

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ НОВОЙ ФОРМУЛЯЦИИ ДИИНДОЛИЛМЕТАНА У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ БЕЗ АТИПИИ

[В. М. Друх¹, М. А. Пальцев², И. Н. Кузнецов³, Е. А. Андрианова⁴, П. М. Барановский⁵](#)

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва)

²ФГБУ «Российская академия наук» (г. Москва)

³ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им.
А.И. Евдокимова» (г. Москва)

⁴ЗАО «ИльмиксГрупп» (г. Москва)

⁵НИЦ «Курчатовский институт» (г. Москва)

Целью исследования являлась оценка безопасности и переносимости терапии препаратом «Цинетон» на основе дииндолилметана (ДИМ) у пациенток с диагнозом гиперплазия эндометрия без атипии. Участницы исследования (81 пациентка) были рандомизированы на 3 группы. Пациентки 1-й группы получали исследуемый препарат в дозе 400 мг ДИМ в сутки. Пациентки 2-й группы получали исследуемый препарат в дозе 600 мг ДИМ в сутки. Пациентки 3-й группы получали плацебо. Дополнительно к приему исследуемого препарата и плацебо пациентки получали стандартную гормональную терапию в течение 160-ти дней. Оценка безопасности и переносимости терапии проводилась по результатам регистрации нежелательных явлений (НЯ) клинически и с помощью инструментально-лабораторных методов исследования. В ходе исследования суммарно было зарегистрировано 16 НЯ (19,8 %) в основном со стороны репродуктивной системы, 7 НЯ были связаны с прекращением приема препарата (1 — в группе приема «Цинетон» 400 мг ДИМ в сутки, 3 — в группе приема «Цинетон» 600 мг ДИМ в сутки, 1 — в группе плацебо). Отличия между группами по частоте НЯ и случаям непереносимости при сравнении с группой плацебо были статистически незначимы при применении обеих доз.

Ключевые слова: 3,3'-дииндолилметан (ДИМ), клиническое исследование, безопасность, переносимость, плюроник, гиперплазия эндометрия.

Друх Вадим Михайлович — кандидат медицинских наук, руководитель научных проектов Института медико-биологических проблем ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, e-mail: DruhVM@ilmixgroup.ru

Пальцев Михаил Александрович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный ученый секретарь Президиума РАН, г. Москва, e-mail: mpaltzev@gmail.com

Кузнецов Игорь Николаевич — кандидат биологических наук, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», г. Москва, e-mail: Kuznetsovin@ilmixgroup.ru

Андрианова Евгения Александровна — медицинский советник ЗАО «ИльмиксГрупп», г. Москва, e-mail: AndrianovaEA@ilmixgroup.ru

Барановский Павел Менделеевич — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник НИЦ «Курчатовский институт», г. Москва, e-mail: pbaranovsky@ya.ru

Введение. В 2012 году во всем мире было зарегистрировано около 320-ти тыс. новых случаев заболеваемости раком эндометрия (РЭ) и 76 тыс. случаев смертности от РЭ [1]. При этом все чаще отмечается тенденция к увеличению доброкачественных и предраковых заболеваний эндометрия, которые составляют в структуре гинекологической патологии от 5 до 25 % [2].

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) представляет собой группу заболеваний, обусловленных морфологическими изменениями желез и стромы эндометрия. Риск злокачественной трансформации ГЭ зависит, прежде всего, от выраженности клеточной атипии, а также от таких факторов риска, как пременопаузальный период, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), ожирение, бесплодие, диабет [3]. В настоящее время выделяют простую и комплексную ГЭ без атипии и простую и комплексную ГЭ с атипией. ГЭ с атипией ассоциируется с высоким риском злокачественной трансформации в очагах усиленной пролиферации и структурной перестройки эпителия [4, 5].

Избыточная эстрогенная стимуляция, вызывающая пролиферацию эндометрия, является фактором, определяющим частоту и характер различных форм гиперплазии в отсутствие антипролиферативного влияния прогестина [6, 7]. Подавление апоптоза в эндометрии также может привести к неуправляемой клеточной пролиферации и развитию гиперпластических процессов и опухолей [8]. В генезе развития патологии эндометрия особое место занимает активность факторов роста, а именно эпидермального фактора роста (EGF), трансформирующего фактора роста β (TGF- β), основного фактора роста фибробластов (bFGF) и инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I), которые стимулируют рост клеток РЭ [9–12]. В последнее время все чаще отмечается роль воспалительных процессов, а также эпигеномных нарушений в прогрессировании патологических процессов эндометрия [13, 14]. Общие патогенетические механизмы возникновения ГЭ и РЭ могут свидетельствовать о взаимосвязи между ними и системном характере поражения тела матки.

Традиционным терапевтическим подходом к ГЭ является назначение гормональной терапии, или стандартное хирургическое лечение: лапароскопическая гистерэктомия, удаление придатков матки и/или лимфодиссекция [15]. Зачастую у больных, получивших хирургическое и/или гормональное лечение, отмечается рецидив и дальнейшее прогрессирование заболевания [16].

К средствам таргетной фармакологической коррекции гиперпластических процессов эндометрия относится, в частности, индол-3-карбинол (ИЗК) и его метаболический

продукт 3,3'-дииндолилметан (ДИМ) [17, 18]. Данные активные субстанции восстанавливают баланс эстрогенов в организме женщин [19, 20], нейтрализуют действие ростовых факторов, стимулирующих развитие ГЭ и РЭ, а также индуцируют избирательный апоптоз трансформированных клеток [8, 21]. Есть данные, подтверждающие противоопухолевую эпигенетическую активность ДИМ, обусловленную ДНК-деметилированием «молчащих» опухоль-супрессорных генов [22].

С учетом мультитаргетного действия ДИМ был разработан лекарственный препарат «Цинетон» [23]. Входящий в его состав пльороник позволяет существенно увеличивать биологическую доступность активной субстанции при пероральном применении.

Нами было проведено двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование препарата «Цинетон» с целью оценки его безопасности и переносимости в сочетании со стандартной гормональной терапией у пациенток с диагнозом ГЭ без атипии.

Материалы и методы

Тестовые композиции. Капсулы (3,3'-дииндолилметан, 100 мг ДИМ в капсуле, ЗАО «ИльмиксГрупп», Россия), содержащие в качестве вспомогательных веществ коллифор 407 (пльороник), лактозы моногидрат, целлюлозу микрокристаллическую, кроскармеллозу натрия, магния стеарат; капсулы с плацебо (содержат только вспомогательные вещества). Препарат «Дюфастон» (Эбботт Биолоджикалз Б.В., Нидерланды): Дидрогестерон, 10 мг.

Пациенты и лечение. В исследование безопасности препарата «Цинетон» была включена 81 пациентка в возрасте 38–50 лет с гистологически верифицированным диагнозом ГЭ без атипии. Результаты изучения безопасности и переносимости препарата «Цинетон» были получены в рамках II фазы двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого многоцентрового исследования и являются промежуточными.

За 15 дней до начала активной терапии испытуемые проходили скрининговое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, пайпель-биопсию эндометрия либо лечебно-диагностическое выскабливание полости матки с гистологическим исследованием материала, УЗИ органов малого таза, гинекологический мазок на флору, тесты на инфекционные заболевания, клинический и биохимический анализ крови, ЭКГ. В исследование не включались пациентки в период пременопаузального и менопаузального возраста; женщины, страдающие субмукозной миомой матки, эндометриозом III степени, СПКЯ, а также имеющие РЭ или злокачественные новообразования любой другой локализации, артериальные или венозные тромбоэмболические нарушения, непереносимость лактозы, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой и нервной системы, почечную или печеночную недостаточность. В качестве критериев невключения в исследование были также приняты беременность и лактация, положительные тесты на RW и/или ВИЧ, злоупотребление алкоголем, наркотическая или лекарственная зависимость. Не допускалось использование других лекарственных препаратов за 30 дней до приема первой дозы исследуемого препарата.

После подписания информированного согласия испытуемых распределили поровну на 3 группы (n = 27): 2 экспериментальные и контрольную. Пациенткам 1-й экспериментальной группы исследуемый препарат назначался в дозе 200 мг (2 капсулы по 100 мг) 2 раза в день (суточная доза 400 мг ДИМ) в течение 160-ти дней. Пациенткам 2-й экспериментальной группы — в дозе 300 мг (3 капсулы по 100 мг) 2 раза в день

(суточная доза 600 мг ДИМ) в течение 160-ти дней. Пациентки контрольной группы получали 400 или 600 мг плацебо (2 или 3 капсулы плацебо два раза в день соответственно) в течение 160-ти дней.

Дополнительно к приему исследуемого препарата все пациентки получали стандартную гормональную терапию в соответствии с рекомендациями Национального руководства по гинекологии: «Дидрогестерон» 10 мг/сут (1 таблетка 1 раз в день) с 16-го по 25-й день цикла, суммарно в течение 160-ти дней.

Исследование предусматривало 3 контрольных визита: в начале исследования, через 80 и 160 дней после начала исследования.

Оценка безопасности и переносимости терапии проводилась клинически и с помощью инструментально-лабораторных методов исследования. Все нежелательные явления (НЯ), наблюдавшиеся в процессе исследования, регистрировались с учетом их характера, степени выраженности, длительности и установленной связи с приемом исследуемого препарата. Мониторинг безопасности исследуемой терапии проводился на основании клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови (определение уровня глюкозы, белка, креатинина, общего билирубина, активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)). Также проводилось измерение температуры тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД), систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), регистрация ЭКГ. Непереносимостью считался факт прекращения приема препарата по причинам, связанным с развитием НЯ.

Статистическая обработка. Для определения статистической значимости различий между группами был использован точный критерий Фишера. Для оценки значимости отличий между группами по возрасту и индексу массы тела использован критерий Краскела-Уоллиса. Оценка 95 % доверительных интервалов (ДИ) проводилась с использованием метода Клоппера-Пирсона. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы SPSS Statistics 19.0.

Результаты исследования и их обсуждение. Безопасность терапии препаратом «Цинетон» у 81-й пациентки с диагнозом ГЭ без атипии оценивалась по результатам инструментальных исследований и клинических анализов. На этапе скрининга у пациенток были проанализированы демографические показатели (рост, возраст, масса тела и ИМТ (индекс массы тела)), данные по основным жизненным показателям, а также показатели ЭКГ, клинического и биохимического анализов крови. Исследуемые группы пациенток были сопоставимы по анализируемым показателям, что позволило объединить пациенток в группы исследования.

В результате исследования был определен профиль безопасности препарата «Цинетон» при применении различных дозировок в течение 160-ти дней исследования.

На протяжении исследования в группах случаи НЯ отмечены у 16-ти пациенток (19,8 %): в группе плацебо ($n = 27$) у 4-х пациенток; в группе терапии «Цинетон» 400 мг ДИМ в сутки ($n = 27$) — у 7-ми пациенток, в группе терапии «Цинетон» 600 мг ДИМ в сутки ($n = 27$) — у 5-ти пациенток (табл. 1 и рис. 1). На протяжении всего периода наблюдения не было отмечено ни одного случая возникновения серьезных НЯ в исследуемых группах. Отличия между группами по частоте НЯ статистически незначимы ($p = 0,503$ и $1,000$ при сравнении групп с дозой «Цинетона» 400 и 600 мг/сут с группой плацебо соответственно); однако, с ростом числа наблюдений возможно появление значимых отличий.

Таблица 1

**Количество пациенток с нежелательными явлениями в группах исследования
(160 дней терапии)**

Наличие НЯ	Количество пациенток с НЯ								
	«Цинетон» (400 мг/сут) + «Дидрогестерон» (n = 27)			«Цинетон» (600 мг/сут) + «Дидрогестерон» (n = 27)			Плацебо + «Дидрогестерон» (n = 27)		
	Абс.	Доля (%)	95% ДИ	Абс.	Доля (%)	95% ДИ	Абс.	Доля (%)	95% ДИ
Нет	20	74,1	11,1-46,3	22	82,5	6,3-38,1	23	85,2	4,2-33,7
Да	7	25,9		5	18,5		4	14,8	

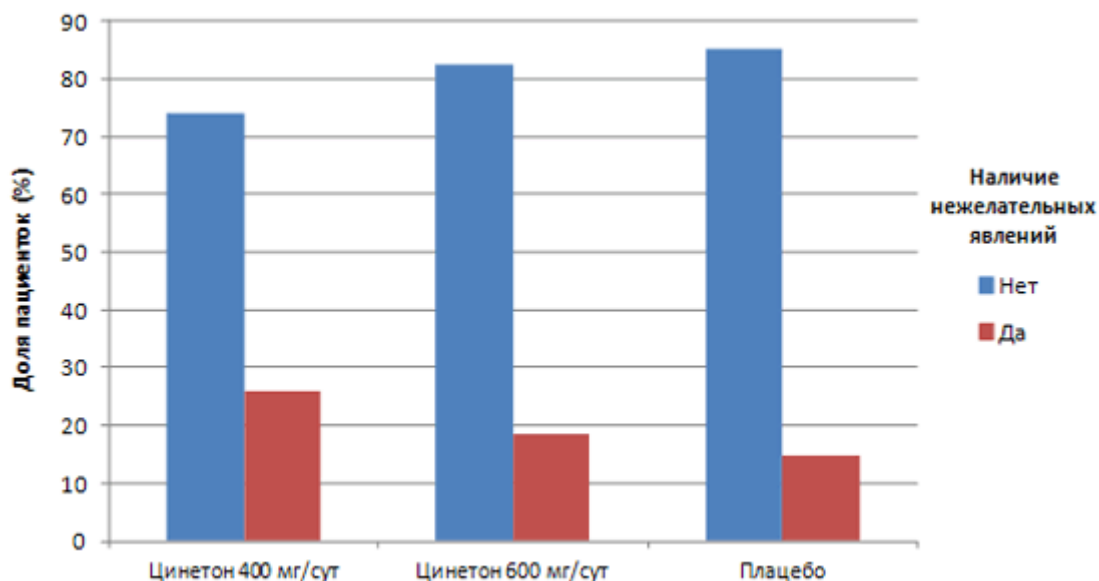


Рис. 1. Количество пациенток с НЯ в группах исследования (160 дней терапии)

Преимущественно наблюдаемые НЯ были связаны с органами репродуктивной системы (табл. 2).

Таблица 2

Виды НЯ в группах исследования (160 дней терапии)

Вид НЯ	Количество НЯ		
	«Цинетон» (400 мг/сут) + «Дидрогестерон» (n = 27)	«Цинетон» (600 мг/сут) + «Дидрогестерон» (n = 27)	Плацебо + «Дидрогестерон» (n = 27)
Анемия	—	1	—
Боли в эпигастрии	—	1	—
Жидкий стул, метеоризм	1	—	—
Изжога, отрыжка	—	1	—
Кожный зуд	1	—	—
Маточное кровотечение	—	—	1
Повышение уровня АЛТ и АСТ в плазме	2	1	—

Полип цервикального канала	—	—	1
Полип эндометрия	1	—	—
Увеличение менструальной кровопотери	—	1	—
Увеличение менструальной кровопотери, анемия	1	—	—
Удлинение менструального цикла	—	—	1
Фолликулярная киста яичника	—	—	1
Фурункулез	1	—	—
Эзофагальный рефлюкс	1	—	—

В настоящем исследовании также был проведен анализ переносимости проводимой терапии препаратом «Цинетон» в сочетании с гормональной терапией дигидростероном у пациенток с ГЭ без атипии. По результатам исследования были отмечены редкие случаи прекращения лечения из-за появления НЯ в исследуемых группах. Количество случаев непереносимости в группе плацебо (n = 27) составило 2 случая; в группе терапии «Цинетон» 400 мг ДИМ в сутки составило (n = 27) — 1 случай, в группе терапии «Цинетон» 600 мг ДИМ в сутки (n = 27) — 4 случая (табл. 3 и рис. 2).

Таблица 3

Количество пациенток со случаями непереносимости в группах исследования (160 дней терапии)

Наличие случаев непереносимости	Количество пациенток со случаями непереносимости								
	«Цинетон» (400 мг/сут) + «Дигидростерон» (n = 27)			«Цинетон» (600 мг/сут) + «Дигидростерон» (n = 27)			Плацебо + «Дигидростерон» (n = 27)		
	Абс.	Доля (%)	95% ДИ	Абс.	Доля (%)	95% ДИ	Абс.	Доля (%)	95% ДИ
Нет	26	96,3	0,1-18,9	23	85,2	4,2-33,7	25	92,6	0,9-24,3
Да	1	3,7		4	14,8		2	7,4	

Отличия между группами по частоте случаев непереносимости статистически незначимы (p = 0,618 и 0,669 при сравнении групп с дозой «Цинетона» 400 и 600 мг/сут с группой плацебо соответственно).

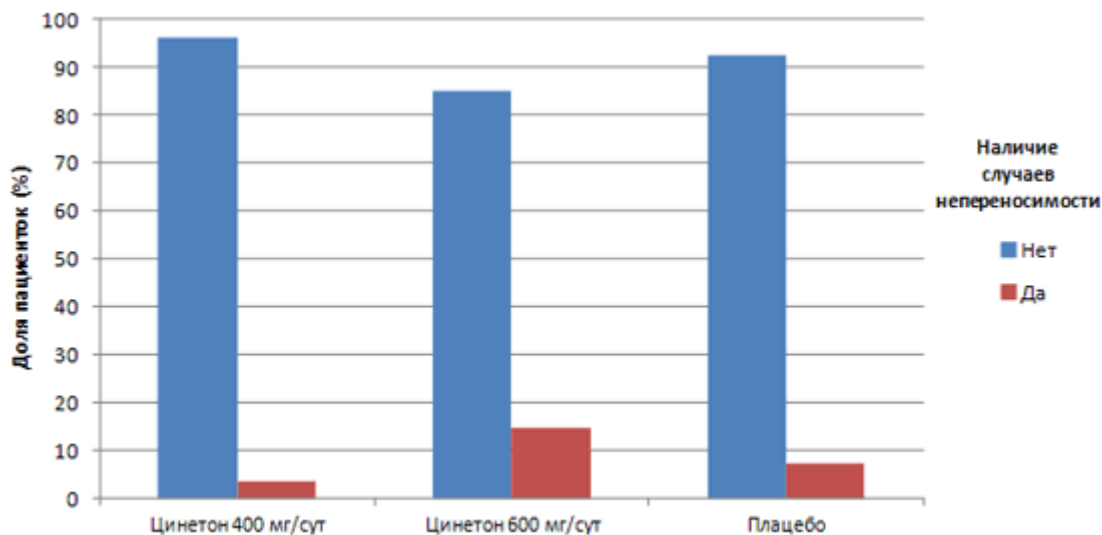


Рис. 2. Количество пациенток со случаями непереносимости в группах исследования (160 дней терапии)

Приведенные результаты изучения безопасности и переносимости препарата «Цинетон», полученные в рамках двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого многоцентрового исследования, являются промежуточными (исследование планируется закончить в 2016 году). Согласно полученным в ходе исследований промежуточным данным у пациенток, отвечающих критериям включения (диагноз ГЭ без атипии), применение препарата «Цинетон» не вызывало развитие серьезных НЯ, при этом значимых отличий в частотах НЯ между группами не было. При дальнейшем проведении II фазы клинических исследований будет изучена безопасность препарата у большего числа пациенток, а также его эффективность в лечении ГЭ без атипии.

«Научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы были выполнены в ФГАОУ ВО „Российский университет дружбы народов“ в рамках исполнения договора № 02.G25.31.0080 от 23 мая 2013 года на реализацию комплексного проекта по созданию высокотехнологичного производства „Производство лекарственных средств на основе биотехнологий для лечения социально значимых заболеваний“, финансируемого Министерством образования и науки Российской Федерации в соответствии с постановлением Правительства РФ № 218 от 9 апреля 2010 года».

Список литературы

1. GLOBOCAN 2012 v. 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [electron resource] / J. Ferlay [et al.] // Lyon, France : International Agency for Research on Cancer, 2013. — Access mode : (<http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year). — Access date : 07.08.2015.
2. Воспалительный процесс в этиологии и патогенезе рака эндометрия / Л. В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. — 2007. — № 13. — P. 21-25.
3. Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma / P. Uharcek // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 2008. — Vol. 34 (5). — P. 776-783.
4. The behavior of endometrial hyperplasia : a prospective study. Endometrial Hyperplasia Study Group / N. Terakawa [et al.]. // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 1997. — Vol. 23 (3). — P. 223-230.
5. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma / X. Mattias-Guiu [et al.] // Human Pathology. — 2001. — Vol. 32 (6). — P. 569-577.
6. Molecular analysis of endometrial tumorigenesis : importance of complex hyperplasia

- regardless of atypia / T. T. Nieminen [et al.] // Clin. Cancer Res. — 2009. — Vol. 15 (18). — P. 5772-5783.
7. Catch it before it kills : progesterone, obesity, and the prevention of endometrial cancer / M. J. Carlson [et al.] // Discov Med. — 2012. — Vol. 14 (76). — P. 215-222.
 8. Vaskivuo T. E. Apoptosis and apoptosis-related factors Bcl-2, Bax, tumor necrosis factor-alpha, and NF-kappaB in human endometrial hyperplasia and carcinoma / T. E. Vaskivuo, F. Stenbäck, J. S. Tapanainen // Cancer. — 2002. — Vol. 95 (7). — P. 1463-71.
 9. Autocrine stimulation of IGF1 in estrogen-induced growth of endometrial carcinoma cells : involvement of the mitogen-activated protein kinase pathway followed by up-regulation of cyclin D1 and cyclin E / H. Kashima [et al.] // Endocrine-Related Cancer. — 2009. — Vol. 16. — P. 113-122.
 10. Expression of Efp, VEGF and bFGF in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue / H. Dai [et al.] // Oncol. Rep. — 2010. — Vol. 23 (3). — P. 795-799.
 11. Piestrzeniewicz-Ulanska D. TGF- β Signaling in Endometrial Cancer. In Transforming Growth Factor- β in Cancer Therapy / D. Piestrzeniewicz-Ulanska, D. McGuinness, G. Yeaman // Cancer Drug Discovery and Development / Edited by Jakowlew S. Totowa, NJ : Humana Press. — 2008. — Vol. II. — P. 63-78.
 12. Tavartkiladze A. Expression of Epidermal Growth Factor Receptor in Human Endometrial Hyperplasia and Carcinoma / A. Tavartkiladze // Ann Oncol. — 2015. — Vol. 26 (Suppl 2). — P. 24.
 13. Takada Y. Indole-3-carbinol suppresses NF-kappa B and I kappa B alpha kinase activation causing inhibition of expression of NF-kappa B-regulated antiapoptotic and metastatic gene products and enhancement of apoptosis in myeloid and leukemia cells / Y. Takada, M. Andreeff, B. Aggarwal // Blood. — 2005. — Vol. 106. — P. 641-649.
 14. Пат. 2466390 Российская Федерация, МПК G01N. Способ прогнозирования развития рака тела матки при патологических процессах эндометрия у женщин репродуктивного возраста / Сидорова И. С., Унанян А. Л., Власов Р. С., Залетаев Д. В., Вознесенский В. И. — № 2011105301 ? заявл. 15.02.2011 ? опубл. 10.11.2012, Бюл. № 31. — 7 с.
 15. Qvigstad E. Surgical Treatment of Endometrial Cancer and Atypical Hyperplasia : A Trend Shift from Laparotomy to Laparoscopy [electron resource] / E. Qvigstad, M. Lieng // Obstet. Gynecol. Int. — 2011. — Access mode : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3140043/>). — Access date : 07.08.2015.
 16. Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment : a cohort study with long-term follow-up / I. D. Gallos [et al.] // Hum Reprod. — 2013. — Vol. 28 (5). — P. 1231-1236.
 17. Kojima T. Chemoprevention of Spontaneous Endometrial Cancer in Female Donryku Rats by Dietary Indole-3-carbinol / T. Kojima, T. Tanaka, H. Mori // Cancer Research. — 1994. — Vol. 54 (6). — P. 1446-1449.
 18. Diindolylmethane inhibits cervical dysplasia, alters estrogen metabolism, and enhances immune response in the K14-HPV16 transgenic mouse model / D.W. Sepkovic [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. — 2009. — Vol. 18 (11). — P. 2957-2964.
 19. Lord R. S. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection : rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites / R. S. Lord, B. Bongiovanni, J. A. Bralley // Altern. Med. Rev. — 2002. — Vol. 7 (2). — P. 112-129.
 20. 3,3'-Diindolylmethane induces apoptosis in human cancer cells / X. Ge [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. — 1996. — Vol. 228 (1). — P. 153-158.
 21. Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3'-diindolylmethane in vitro in TRAMP C1 cell line

- and in vivo TRAMP prostate tumors / T. Y. Wu [et al.] // The AAPS J. — 2013. — Vol. 15 (3). — P. 864-874.
22. Inactivation of NF-kappaB by 3,3'-diindolylmethane contributes to increased apoptosis induced by chemotherapeutic agent in breast cancer cells / K. M. Rahman [et al.] // Mol. Cancer Ther. — 2007. — Vol. 6. — P. 2757-2765.
23. Pat. WO2011034465 Russia A1 IPC A61K 31/404 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01) A61K 9/107 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01). A pharmaceutical composition for peroral administration of diindolylmethane / Kiselev V., Vasilyeva I. — N PCT/RU2010/000487 ;International Filing Date : 07.09.2010 ; Publication Date : 24.03.2011.

RESULTS OF RESEARCH OF SAFETY AND ACCEPTABILITY OF NEW FORMULIZATION OF DIINDOLYLMETHANE AT PATIENTS WITH HYPERPLASIA OF ENDOMETRIUM WITHOUT ATYPIA

[V. M. Drukh¹, M. A. Paltsev², I. N. Kuznetsov³, E. A. Andrianova⁴, P. M. Baranovskiy⁵](#)

¹*FSAEE HE «Peoples' Friendship University of Russia» (Moscow)*

²*FSBE «Russian Academy of Science» (Moscow)*

³*SBEI HPE «Moscow state medical stomatological university n. a. A. I. Evdokimov» of Ministry of Health (Moscow)*

⁴*JSC «IlmixGroup» (Moscow)*

⁵*SRC «The Kurchatov Institute» (Moscow)*

The objective of research was the assessment of safety and acceptability of therapy by «Cineton» preparation on the basis of diindolylmethane (DIM) at patients with the diagnosis of hyperplasia of endometrium without atypia. Participants of research (81 patients) were randomized into 3 groups. Patients of the 1st group received the studied preparation in a dose of 400 mg of DIM per day. Patients of the 2nd group received the studied preparation in a dose of 600 mg of DIM per day. Patients of the 3rd group received placebo. The patients received standard hormonal therapy within 160 days in addition to taking of the studied preparation and placebo. The assessment of safety and acceptability of therapy was carried out according to results of registration of the undesirable phenomena (UP) clinically and by means of tool and laboratory methods of research. Totally during research 16 UP (19,8 %) were registered generally from reproductive system, 7 UP were connected with the termination of taking of preparation (1 — in group of «Cineton» taking of 400 mg of DIM per day, 3 — in group of «Cineton» taking of 600 mg of DIM per day, 1 — in group of placebo). Differences between groups on the UP frequency and cases of intolerance when comparing with placebo group weren't statistically significant at application of both doses.

Keywords: 3,3'-diindolylmethane (DIM), clinical trial, safety, acceptability, pluronic, hyperplasia of endometrium.

About authors:

Drukh Vadim Mikhaylovich — candidate of medical science, principal of scientific projects of Institute of medicobiological problems at FSAEE HE «Peoples' Friendship University of Russia», e-mail: DruhVM@ilmixgroup.ru

Paltsev Mikhail Aleksandrovich — doctor of medical science, professor, academician of the Russian Academy of Science, chief scientific secretary of the Russian Academy of Sciences Presidium, e-mail: mpaltzev@gmail.com

Kuznetsov Igor Nikolaevich — candidate of biological science, assistant of chair of clinical laboratory diagnostics at SBEI HPE «Moscow state medical stomatological university n. a. A. I. Evdokimov» of Ministry of Health, e-mail: Kuznetsovin@ilmixgroup.ru

Andrianova Evgenia Aleksandrovna — medical adviser at JSC «IlmixGroup», e-mail: AndrianovaEA@ilmixgroup.ru

Baranovsky Pavel Mendeleevich — candidate of biological science, leading researcher of SRC «The Kurchatov Institute», e-mail: pbaranovsky@ya.ru

List of the Literature:

1. GLOBOCAN 2012 v. 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [electron resource] / J. Ferlay [et al.] // Lyon, France : International Agency for Research on Cancer, 2013. — Access mode : (<http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year). — Access date : 07.08.2015.
2. Inflammatory process in etiology and pathogenesis of endometrium cancer / L. V. Adamyan [et al.] // Problems of reproduction. — 2007. — N 13. — P. 21-25.
3. Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma / P. Uharcek // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 2008. — Vol. 34 (5). — P. 776-783.
4. The behavior of endometrial hyperplasia : a prospective study. Endometrial Hyperplasia Study Group / N. Terakawa [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 1997. — Vol. 23 (3). — P. 223-230.
5. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma / X. Mattias-Guiu [et al.] // Human Pathology. — 2001. — Vol. 32 (6). — P. 569-577.
6. Molecular analysis of endometrial tumorigenesis : importance of complex hyperplasia regardless of atypia / T. T. Nieminen [et al.] // Clin. Cancer Res. — 2009. — Vol. 15 (18). — P. 5772-5783.
7. Catch it before it kills : progesterone, obesity, and the prevention of endometrial cancer / M. J. Carlson [et al.] // Discov Med. — 2012. — Vol. 14 (76). — P. 215-222.
8. Vaskivuo T. E. Apoptosis and apoptosis-related factors Bcl-2, Bax, tumor necrosis factor-alpha, and NF-kappaB in human endometrial hyperplasia and carcinoma / T. E. Vaskivuo, F. Stenbäck, J. S. Tapanainen // Cancer. — 2002. — Vol. 95 (7). — P. 1463-71.
9. Autocrine stimulation of IGF1 in estrogen-induced growth of endometrial carcinoma cells : involvement of the mitogen-activated protein kinase pathway followed by up-regulation of cyclin D1 and cyclin E / H. Kashima [et al.] // Endocrine-Related Cancer. — 2009. — Vol. 16. — P. 113-122.
10. Expression of Efp, VEGF and bFGF in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue / H. Dai [et al.] // Oncol. Rep. — 2010. — Vol. 23 (3). — P. 795-799.
11. Piestrzeniewicz-Ulanska D. TGF- β Signaling in Endometrial Cancer. In Transforming Growth Factor- β in Cancer Therapy / D. Piestrzeniewicz-Ulanska, D. McGuinness, G. Yeaman // Cancer Drug Discovery and Development / Edited by Jakowlew S. Totowa, NJ : Humana Press. — 2008. — Vol. II. — P. 63-78.
12. Tavartkiladze A. Expression of Epidermal Growth Factor Receptor in Human Endometrial Hyperplasia and Carcinoma / A. Tavartkiladze // Ann Oncol. — 2015. — Vol. 26 (Suppl 2). — P. 24.
13. Takada Y. Indole-3-carbinol suppresses NF-kappa B and I kappa B alpha kinase activation causing inhibition of expression of NF-kappa B-regulated antiapoptotic and metastatic gene products and enhancement of apoptosis in myeloid and leukemia cells / Y. Takada, M. Andreeff, B. Aggarwal // Blood. — 2005. — Vol. 106. — P. 641-649.

14. Pat. 2466390 Russian Federation, MPK G01N. Method of forecasting of development of endometrial cancer at pathological processes endometrium at women of reproductive age / Sidorov I. S., Unanyan A. L., Vlasov R. S., Zaletayev D. V., Voznesensky V. I. — N. 2011105301 ? appl. 15.02.2011 ? publ. 10.11.2012, Bulletin N 31. — 7 P.
15. Qvigstad E. Surgical Treatment of Endometrial Cancer and Atypical Hyperplasia : A Trend Shift from Laparotomy to Laparoscopy [electron resource] / E. Qvigstad, M. Lieng // Obstet. Gynecol. Int. — 2011. — Access mode : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3140043/>). — Access date : 07.08.2015.
16. Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment : a cohort study with long-term follow-up / I. D. Gallos [et al.] // Hum Reprod. — 2013. — Vol. 28 (5). — P. 1231-1236.
17. Kojima T. Chemoprevention of Spontaneous Endometrial Cancer in Female Donryku Rats by Dietary Indole-3-carbinol / T. Kojima, T. Tanaka, H. Mori // Cancer Research. — 1994. — Vol. 54 (6). — P. 1446-1449.
18. Diindolylmethane inhibits cervical dysplasia, alters estrogen metabolism, and enhances immune response in the K14-HPV16 transgenic mouse model / D.W. Sepkovic [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. — 2009. — Vol. 18 (11). — P. 2957-2964.
19. Lord R. S. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection : rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites / R. S. Lord, B. Bongiovanni, J. A. Bralley // Altern. Med. Rev. — 2002. — Vol. 7 (2). — P.112—129.
20. 3,3'-Diindolylmethane induces apoptosis in human cancer cells / X. Ge [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. — 1996. — Vol. 228 (1). — P. 153-158.
21. Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3'-diindolylmethane in vitro in TRAMP C1 cell line and in vivo TRAMP prostate tumors / T. Y. Wu [et al.] // The AAPS J. — 2013. — Vol. 15 (3). — P. 864-874.
22. Inactivation of NF-kappaB by 3,3'-diindolylmethane contributes to increased apoptosis induced by chemotherapeutic agent in breast cancer cells / K. M. Rahman [et al.] // Mol. Cancer Ther. — 2007. — Vol. 6. — P. 2757-2765.
23. Pat. WO2011034465 Russia A1 IPC A61K 31/404 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01) A61K 9/107 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01). A pharmaceutical composition for peroral administration of diindolylmethane / Kiselev V., Vasilyeva I. — N PCT/RU2010/000487 ;International Filing Date : 07.09.2010 ; Publication Date : 24.03.2011.