 115093, Россия, Москва, Подольское шоссе, д. 8/5. E-mail: vkis10@mail.ru

Алешикова Ольга Ивановна, к.м.н., с.н.с. лаборатории раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комбинированного лечения рака женских репродуктивных органов ФГБУ Российский научный центр рентгенодиагностики Минздрава России.
 Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Телефон: 8 (499) 120-60-77. E-mail: olga.aleshikova@gmail.com

Пономарёва Юлия Владимировна, д.м.н., руководитель гинекологического отделения Медицинского центра Центрального банка Российской Федерации.
 Адрес: 117593, Россия, Москва, Севастопольский пр-т, д. 66. E-mail: juliyapon@mail.ru

Кузнецов Игорь Николаевич, к.б.н., генеральный директор ЗАО «ИльмиксГрупп».
 Адрес: 121248, Россия, Москва, Кутузовский пр-т, д. 12/2. E-mail: kuznetsov@ilmixgroup.ru

Вашакмадзе Софико Левановна, аспирант отдела раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комбинированного лечения рака женских репродуктивных органов ФГБУ Российский научный центр рентгенодиагностики Минздрава России.
 Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Телефон: 8 (499) 120-60-77. E-mail: v.sofia.l@gmail.com

About the authors:

Ashrafyan Lev A., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, MD, director of early carcinogenesis, prevention, diagnosis and combined treatment of cancer of the female reproductive organs, Russian X-Ray Radiology Center, Ministry of Health of Russia.
 117997, Russia, Moscow, Profsoyuznaya str. 86. Tel.: +74991206077. E-mail: levaa2004@yahoo.com

Kiselev Vsevolod I., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, PhD, Deputy Director of Institute of Biomedical Problems, People's Friendship University of Russia. 115093, Russia, Moscow, Podolsk sh. 8/5. E-mail: vkis10@mail.ru

Aleshikova Olga, PhD, Senior Scientist Laboratory early carcinogenesis, prevention, diagnosis and combined treatment of cancer of the female reproductive organs, Russian X-Ray Radiology Center, Ministry of Health of Russia.
 117997, Russia, Moscow, Profsoyuznaya str. 86. Tel.: +74991206077. E-mail: olga.aleshikova@gmail.com

Yulia Ponomareva, MD, head of the gynecological department of the Medical Center, Central Bank of the Russian Federation.
 117593, Russia, Moscow, Sevastopol Ave. 66. E-mail: juliyapon@mail.ru

Igor Kuznetsov, PhD, General Director of IlmixGroup, 121248, Russia, Moscow, Kutuzov Ave. 12/2. E-mail: kuznetsov@ilmixgroup.ru

Vashakmadze Sophiko Levanovna, graduate student of the department of early carcinogenesis, prevention, diagnosis and combined treatment of cancer of the female reproductive organs, Russian X-Ray Radiology Center, Ministry of Health of Russia.
 117997, Russia, Moscow, Profsoyuznaya str. 86. Tel.: +74991206077. E-mail: v.sofia.l@gmail.com