



Возможности таргетной терапии и уровни метаболитов эстрогенов 2-гидроксиэстрогена и 16 α -гидроксиэстрогена у пациенток с гиперплазией эндометрия в перименопаузе

Н.В. Артымук¹, Е.Л. Харенкова², О.А. Тачкова¹

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Кемерово

² ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.М. Беляева»; Россия, г. Кемерово

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — определить уровни метаболитов эстрогенов 2-гидроксиэстрогена (2-OHE₁) и 16 α -гидроксиэстрогена (16 α -OHE₁) в сыворотке крови у пациенток с гиперплазией эндометрия (ГЭ) в перименопаузе и оценить эффективность ее терапии с применением препарата Индинол, содержащего индол-3-карбинол (ИЗС).

Дизайн: ретроспективное исследование типа «случай — контроль».

Материалы и методы. В исследование включены 68 пациенток в возрасте перименопаузы. I (основную) группу составили 34 женщины с простой ГЭ, без атипии (диагноз устанавливался на основании результатов гистологического исследования эндометрия). Во II группу (группу сравнения) вошли 34 пациентки без пролиферативных заболеваний эндометрия. Двадцати пациенткам I группы была назначена терапия Индинолом по 1 капсуле 3 раза в день (ИЗС в дозе 300 мг/сут) в течение 3 месяцев. До лечения участницам обеих групп и после него в I группе проведены ультразвукография органов малого таза, гистероскопия с биопсией эндометрия, количественное определение в моче содержания метаболитов 2-OHE₁ и 16 α -OHE₁ методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У пациенток I группы зарегистрирован более низкий уровень 2-OHE₁, чем у женщин II группы: 60,51 \pm 10,24 нг/мг против 66,36 \pm 13,94 нг/мг (p = 0,053), а уровень агрессивного метаболита 16 α -OHE₁ — более высокий: 29,09 \pm 11,87 нг/мг против 24,64 \pm 9,14 нг/мг (p = 0,087). Соотношение 2-OHE₁/16 α -OHE₁ в I группе статистически значимо ниже, чем во II группе: 2,3 \pm 0,8 против 2,9 \pm 1,2 (p = 0,008). После проведения курса терапии отмечено повышение коэффициента 2-OHE₁/16 α -OHE₁ в 1,3 раза по сравнению с его показателем до начала лечения, преимущественно за счет снижения количества агрессивного метаболита 16 α -OHE₁ в 1,8 раза (до лечения — 35,58 \pm 14,84 нг/мг, после — 20,05 \pm 3,5 нг/мг; p < 0,001). Рецидивы гиперпластических процессов эндометрия через 6 мес после терапии, а также побочные эффекты при приеме препарата отсутствовали.

Заключение. ГЭ у женщин в перименопаузе сопровождается увеличением содержания агрессивных фракций эстрогена. Применение Индинола по 1 капсуле 3 раза в сутки в непрерывном режиме в течение 3 мес является достаточно эффективным для лечения простой ГЭ, без атипии, что обусловлено, вероятно, снижением уровня 16 α -OHE₁, повышением соотношения 2-OHE₁/16 α -OHE₁.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, индол-3-карбинол, метаболиты эстрогенов, 2-гидроксиэстроген, 16 α -гидроксиэстроген.

Вклад авторов: Артымук Н.В. — идеология исследования, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи; Харенкова Е.Л. — сбор клинического материала, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных; Тачкова О.А. — идеология исследования, разработка дизайна исследования, редактирование и утверждение текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Артымук Н.В., Харенкова Е.Л., Тачкова О.А. Возможности таргетной терапии и уровни метаболитов эстрогенов 2-гидроксиэстрогена и 16 α -гидроксиэстрогена у пациенток с гиперплазией эндометрия в перименопаузе. Доктор.Ру. 2020; 19(1):

Target Therapy and Metabolite Levels of 2-Hydroxyestrone and 16 α -Hydroxyestrone in Perimenopause Patients with Endometrial Hyperplasia

N.V. Artyumuk¹, E.L. Kharenkova², O.A. Tachkova¹

¹ Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a Voroshilov Str., Kemerovo, Russian Federation 650029

² Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.M. Belyaeva; 22a Oktyabrskiy Ave., Kemerovo, Russian Federation 650066

ABSTRACT

Study Objective: to identify the serum metabolite levels of 2-hydroxyestrone (2-OHE₁) and 16 α -hydroxyestrone (16 α -OHE₁) in perimenopause patients with endometrial hyperplasia (EH) and to assess the efficiency of the therapy with indole-3-carbinol (I3C).

Study Design: retrospective event-controlled study.

Артымук Наталья Владимировна (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России. 650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. eLIBRARY.RU SPIN: 7348-9673. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7014-6492>. E-mail: artymuk@gmail.com

Тачкова Ольга Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России. 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. eLIBRARY.RU SPIN: 1421-5278. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6537-3460>. E-mail: ol.an.t@yandex.ru

(Окончание на с.)



Materials and Methods. The study enrolled 68 perimenopause patients. Group I (study group) included 34 women with ordinary EH, without any atypia (diagnosis was confirmed histologically). Group II (control group) comprised 34 patients without any proliferative endometrium disorders. 20 patients from group I were treated with I3C therapy (300 mg daily for 3 months). Prior to treatment, all patients in both groups and after therapy – group 1 patients underwent pelvic sonography, hysteroscopy with endometrium biopsy, quantification of urine metabolites of 2-OHE₁ and 16α-OHE₁ (enzyme immunoassay).

Study Results. Patients from group I had lower 2-OHE₁ level than group II patients: 60.51 ± 10.24 ng/mg vs. 66.36 ± 13.94 ng/mg (p = 0.053), and aggressive metabolite level of 16α-OHE₁ was higher: 29.09 ± 11.87 ng/mg vs. 24.64 ± 9.14 ng/mg (p = 0.087). 2-OHE₁/16α-OHE₁ ratio in group I was significantly lower than in group II: 2.3 ± 0.8 vs. 2.9 ± 1.2 ng/mg (p = 0.008). After therapy, the 2-OHE₁/16α-OHE₁ ratio increased 1.3-fold vs. pre-therapy value, mainly due to reduction in aggressive metabolite 16α-OHE₁ (1.8-fold reduction) (pre-therapy value: 35.58 ± 14.84 ng/mg, post-therapy value: 20.05 ± 3.5 ng/mg; p < 0.001). There were no endometrial hyperplasia or drug-related side effects during 6 months after the therapy.

Conclusion. EH in perimenopause women is associated with increase in aggressive estrone fractions. Therapy with I3C 300 mg daily for 3 months is efficient in treatment of uncomplicated EH, likely due to reduction in 16α-OHE₁ level and increase in the 2-OHE₁/16α-OHE₁ ratio.
Keywords: endometrial hyperplasia, indole-3-carbinol, estrone metabolites, 2-hydroxyestrone, 16α-hydroxyestrone.

Contribution:

Conflict of interests: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation:

ВВЕДЕНИЕ

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) — заболевание, представляющее спектр морфологических изменений эндометрия, которое характеризуется преимущественно увеличением соотношения железистого компонента к стромальному по сравнению с таковым в нормальном пролиферативном эндометрии. Клиническое значение ГЭ определяется сопутствующим риском прогрессирования до рака эндометрия, а атипичные формы ГЭ рассматриваются как предраковые заболевания [1].

ГЭ отличается тенденцией к длительному течению и частому рецидивированию, сопровождается маточными кровотечениями и развитием анемии. К возникновению ГЭ приводят нарушения центральной регуляции функции репродуктивной системы, вызывающие недостаточность лютеиновой фазы или ановуляцию. Считается, что в основе развития ГЭ лежит гормональный дисбаланс, который выражается абсолютной или относительной гиперэстрогемией [2, 3]. В дополнение к индукции пролиферативных процессов в эндометрии эстрогены вызывают морфометрические изменения, включающие изменения в типе просветного и железистого эпителия, в количестве и форме желез, соотношении желез и стромы и морфологии эпителиальных клеток [4, 5].

Особую роль в возникновении пролиферативных процессов эндометрия играет жировая ткань [5, 6]. Согласно рекомендациям Британского Королевского колледжа акушеров-гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynecologists), ГЭ в перименопаузе подлежит хирургическому лечению. Однако при отказе от последнего пациенткам с ГЭ без атипии возможно местное и системное назначение гестагенов, но оно не всегда является эффективным, а также может иметь ряд побочных эффектов [5, 7].

В последние годы рассматриваются альтернативные подходы к лечению пролиферативных заболеваний. Так, уделяется большое внимание химическим профилактическим средствам, которые воздействуют на эпигеном, таким как индол-3-карбинол (I3C) [8].

В настоящее время выявлена четкая зависимость между активностью метаболитов эстрогенов и развитием опухолей в эстрогенозависимых тканях. Благодаря многочисленным международным и отечественным исследованиям удалось выделить ряд соединений, активно участвующих в регуляции метаболитов эстрогенов. Одним из таких соединений, корректирующих соотношение 2-гидроксистерона (2-OHE₁) и 16α-гидроксистерона (16-OHE₁), является I3C [9].

Недавно на экспериментальной модели показаны канцеро- и кардиопротективный, а также гепатопротективный эффекты I3C [10, 11]. Кроме того, обнаружено, что I3C способствует апоптозу вируса Эпштейна — Барр [12] и влияет на радиочувствительность клеток рака легкого [13].

Цель исследования — определить уровни метаболитов эстрогенов 2-OHE₁ и 16α-OHE₁ в сыворотке крови у пациенток с ГЭ в перименопаузе и оценить эффективность терапии с применением I3C в составе препарата Индинол.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено этическим комитетом Кемеровского государственного медицинского университета и проводилось на базе гинекологического отделения Кемеровской областной клинической больницы в 2007–2008 гг.

В исследование включены 68 женщин с аномальными маточными кровотечениями (АМК) в возрасте от 45 до 53 лет (средний возраст — 47,9 ± 2,6 года). Всем пациенткам по поводу АМК проведена гистероскопия 4-миллиметровым гистероскопом (Karl Storz, Германия) с последующей мануальной вакуум-аспирацией содержимого полости матки (Iras, США). После получения гистологического результата исследования пациентки были распределены по группам.

I группу составили 34 женщины в периоде менопаузального перехода (классификация STRAW) [14] с гистологически подтвержденной простой, без атипии ГЭ при отсутствии ее гормональной терапии в течение последних 6 месяцев. Во II группу вошли 34 пациентки в периоде менопаузального перехода [13] с гистологически подтвержден-

ным отсутствием ГЭ. ИМТ пациенток обеих групп значимо не отличался и составил в I группе $29,7 \pm 2,5$ кг/м², во II — $30,2 \pm 3,5$ кг/м² ($p = 0,230$).

АМК регистрировались ранее у 29 (85,3%) женщин I группы и у 17 (50,0%) пациенток II группы ($p < 0,001$). Миома матки выявлена соответственно у 22 (64,7%) и 17 (50,0%) ($p = 0,92$), аденомиоз — у 4 (11,8%) и 3 (8,8%) ($p = 0,92$) участниц. ГЭ в анамнезе была у 11 (32,3%) и 2 (5,2%) женщин ($p = 0,048$). В I группе 18 (52,9%) пациенток имели в анамнезе диагностические выскабливания полости матки по поводу АМК, во II группе — 5 (14,7%) ($p = 0,046$).

Нами проведены общее клиническое и специальное гинекологическое обследование пациенток, ультразвунография органов малого таза аппаратом Siemens ACUSON S2000 (2016), количественное определение в моче соотношения метаболитов эстрогенов 2-OHE₁/16α-OHE₁ методом ИФА с использованием набора Estramet 2/16 Elisa (США) по стандартной методике при помощи анализатора MULTISKAN EX (Финляндия).

Содержание общих эстрогенов в моче определяли по формуле:

$$(E_1 + E_2 + E_3) = 0,85 \times (2-OHE_1 + 16\alpha-OHE_1) [15].$$

Двадцати пациенткам I группы, подписавшим информированное согласие на лечение препаратом, была назначена терапия Индинолом по 1 капсуле 3 раза в сутки (IЗС в дозе 300 мг/сут) в течение 3 мес с повторным проведением ультразвунографии органов малого таза, гистероскопии с биопсией эндометрия, количественным определением концентрации в моче метаболитов эстрогенов — 2-OHE₁ и 16α-OHE₁. Участницам II группы лечение не назначалось в связи с отсутствием в гистологическом исследовании данных о ГЭ.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SISA (<http://home.clara.net/sisa/>). По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (M) и стандартное отклонение (σ). Визуализацию распределения параметров в группах определяли с помощью соответствующих частотных

гистограмм. Сравнение в группах количественных и порядковых признаков проводили с применением непараметрического U-критерия Манна — Уитни для независимых выборок. Показатели до и после лечения сравнивали с использованием критерия Вилкоксона. Нулевую гипотезу во всех случаях отвергли при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровни метаболитов эстрогенов 2-OHE₁ и 16α-OHE₁ и их соотношение (2-OHE₁/16α-OHE₁) у пациенток с АМК и наличием либо отсутствием ГЭ в период менопаузального перехода представлены в *таблице 1*.

У пациенток I группы выявлено более низкое содержание 2-OHE₁ и более высокое содержание агрессивного метаболита 16α-OHE₁, а также статистически значимо более низкое соотношение 2-OHE₁/16α-OHE₁ ($p = 0,008$).

Количество общих эстрогенов в моче у пациенток исследуемых групп статистически значимо не различалось и не превышало возрастную норму ни в одном случае [15].

По данным ультразвунографии, проведенной после курса лечения, толщина эндометрия у всех женщин I группы составляла в среднем $4,1 \pm 0,3$ мм. Результаты биопсии эндометрия свидетельствовали об отсутствии рецидива ГЭ.

Содержание метаболитов эстрогенов 2-OHE₁ и 16α-OHE₁ и их соотношение 2-OHE₁/16α-OHE₁ у пациенток с ГЭ в период менопаузального перехода до и после лечения IЗС представлены в *таблице 2*.

Через 3 мес после начала приема Индинола у пациенток с ГЭ в перименопаузе зарегистрировано статистически значимое снижение уровней метаболитов эстрогенов 2-OHE₁ и 16α-OHE₁, количества общих эстрогенов (в 1,3 раза), повышение коэффициента 2-OHE₁/16α-OHE₁ в 1,3 раза по сравнению с его показателем до начала терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

IЗС (действующее вещество Индинола) — это фитонутриент, содержащийся в овощах семейства крестоцветных, а также в разных видах капусты. Известно, что IЗС является универсальным корректором патологических пролиферативных про-

Таблица 1

Содержание метаболитов эстрогенов 2-гидроксиэстрогена (2-OHE₁) и 16α-гидроксиэстрогена (16α-OHE₁) и их соотношение у обследованных пациенток, M ± σ

Показатели	I группа (n = 34)	II группа (n = 34)	P
2-OHE ₁ , нг/мг	60,51 ± 10,24 (44,56–84,56)	66,36 ± 13,94 (41,05–103,50)	0,052
16α-OHE ₁ , нг/мг	29,09 ± 11,87 (15,02–64,39)	24,64 ± 9,14 (14,24–48,00)	0,087
2-OHE ₁ /16α-OHE ₁	2,30 ± 0,80 (0,91–4,60)	2,90 ± 1,20 (0,98–5,80)	0,008
Количество общих эстрогенов в моче, нг/мг	76,2 ± 13,0	77,4 ± 14,5	0,720

Таблица 2

Содержание метаболитов эстрогенов 2-гидроксиэстрогена (2-OHE₁) и 16α-гидроксиэстрогена (16α-OHE₁) и их соотношение у пациенток с гиперплазией эндометрия до и после лечения Индинолом, M ± σ

Показатели	До лечения (n = 20)	После лечения (n = 20)	P
2-OHE ₁ , нг/мг	64,14 ± 8,31	54,66 ± 13,21	< 0,001
16α-OHE ₁ , нг/мг	35,58 ± 14,84	20,05 ± 3,54	< 0,001
2-OHE ₁ /16α-OHE ₁	2,26 ± 1,31	3,00 ± 0,76	0,025
Количество общих эстрогенов в моче, нг/мг	84,2 ± 11,3	63,4 ± 12,6	< 0,001

цессов в женской репродуктивной системе. Универсальность противоопухолевого действия I3C обусловлена способностью данного соединения блокировать все основные пути трансдукции внутриклеточных сигналов, стимулирующих клеточный рост, а также индуцировать избирательный апоптоз опухолевых клеток. I3C нормализует метаболизм эстрогенов, снижая уровень 16α -ОНЕ₁ — агрессивного метаболита [16, 17].

Высокая клиническая эффективность Индинола как фармакологического корректора гиперпластических процессов в гормонально зависимых тканях подтверждена в исследованиях, проводившихся на моделях диффузных мастопатий, миомы матки и дисплазий шейки матки [18–20]. У женщин с простой, без атипии ГЭ применение Индинола по 1 капсуле 3 раза в день (I3C в дозировке 300 мг/сут) в непрерывном режиме в течение 3 мес способствовало статистически значимому уменьшению уровня 16α -ОНЕ₁, повышению соотношения 2 -ОНЕ₁/ 16α -ОНЕ₁, что объясняется патогенетически обоснованным механизмом его лечебного воздействия при гиперпластических процессах эндометрия.

Прогресс молекулярной биологии, эндокринологии в изучении пролиферативных заболеваний позволил обозначить ряд важных факторов, составляющих гормонозависимую часть их патогенеза. Очевидно, что, блокируя основные каналы поступления сигналов, стимулирующих пролиферацию (а один из путей — гормонозависимый), можно рассчитывать на успех в профилактике и лечении этой патологии [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) у женщин в перименопаузе сопровождается увеличением содержания агрессивных фракций эстрогена. Применение Индинола по 1 капсуле 3 раза в сутки в непрерывном режиме в течение 3 мес может быть эффективным методом лечения простой, без атипии ГЭ, что обусловлено, вероятно, снижением уровня агрессивного метаболита 16α -ОНЕ₁ и повышением соотношения 2 -ОНЕ₁/ 16α -ОНЕ₁. Необходимы дальнейшие многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования для подтверждения эффективности этого подхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sanderson P.A., Critchley H.O., Williams A.R., Arends M.J., Saunders P.T. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum. Reprod. Update.* 2017; 23(2): 232–54. DOI: 10.1093/humupd/dmw042
- Коренная В.В., Масс Е.Е., Колода Ю.А., Полева Т.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: новый взгляд на проблему. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2016; 3: 26. [V.V. Korennaya, Ye.Ye. Mass, Yu.A. Koloda, T.N. Poletova. Hyperplastic Endometrial Processes: the New Approach to the Problem Effective Pharmacotherapy. *Endocrinology* 2016; 3: 34–39. (In Russian)]
- Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Иванов И.А. Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение. Гинекология. 2018; 20(4): 4–8. [G.E. Chernuha, L.M. Ilina, I.A. Ivanov. Abnormal uterine bleeding: we diagnose and choose treatment *Gynecology.* 2018; 20 (4): 4–8. (In Russian)] DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.4-8
- Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J. Gynecol. Oncol.* 2016; 27(1): e8. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e8
- Auclair M.H., Yong P.J., Salvador S., Thurston J., Colgan T.T.J., Sebastianelli A. Guideline No. 392. Classification and management of endometrial hyperplasia. *J. Obstet. Gynecol. Can.* 2019; 41(12): 1789–800. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.03.025
- Nieman K.M., Romero I.L., Van Houten B., Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1831(10): 1533–41. DOI: 10.1016/j.bbali.2013.02.010
- Management of endometrial hyperplasia (green-top Guideline No. 67). RCOG/BSGE Joint Guideline. 2016. URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg67/> (дата обращения — 15.12.2019).
- Gerhauser C. Cancer chemoprevention and nutriepigenetics: state of the art and future challenges. *Top Curr. Chem.* 2013; 329: 73–132. DOI: 10.1007/128_2012_360
- Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Овчинникова О.А., Аleshikova О.И., Моцкobili Т.А. и др. Уровень баланса эстрогенных метаболитов при раке молочной железы и пути его коррекции. Опухоли репродуктивной системы. 2015; 3: 22–9. [Ashrafyan L.A., Babayeva N.A., Antonova I.B., Ovchinnikova O.A., Aleshikova O.I., Motzkobili T.A., Kuznetsov I.N. The balance of estrogen metabolites in breast cancer and the ways of its correction. *Tumors of female reproductive system.* 2015;11(3):22-29. (In Russian)] <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2015-11-3-22-29>
- Adwas A.A., Elkhoely A.A., Kabel A.M., Abdel-Rahman M.N., Eissa AA. Anticancer and cardioprotective effects of indol-3-carbinol in doxorubicin-treated mice. *J. Infect. Chemother.* 2016; 22(1): 36–43. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.10.001
- Wang S.Q., Cheng L.S., Liu Y., Wang J.Y., Jiang W. Indole-3-carbinol (I3C) and its major derivatives: their pharmacokinetics and important roles in hepatic protection. *Curr. Drug Metab.* 2016; 17(4): 401–9. DOI: 10.2174/1389200217666151210125105
- Perez-Chacon G., de Los Rios C., Zapata J.M. Indole-3-carbinol induces cMYC and IAP-family down modulation and promotes apoptosis of Epstein-Barr virus EBV-positive but not of EBV-negative Burkitt's lymphoma cell lines. *Pharmacol. Res.* 2014; 89: 46–56. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.08.005
- Xiao X., Meng Q., Xu J., Jiao Y., Rosen E.M., Fan S. EGFR-dependent impact of indol-3-carbinol on radiosensitivity of lung cancer cells. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2012; 15(7): 391–8. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2012.07.01
- Harlow S.D., Margery G., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause.* 2012; 19(4): 387–95. DOI: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40
- Chinni S.R., Sarkar F.H. Akt inactivation is a key event in indole-3-carbinol-induced apoptosis in PC-3 cells. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8(4): 1228–36.
- Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н., Муйжнек Е.Л., Герфанова Е.В., Вашакмадзе С.Л. Молекулярная онкобиология и перспективы эффективной терапии. *Онкология. Журн. им. П.А. Герцена.* 2016; 3: 80–7. [Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Kuznetsov I.N., Muizhnek E.L., Gerfanova E.V., Vashakmadze S.L. *Molecular cancer biology and prospects for effective therapy.* P.A. Herzen Journal of Oncology. 2016; 3: p. 80–7. (in Russian)]
- Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Скрининг и ранняя диагностика рака репродуктивных органов. М.: Молодая гвардия; 2016, 244 с. [Ashrafyan L. A., Kiselev V. I. *Screening and early diagnostics of cancers of reproductive organs.* Moscow: Molodaya gvardiya. 2016, p. 244. (in Russian)]
- Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б., ред. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017, 1008 с. [Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., Manukhin I.B., ed. *Gynecology. National guideline.* 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 1008p. (in Russian)]
- Киселев В.И., Сметник В.П., Сутурина Л.В., Селиванов С.П., Рудакова Е.Б., Рахматуллина Е.Б. и др. Индолкарбинол — метод мультитаргетной терапии при циклической мастодинии. *Акушерство и гинекология.* 2013; 7: 56–62. [Kiselev V.I., Smetnik V.P., Suturina L.V., Selivanov S.P., Rudakova E.B., Rakhmatulina E.B. et al. *Indole carbinol: a multi-target therapy method for cyclic mammalgia.* *Obstetrics and Gynaecology.* 2013; 7: 56–62. (in Russian)]
- Сметник В.П., Гависова А.А., Билак Н.П., Друх В.М. Эффективность индолкарбинола при циклической мастодинии. *Пробл. репродукции.* 2013; 5: 49–53. [Smetnik V.P., Gavisova A.A., Bilak N.P., Drukh V.M. *Indole carbinol efficiency in cyclic mammalgia.* *Problems of reproduction.* 2013; 5: 49–53. (in Russian)] ■

Поступила / Received: 09.01.2020

Принята к публикации / Accepted: 13.01.2020