

# Адьювантная терапия при миоме матки и генитальном эндометриозе

И.В. Кузнецова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms.smith.ivk@gmail.com

Для цитирования: Кузнецова И.В. Адьювантная терапия при миоме матки и генитальном эндометриозе // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 19. С. 20–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-19-20-30

*Заболевания органов репродуктивной системы, связанные с патологической пролиферацией, имеют общие патогенетические характеристики, обусловленные эпигенетическими изменениями клеточных популяций. При достаточно большом арсенале средств для лечения пациенток с пролиферативными заболеваниями остается неудовлетворенность его результатами как в отношении достижения текущего эффекта, так и в отношении снижения отдаленных рисков из-за склонности к неконтролируемому клеточному росту. В связи с этим приобретает актуальность поиск способов коррекции образа жизни с целью повышения эффективности применяемых терапевтических методов и улучшения прогноза здоровья женщин с заболеваниями, связанными с избыточной пролиферацией. Речь прежде всего идет о рациональном питании, которое должно включать дотацию биологически активных веществ, известных как фитопротекторы опухолевых и воспалительных процессов. К таким биологически активным веществам относятся индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат, давно применяемые в гинекологической практике в виде биодобавок.*

**Ключевые слова:** миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, доброкачественные заболевания молочной железы, пролиферация, хроническое воспаление, индинол-3-карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат

**В** реальной клинической практике врач-гинеколог ежедневно сталкивается с проблемой ведения пациенток с заболеваниями, ассоциированными с избыточной пролиферацией гормонозависимых тканей. Распространенность этих заболеваний, иногда объединяемых понятием гиперпластических процессов репродуктивной системы, крайне велика, а клиническая картина достаточно вариабельна – от бессимптомного течения до тяжелых проявлений в виде хронического болевого синдрома, аномального маточного кровотечения (АМК), бесплодия [1].

Методов лечения много. Вместе с тем вопросы ведения женщин с гиперпластическими заболеваниями

репродуктивных органов, особенно в долгосрочной перспективе, остаются открытыми [2].

Одним из важных направлений поиска способа достижения стойкой ремиссии и профилактики рецидивов гиперпластических процессов является модификация питания. Применяемые с этой целью биологически активные добавки (БАД) к пище представляют собой и альтернативные, и адьювантные методы комплексного подхода к ведению больных.

## Клиническое наблюдение 1

Пациентка, 41 год, наблюдается у гинеколога по поводу гиперплазии эндометрия без атипии, миомы



матки, фиброзно-кистозной мастопатии. Пришла на плановый визит.

Семейный анамнез: у матери и бабушки по материнской линии ожирение, у бабушки сахарный диабет 2-го типа, у матери гистерэктомия в 56 лет по поводу атипической гиперплазии эндометрия, миомы матки. В личном анамнезе ожирение 1-й степени, метаболический синдром, наблюдается у маммолога по поводу доброкачественного заболевания молочной железы.

Менструации с 12 лет, установились сразу, по шесть-семь дней через 30–32 дня, умеренные по кровопотере, безболезненные. Половая жизнь с 19 лет, регулярная, контрацепция с помощью барьерных методов. Три беременности, в 20 лет – искусственный аборт без осложнений, в 25 лет – искусственный аборт с повторным кюретажем, осложненный длительным кровотечением на фоне острого эндометрита. В 36 лет своевременные роды на 38-й неделе гестации путем операции кесарева сечения из-за полного предлежания плаценты. Во время беременности – неоднократные кровотечения, железодефицитная анемия (ЖДА). За время беременности прибавка в весе 31 кг. После родов вернуться к исходной массе тела не удалось. Лактация на протяжении четырех месяцев.

Менструации возобновились через месяц после окончания лактации, нерегулярные, по 7–9 дней через 32–60 дней, обильные, безболезненные. В 39 лет после очередной задержки менструации началось длительное кровотечение. На третьей неделе кровотечения было выполнено лечебно-диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии. Результат гистологического исследования: сложная гиперплазия эндометрия без атипии. С целью контрацепции и терапии гиперплазии эндометрия пациентке была введена внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел (ЛНГ-ВМС). Через 11 месяцев наступила аменорея. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов малого таза в динамике – эндометрий тонкий, линейный, с нормальной эхоструктурой.

На момент установления ЛНГ-ВМС была диагностирована миома матки – два интерстициальных узла диаметром 26 и 12 мм. В процессе наблюдения отмечался небольшой рост доминантного миоматозного узла.

**Результаты осмотра.** Рост – 164 см, вес – 82 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 30,5 кг/м<sup>2</sup>. Артериальное давление (АД) – 132/89 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 68 уд/мин. Частота дыхательных движений (ЧДД) и температура тела в пределах нормальных значений.

Телосложение по женскому фенотипу, конституция гиперстеническая. Кожные покровы нормальной окраски, сухие, гиперпигментация кожных складок. Подкожно-жировой слой развит избыточно с преимущественным распределением в верхнем отделе передней брюшной стенки. Молочные железы развиты правильно, при пальпации уплотнены,

при надавливании отделяемого из сосков нет. Признаков заболеваний внутренних органов при осмотре не выявлено.

**Гинекологический осмотр.** Наружные половые органы сформированы правильно, слизистая оболочка влагалища нормальной розовой окраски, складчатость выражена, отделяемое в умеренном количестве. Шейка матки цилиндрической формы, слизистая оболочка эктоцервикса не изменена, визуализируются нити ВМС. Тело матки увеличено до шести-семи недель беременности, поверхность неровная, деформирована миоматозными узлами. Матка при пальпации плотная, подвижная, безболезненная. Придатки не определяются, их область безболезненна. Патологических образований в малом тазу не обнаружено.

**Результаты лабораторно-инструментального обследования.** В клиническом анализе крови все показатели в пределах референсных значений. Биохимический анализ крови: уровни глюкозы – 5,3 ммоль/л, холестерина – 6,31 ммоль/л, триглицеридов – 1,51 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности – 4,11 ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности – 1,36 ммоль/л. Остальные показатели в пределах референсных значений. Ферритин – 52,7 мкг/л, инсулин – 14,2 мкЕД/л, витамин D – 33,7 нг/мл.

**УЗИ.** Увеличение размеров тела матки до 60 × 48 × 64 мм. Структура миометрия неоднородная, по правой боковой стенке в верхней трети и задней стенке в средней трети определяются два интерстициально-субсерозных узла миомы размером 33 и 17 мм. Зона рубца после кесарева сечения без особенностей. Толщина миометрия в области рубца – 5 мм. М-эхо – 1,9 мм, эндометрий линейный, в полости ВМС, деформации полости матки нет, яичники не увеличены, содержат по 2–4 фолликула. **Цитологическое исследование цервикального мазка.** В полученном материале клетки с признаками злокачественности не выявлены (NILM).

**Заключение маммолога:** фиброзно-кистозная мастопатия; фиброаденома левой молочной железы.

**Клинический диагноз.** Гиперплазия эндометрия без атипии. Множественная миома матки небольших размеров. Фиброзно-кистозная мастопатия, фиброаденома левой молочной железы. Ожирение 1-й степени, метаболический синдром.

**Рекомендации:**

1. Использование ЛНГ-ВМС до пяти лет.
2. Индинол® по две капсулы два раза в день в течение шести месяцев.
3. Эпигаллат® по две капсулы два раза в день в течение шести месяцев.
4. Визит к гинекологу, УЗИ органов малого таза, УЗИ молочных желез через шесть месяцев.

Общий план ведения пациентки в представленном клиническом наблюдении не вызывает нареканий. Острое АМК на фоне длительных нарушений менструального цикла в возрасте 39 лет было беспорядочным показанием к лечебно-диагностиче-

скому выскабливанию [3]. Применение ЛНГ-ВМС также обоснованно, поскольку гистологическая характеристика состояния эндометрия (сложная гиперплазия) в совокупности с клиническими факторами риска (хроническая ановуляция, ожирение, данные семейного анамнеза) указывала на возможность течения заболевания по неблагоприятному сценарию. Однако при хорошем результате терапии гиперплазии эндометрия в процессе использования ЛНГ-ВМС появилась проблема, которая могла свести на нет общий успех лечения.

Миома матки непредсказуемо реагирует на применение прогестеронов, но в большинстве случаев на фоне хорошего контроля тяжелых менструальных кровотечений миоматозные узлы увеличиваются [4]. Этим обстоятельством нельзя пренебрегать, поскольку рост миомы матки может стать самостоятельным показанием к гистерэктомии. Следовательно, актуален поиск вспомогательных средств, способных универсально контролировать патологические процессы, связанные с избыточной пролиферацией как в эндометрии, так и в миометрии. В целом все заболевания, ассоциированные с патологической пролиферацией, демонстрируют избыточную экспрессию аберрантных генов в аномальных клетках, обусловленную мутациями эпигенома в результате эпигенетической модификации, включенной в клеточную пролиферацию, дифференциацию и выживаемость [5].

В то же время многие вещества растительного происхождения, используемые в пище, идентифицированы как биоактивные субстанции, способные противодействовать развитию патологических процессов, связанных с избыточной пролиферацией, благодаря модулирующему влиянию растительных компонентов на геном [5, 6]. Но большинство из этих веществ эффективно в высоких дозах, которых невозможно достичь одной лишь диетой [7]. Поэтому дотация в виде БАД представляется разумным решением вопроса профилактики гиперпластических заболеваний. К таким веществам относится индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат.

Эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) содержится в экстракте листьев зеленого чая [8]. Этот представитель семейства полифенолов является мощным антиканцерогеном. Эффективность EGCG *in vivo* в микромолярных концентрациях предполагает, что его влияние опосредуется через взаимодействие со специфическими мишенями, включенными в регуляцию ключевых этапов клеточной пролиферации и метастазирования [9]. В качестве таких посредников недавно были идентифицированы несколько протеинов. В частности, трансмембранный рецептор 67LR, регулирующий клеточную пролиферацию и апоптоз, а также активность раковых стволовых клеток, обладает высокой аффинностью к EGCG. Кроме того, EGCG напрямую взаимодействует с Pin1, рецептором трансформи-

рующего фактора роста II и металлопротеиназами (MMPs), главным образом MMP2 и MMP9, которые соответственно регулируют EGCG-зависимое ингибирование ядерного фактора NF- $\kappa$ B, эпителиально-мезенхимальный переход и клеточную инвазию [9].

EGCG взаимодействует с ДНК-метилтрансферазами и гистон-деацетилазами, которые регулируют эпигенетические изменения. Исследования показывают, что EGCG индуцирует эпигенетические изменения и другим способом, модифицируя экспрессию микроРНК и повышая антиоксидантную активность [10]. Комплексом этих свойств EGCG можно объяснить его онкосупрессивное действие. Индол-3-карбинол (I3C) экстрагируется из крестоцветных растений, (брокколи, белокочанная или цветная капуста) и известен как вещество, предохраняющее от избыточной пролиферации и канцерогенеза, в том числе в органах репродуктивной системы [11, 12]. Механизм действия этого биоактивного вещества, индуктора II фазы детоксикации ксенобиотиков [13], в отношении эстроген-зависимой пролиферации описывается прежде всего в рамках переклочения эстрогенного метаболизма в сторону «слабых эстрогенов» и блокады путей стимуляции патологической пролиферации. Соотношение концентраций метаболитов эстрогенов 2-гидроксиэстрогена (2-OH<sub>1</sub>) и 16-гидроксиэстрогена (16-OH<sub>1</sub>) отражает склонность организма к избыточной пролиферации. Показано, что значение индекса 2-OH<sub>1</sub>/16-OH<sub>1</sub> > 1,8 обратно коррелирует с показателем смертности от всех причин после перенесенного рака молочной железы (РМЖ) за период наблюдения до 18 лет (отношение рисков 0,74; 95%-ный доверительный интервал 0,56–0,98). Аналогичные тенденции имели место в популяции женщин без РМЖ [14].

Кроме эффекта смещения метаболизма эстрогенов в сторону 2-OH<sub>1</sub> I3C защищает клетки от окислительного стресса, ассоциированного с избыточным образованием активных форм кислорода. В клеточных линиях РМЖ 3,3'-дииндолилметан (DIM), метаболит I3C, подавляет активность Akt/NF- $\kappa$ B сигнального пути, промотируя апоптоз и ингибируя ангиогенез [12]. Добавление к среде культивирования опухолевых стволовых клеток I3C приводит к гибели последних, что объясняется действием DIM [15, 16]. Кроме того, DIM может предохранять от РМЖ через активацию miR-212/132, которая в ответ подавляет экспрессию метастатического SOX4 [17].

В 80% наблюдений у женщин репродуктивного возраста прием 200 мг I3C в течение шести месяцев способствовал достоверному уменьшению объема матки, снижению кровоснабжения и стабилизации размеров доминантного миоматозного узла [18]. Однако эффект I3C зависит от дозы, которая может колебаться от 120 до 400 мг в сутки. Например, в одной капсуле (300 мг) БАД Индинол® содержится 90 мг активной субстанции. Следовательно, для до-



стижения максимального эффекта Индинол® надо принимать по две капсулы два раза в сутки. Курс приема аналогичен таковому БАД Эпигаллат® – шесть месяцев. Содержание EGCG в одной капсуле (500 мг) средства Эпигаллат® не менее 45 мг. Таким образом, на ежедневный прием требуется две капсулы два раза в сутки. Учитывая синергизм действующих веществ, их рекомендуют принимать одновременно.

Совместное применение I3C и EGCG увеличивает эффективность их действия. У пациенток после миомэктомии прием I3C (Индинол®) и EGCG (Эпигаллат®) сокращал частоту рецидивов при двухлетнем наблюдении: у женщин, получавших Индинол® и Эпигаллат® в течение шести месяцев, рецидив заболевания наблюдался в 5,5% случаев против 18% в группе контроля, пациентки которой не применяли адьювантных средств [19].

Аргументом в пользу назначения средств Индинол® и Эпигаллат® в рассматриваемом клиническом наблюдении служат также доброкачественные изменения в молочной железе, внимание к которым обусловлено лидирующим положением РМЖ по заболеваемости и смертности женского населения от онкологических заболеваний во всем мире [20].

Развитие РМЖ во многом зависит от снижения экспрессии генов-супрессоров опухолевого роста. Небольшой процент опухолей связан с наследуемыми деактивирующими мутациями этих генов, но более значительный вклад в патогенез заболевания вносят эпигенетические компоненты. Опосредующие данный механизм канцерогенеза факторы обнаружены в продуктах питания, напитках и других составляющих внешней среды. Наряду с ними в природной среде существуют антиканцерогенные факторы. В частности, аскорбат, ресвератрол, генистеин, индолы, фолаты, цианокобаламин защищают молочную железу от злокачественного перерождения [21].

Эффекты пищевых добавок с I3C и DIM изучались в клинической практике. У здоровых женщин, носителей BRCA, получавших 100 мг DIM ежедневно в течение года, наблюдалось достоверное ( $p = 0,031$ ) снижение маммографической плотности по сравнению с пациентками контрольной группы [22].

Последним аргументом в пользу приема I3C и EGCG в данном случае является наличие метаболических нарушений. Диета с включением крестоцветных может рассматриваться как один из способов нормализации избыточного веса, но связь индолы с метаболическим синдромом намного глубже. Все компоненты этого распространенного и социально значимого состояния характеризуются хроническим воспалением и дисрегуляцией PI3K/AKT/mTOR, MAPK/EKR/JNK, Nrf2 и NF-kB сигнальных путей. Способность I3C и EGCG контролировать указанные пути обсуждается в контексте канцеропротекции, но она не менее значима в контроле метаболических нарушений [23]. Это объясняет неспецифический эф-

фект положительного влияния на здоровье в целом продуктов, содержащих I3C и EGCG, а также обосновывает применение пищевых добавок с данными биологически активными веществами в популяциях повышенного риска.

## Клиническое наблюдение 2

Пациентка, 32 года, наблюдается у гинеколога по поводу хронической тазовой боли, предположительно связанной с эндометриозом. В настоящее время завершила 15-месячный курс лечения диеногестом, установленный в инструкции по применению лекарственного средства.

Семейный анамнез неотягощен. В общем анамнезе хронический тонзиллит, синдром раздраженного кишечника.

Тазовая боль по типу дисменореи дебютировала в подростковом возрасте примерно через два-три года после первой менструации (менархе в 12 лет), но вначале была низкой интенсивности, возникала не каждый месяц, проходила самостоятельно. Со временем боль усилилась и стала возникать спонтанно между менструациями. После начала половой жизни в 19 лет периодически боль появлялась во время полового акта при глубоком проникновении.

В 28 лет из-за отсутствия беременности при регулярной половой жизни в отсутствие контрацепции на протяжении полутора лет пациентка обратилась к гинекологу. Было инициировано обследование для уточнения причин бесплодия, но в процессе проведения обследования пациентка рассталась со своим партнером и отказалась от продолжения диагностических процедур. В настоящее время половая жизнь нерегулярная, постоянного партнера нет.

В 30 лет женщина обратилась к гинекологу из-за ухудшения самочувствия по причине тазовой боли, которую оценивала максимально на 8 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Результаты осмотра и проведенного обследования очевидного субстрата боли не показали. С целью диагностики наружного генитального эндометриоза было предложено выполнение лапароскопии, но пациентка отказалась. В качестве альтернативы назначили эмпирическую терапию диеногестом.

На фоне приема диеногеста отмечалось существенное облегчение болевых симптомов после трех месяцев терапии. Лечение было продолжено до 15 месяцев. С четвертого месяца применения диеногеста была инициирована вспомогательная шестимесячная терапия растительными средствами Индинол® и Эпигаллат®. На фоне лечения отмечались дальнейшее уменьшение болевых симптомов и хорошая переносимость предписанных средств.

*Результаты осмотра.* Рост – 173 см, вес – 64 кг, ИМТ – 21,4 кг/м<sup>2</sup>. АД – 125/64 мм рт. ст., ЧСС – 72 уд/мин. ЧДД и температура тела в пределах нормальных значений. Телосложение по женскому фенотипу, конституция нормостеническая. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки нормальной окраски. Щито-

видная железа не увеличена, плотно-эластичной консистенции. Молочные железы развиты правильно, мягкие, при надавливании отделяемого из сосков нет. Признаков заболеваний внутренних органов при осмотре не выявлено.

*Гинекологический осмотр.* Наружные половые органы сформированы правильно, слизистые оболочки влагалища и шейки матки нормальной окраски, без видимых изменений. Тело матки отклонено кзади, средних размеров, плотное, подвижное, безболезненное. Придатки не определяются, при пальпации в области придатков небольшая чувствительность справа. Патологических образований в малом тазу не обнаружено. Выделения из половых путей светлые, в небольшом объеме.

*Результаты лабораторно-инструментального обследования.* В общих анализах крови и мочи, биохимическом анализе крови, гемостазиограмме патологических отклонений не выявлено. Уровень витамина D – 13 нг/мл. Микроскопия вагинального мазка, цитологическое исследование соскоба влагалищной части шейки матки в пределах нормы.

*УЗИ на шестой день менструального цикла:* тело матки размером 48 × 45 × 48 мм, форма грушевидная, миометрий однородный, полость не деформирована. Толщина эндометрия – 3 мм, структура однородная, эндометрий гипохогенный. Правый яичник размером 32 × 22 × 34 мм, содержит семь фолликулов диаметром 6–7 мм и единичный фолликул диаметром 9,3 мм. Левый яичник размером 29 × 19 × 33 мм, содержит до шести фолликулов диаметром 6 мм. Патологических образований в малом тазу не обнаружено.

*Клинический диагноз.* Хроническая тазовая боль, предположительно связанная с эндометриозом. Синдром раздраженного кишечника. Дефицит витамина D. Хронический тонзиллит.

*Рекомендации:*

1. Индинол® по две капсулы два раза в день в течение шести месяцев.
2. Эпигаллат® по две капсулы два раза в день в течение шести месяцев.
3. Витамин D 10 000 МЕ в день в течение трех месяцев с последующим определением уровня витамина D в крови.
4. Барьерная контрацепция; при планировании беременности обязательное посещение врача.
5. Визит на плановый осмотр и УЗИ органов малого таза через шесть месяцев. В случае возобновления/усиления боли обязательное посещение врача раньше запланированного срока.

Эндометриоз – хроническое воспалительное эстроген-зависимое заболевание, характеризующееся присутствием эндометриальной ткани за пределами полости матки, встречается в среднем у 5–15% пациенток репродуктивного возраста [24]. Наиболее распространенными симптомами эндометриоза являются тазовая боль и бесплодие [24–26].

Эндометриоз существенно влияет на все компоненты жизни женщины, иногда разрушая ее [27].

Заболевание становится причиной возникновения суицидальных мыслей, потребности в постоянном применении болеутоляющих средств, практически всегда негативно отражается на образовании, карьерном росте и отношениях с партнерами [27]. Согласно результатам клинических исследований, эндометриоз ассоциируется с тревожностью и биполярными расстройствами, развитием алкогольной и наркотической зависимости, депрессией [28].

Происхождение, патогенез и особенности течения эндометриоза не вполне ясны, поэтому вопросы оптимальной тактики ведения пациенток остаются открытыми и требуют максимальной персонализации в каждом конкретном случае.

Согласно международным и российским клиническим рекомендациям [24, 29], эндометриоз рассматривается как хирургическое заболевание [30, 31], но при этом операция должна быть выполнена единожды, а долговременный менеджмент пациенток следует осуществлять с помощью медикаментозной терапии [32].

Гормональная терапия эндометриоза направлена на супрессию фолликулогенеза и овуляции, в результате чего снижается уровень эстрадиола и подавляется избыточное воспаление. Из гормональных лекарственных средств чаще используются прогестагены, прогестаген-содержащие комбинированные препараты и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [24, 29, 33].

Прогестины, применяемые в непрерывном режиме, редуцируют преовуляторный пик эстрадиола, препятствуют овуляции и ингибируют провоспалительный каскад. Некоторые прогестины, в частности диеногест, оказывают дополнительный анальгетический эффект, обусловленный способностью снижать экспрессию фактора роста нервов – ключевого медиатора боли, связанного с эндометриозом [34]. Лечение диеногестом эффективно в отношении всех видов тазовой боли и может использоваться на этапе предоперационной подготовки, послеоперационного ведения как эмпирическая терапия тазовой боли, предположительно связанной с эндометриозом, и долговременная стратегия контроля эндометриоидных гетеротипий [35].

Применение агонистов ГнРГ способствует устранению болевого синдрома и уменьшению распространенности эндометриоидных поражений у 75–92% больных [36, 37]. Данная группа лекарственных средств характеризуется не самой хорошей переносимостью, поэтому относится ко второй линии терапии эндометриоз-ассоциированной боли [38], но имеет преимущества у женщин, планирующих вступление в программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [39], а также при сочетанных пролиферативных заболеваниях органов репродуктивной системы.

К сожалению, хирургическое и гормональное лечение полностью не избавляют пациенток от эн-



дометриоза. Поэтому поиск средств, улучшающих прогноз заболевания, продолжается. Поиск активен ведется в направлении коррекции образа жизни и использования альтернативных, нелекарственных методов облегчения тазовой боли, включая биологически активные вещества, содержащиеся в натуральных продуктах [40].

Роль питания в определении становления и прогрессирования эндометриоза в последнее время стала предметом научного интереса [41–43]. Все больше доказательств подтверждают связь пищевых привычек с воспалением [44–47]. Установлено, что диета западного типа (высокоуглеводная, высокожировая) связана с более высоким уровнем воспалительных цитокинов в крови [48], тогда как средиземноморская диета – с более низким [26, 49, 50].

Признание роли пищевых привычек в формировании хронического воспаления побудило ученых разработать систему оценки, известную как диетический индекс воспаления (ДИВ) [51–54]. Впервые представленный в 2009 г. ДИВ был обоснован результатами исследований, проведенных на клеточных культурах, животных и среди людей. ДИВ оценивает воспалительный потенциал конкретных моделей питания, а также отдельных продуктов и веществ, включая флавоноиды и специи. Наиболее «воспалительные диетические диеты» имеют самые высокие баллы, в то время как «противовоспалительные диетические модели» характеризуются отрицательными баллами.

В целом питание с низким уровнем ДИВ подразумевает включение в рацион продуктов, содержащих источники противовоспалительных факторов – биологически активных субстанций, обладающих способностью завершать воспалительный процесс или препятствовать его чрезмерному развитию [55]. К таким молекулам, в частности, относятся I3C и EGCG. С позиций контроля эндометриоза интересны не только противовоспалительные, но и антипролиферативные свойства данных веществ.

Основным пищевым источником I3C является капуста – брокколи, брюссельская и цветная. В ней содержится максимальное количество глюкозиланатов [55, 56]. Раньше в России традиционными продуктами питания считались брюква и репа (второе и третье место соответственно по количеству глюкозиланатов после брюссельской капусты). Но за последние 100 лет эти овощи уступили место белокочанной капусте, не так богатой природными антиканцерогенами [57]. Употребление зеленого чая никогда не было европейской традицией. Особенности диеты наряду с другими факторами изменений внешней среды способны сместить акцент процессов, происходящих во внутренней среде организма, в сторону воспаления и пролиферации. Следовательно, добавление к рациону питания больших эндометриозом БАД с I3C и EGCG вполне обоснованно.

В рассматриваемом клиническом случае рекомендации по терапевтической модификации диеты были

даны после трех месяцев эмпирической терапии, позволившей установить положительный эффект диеногеста и сохранить предположительный диагноз эндометриоза для продолжения приема прогестина. Целью назначения I3C и EGCG было повышение эффективности терапии и снижение риска побочных эффектов.

Концепция одновременного применения гормональных и растительных средств основана на экспериментальных и клинических данных [58, 59]. В эксперименте на клеточных линиях и диеногест, и DIM редуцировали пролиферацию, причем DIM избирательно уменьшал жизнеспособность и секрецию эстрадиола в эндометриодных клетках, но не в клетках эутопического эндометрия. Этот эффект возрастал на фоне применения диеногеста. В клиническом исследовании у пациенток, принимавших комбинацию диеногеста и DIM, связанная с эндометриозом боль уменьшалась в достоверно большей степени, чем при использовании только диеногеста. Контроль кровянистых выделений на фоне применения диеногеста также значительно улучшался при добавлении DIM [58].

По завершении гормональной терапии применение I3C и EGCG особенно актуально. Дальнейшее течение эндометриоза предсказать сложно, и в случае возвращения болевых симптомов женщине будет предложен повторный курс диеногеста. Но чем продолжительнее будут «лекарственные каникулы», тем лучше будет субъективная оценка терапии и сильнее вера в успех лечения самой пациентки. Применяя средства Индинол® и Эпигаллат®, можно рассчитывать на более продолжительную ремиссию заболевания, чем при использовании только гормональных препаратов.

### Клиническое наблюдение 3

Женщина, 39 лет, обратилась к гинекологу по поводу обильных выделений из половых путей, сопровождавшихся жжением, и болезненного учащенного мочеиспускания. При дополнительном опросе выяснилось, что менструации начинаются с обильного кровотечения (два-три дня) и продолжаются в виде кровомазанья около семи-восьми, иногда до 11 дней. В течение первых суток кровотечение сопровождается схваткообразной болью внизу живота, которая купируется приемом нестероидных противовоспалительных средств. Длительные обильные и болезненные менструации не являются предметом беспокойства пациентки.

Семейный анамнез: у матери аденомиоз, миома матки, гистерэктомия в 45 лет. Личный анамнез соматически неотягощен.

Менструации с 14 лет, по 5–7 дней через 26–29 дней, регулярные с менархе, болезненные с 17 лет. Половая жизнь с 18 лет. Из гинекологических заболеваний – CIN I, лазерная деструкция в 31 год. В анамнезе у пациентки бесплодие, по поводу которого в 31 год была проведена лапароскопия, установлен диагноз наружного генитального эндометриоза и выполнено

удаление эндометриoidных гетеротопий, локализованных в пузырно-маточном и позади-маточном пространствах, на левом яичнике. Диагноз подтвержден гистологическим исследованием.

Попытки спонтанной беременности, предпринимаемые в течение года, не увенчались успехом, и пациентке была предложена программа экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В 35 лет, после второй попытки ЭКО и переноса одного из четырех полученных эмбрионов, наступила беременность, завершившаяся своевременными родами через естественные родовые пути и рождением живого здорового мальчика. Сохранены два эмбриона хорошего качества, которыми супружеская пара намерена воспользоваться в будущем (через один-два года). В настоящее время супруги не предохраняются от беременности и не возражают против ее спонтанного наступления.

*Результаты осмотра.* Рост – 165 см, вес – 54 кг, ИМТ – 19,8 кг/м<sup>2</sup>. АД – 121/65 мм рт. ст., ЧСС – 82 уд/мин. ЧДД и температура тела в пределах нормальных значений.

Телосложение по женскому фенотипу, конституция нормостеническая, кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, бледной окраски. Молочные железы развиты правильно, при пальпации мягкие, отделяемого из сосков нет. Признаков заболеваний внутренних органов при осмотре не обнаружено.

*Гинекологический осмотр.* Наружные половые органы развиты правильно, слизистая оболочка влагалища гиперемирована. Отделяемое обильное, желтоватого цвета. Шейка матки цилиндрической формы, с рубцовой деформацией. Тело матки отклонено кзади, несущественно увеличено в размерах, плотной консистенции, несколько ограничено в подвижности, безболезненное. Придатки не определяются, их область безболезненна.

*Результаты лабораторно-инструментального обследования.* Микроскопическое исследование отделяемого влагалища: лейкоциты 40–45 в поле зрения, микрофлора – палочки, коккобацилярная. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени выявлены ДНК *Lactobacillus* spp. –  $3 \times 10^3$ , *Ureaplasma parvum* –  $3 \times 10^4$ , *Enterobacteriaceae* spp. –  $2 \times 10^3$ , *Staphylococcus* spp. –  $4 \times 10^3$ , *Streptococcus* spp. –  $6 \times 10^4$ . Общий анализ мочи без патологических отклонений.

Клинический анализ крови: уровень гемоглобина – 67 г/л, средний объем эритроцитов (MCV) – 82,0 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) – 24,0 пг/кл, средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) – 29,3 г/дл, пойкилоцитоз, анизоцитоз.

Биохимический анализ крови: показатели белкового, углеводного, жирового обмена, функций печени и почек в пределах нормы. Содержание железа – 2,1 мкмоль/л, латентная железосвязывающая способность сыворотки – 70,2 мкмоль/л, уровни трансферрина – 3,25 г/л, ферритина – 5,89 нг/мл.

Антимюллеров гормон – 1,54 нг/мл. Концентрация витамина D – 36 нг/мл.

*УЗИ на шестой день цикла:* матка размером 58 × 46 × 59 мм, контуры ровные, форма шаровидная. Миометрий неоднородный, ячеистой структуры. Полость матки не деформирована, толщина эндометрия – 5 мм, структура соответствует дню менструального цикла. Правый яичник размером 38 × 26 × 37 мм, содержит восемь фолликулов диаметром 5–8 мм, левый яичник размером 26 × 16 × 24 мм, содержит единичные фолликулы диаметром 4 мм.

*Клинический диагноз.* Неспецифический вагинит. Наружный генитальный эндометриоз, аденомиоз. Рубцовая деформация шейки матки. Железодефицитная анемия умеренно выраженная.

*Рекомендации:*

1. Клиндамицин, 5%-ный крем, вагинально один раз в сутки в течение семи дней.
  2. Препарат железа, 200 мг/сут ежедневно под контролем анализов крови.
  3. Индинол® по две капсулы два раза в день в течение шести месяцев.
  4. Эпигаллат® по две капсулы два раза в день в течение шести месяцев.
  5. Плановый визит к гинекологу через шесть месяцев.
- Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует наличие эндометриоза, ассоциированного со снижением фертильности и не имеющего выраженных клинических проявлений в виде боли и АМК. Такой вариант заболевания далеко не редкость. Более того, эндометриоз может протекать и бессимптомно [24, 25, 50]. Тогда перед клиницистом возникает непростой вопрос о целесообразности назначения медикаментозной терапии.

Проблема эндометриоз-ассоциированного бесплодия разрешается с помощью ВРТ. Когда задача деторождения решена, пациентка обычно не придает значения дисменорее и АМК, если они существенно не влияют на ее повседневную активность. В данном клиническом случае женщина не предъявляет жалоб на обильные менструации и симптомы ЖДА, но это не означает, что врач-гинеколог может игнорировать подобные нарушения. Дисменорея также требует оценки, поскольку гарантировать отсутствие прогрессирования боли в будущем нельзя. Наконец, следует помнить, что персистирующее воспаление при эндометриозе влияет на функциональные способности эндометрия, и со временем вероятность наступления беременности будет снижаться.

Одной из возможных опций у больных эндометриозом с дисменореей и АМК является назначение комбинированных оральных контрацептивов, обладающих лечебным потенциалом в отношении контроля эндометриoidных очагов [60]. Но в данном случае пациентка надеется на спонтанное наступление беременности и не хочет применять противозачаточные средства. Поэтому для контроля эндометриоза и его симптомов целесообразно назначить



альтернативную терапию средствами Индинол® и Эпигаллат®.

В литературе накоплены данные об эффективности I3C и EGCG, применяемых с целью купирования симптомов эндометриоза. В наблюдательном исследовании с участием 60 пациенток репродуктивного возраста с аденомиозом и хронической тазовой болью применение растительных средств Индинол® и Эпигаллат® сопровождалось уменьшением интенсивности нециклической боли, оцененной по ВАШ, в 2,42 раза, дисменореи – 2,55 раза, диспареунии – 3,41 раза, овуляторной боли – 3,33 раза [61]. В аналогичном исследовании (n = 50) прием указанных средств приводил к облегчению тазовой боли у 74% пациенток и улучшению характера менструальных кровотечений у 92% [62].

С учетом представленных данных в рассматриваемом случае можно ожидать улучшения клинической характеристики эндометриоза на фоне применения средств Индинол® и Эпигаллат® одновременно с терапией ЖДА. Контроль прогрессирования

эндометриоза будет также полезен с точки зрения улучшения условий для наступления беременности в будущем.

### Заключение

Миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия представляют собой заболевания с отличающимися характеристиками патогенеза, клинического течения и отдаленных рисков. Это обуславливает разные подходы к диагностике и терапии указанных нозологий. Тем не менее общность избыточной пролиферации, в той или иной степени свойственная данным заболеваниям, позволяет решать непростые задачи контроля сочетанной патологии, улучшения исхода гормональной терапии и профилактики прогрессирования или рецидивов заболеваний. Одним из универсальных методов является терапевтическая модификация образа жизни, предусматривающая включение в диету биологически активных веществ, способных сдерживать пролиферацию и воспаление и сохранять их на физиологическом уровне. ❖

### Литература

1. Сухих Г.Т., Адамян Л.В. Улучшение репродуктивного здоровья – стратегическая задача здравоохранения России // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Материалы XXV Международного конгресса с курсом эндоскопии. 2012. С. 2–12.
2. Тихомиров А.Л., Батаева А.Е. Безопасное лечение и профилактика прогрессирования сочетанных доброкачественных гиперплазий основных гормонально зависимых тканей женщин (обзор литературы) // Гинекология. 2013. Т. 15. № 1. С. 52–55.
3. Nwanodi O. Progestin intrauterine devices and metformin: endometrial hyperplasia and early stage endometrial cancer medical management // Healthcare (Basel). 2017. Vol. 5. № 3. P. 30.
4. Tosun A.K., Tosun I., Suer N. Comparison of levonorgestrel-releasing intrauterine device with oral progestins in heavy menstrual bleeding (HMB) cases with uterine leiomyoma (LNG-IUD and oral progestin usage in myoma uteri) // Pak. J. Med. Sci. 2014. Vol. 30. № 4. P. 834–839.
5. Lewis K.A., Tollefsbol T.O. The influence of an epigenetics diet on the cancer epigenome // Epigenomics. 2017. Vol. 9. № 9. P. 1153–1155.
6. Kotecha R., Takami A., Espinoza J.L. Dietary phytochemicals and cancer chemoprevention: a review of the clinical evidence // Oncotarget. 2016. Vol. 7. № 32. P. 52517–52529.
7. Rizeq B., Gupta I., Ilesanmi J. et al. The power of phytochemicals combination in cancer chemoprevention // J. Cancer. 2020. Vol. 11. № 15. P. 4521–4533.
8. Sharma P., Montes de Oca M.K., Alkeswani A.R. et al. Tea polyphenols for the prevention of UVB-induced skin cancer // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2018. Vol. 34. № 1. P. 50–59.
9. Negri A., Naponelli V., Rizzi F., Bettuzzi S. Molecular Targets of Epigallocatechin – Gallate (EGCG): a special focus on signal transduction and cancer // Nutrients. 2018. Vol. 10. № 12. P. 1936.
10. Chikara S., Nagaprasanthan L.D., Singhal J. et al. Oxidative stress and dietary phytochemicals: role in cancer chemoprevention and treatment // Cancer Lett. 2018. Vol. 413. P. 122–134.
11. Орлова С.В., Никитина Е.А., Карушина Л.И. и др. Индол-3-карбинол как потенциальный фактор антиканцерогенной защиты: позиция диетолога // Медицинский алфавит. 2021. № 16. С. 15–20.
12. Ouhitt A., Gaur R.L., Abdraboh M. et al. Simultaneous inhibition of cell-cycle, proliferation, survival, metastatic pathways and induction of apoptosis in breast cancer cells by a phytochemical super-cocktail: genes that underpin its mode of action // J. Cancer. 2013. Vol. 4. № 9. P. 703–715.
13. Saw C.L., Cintrón M., Wu T.Y. et al. Pharmacodynamics of dietary phytochemical indoles I3C and DIM: Induction of Nrf2-mediated phase II drug metabolizing and antioxidant genes and synergism with isothiocyanates // Biopharm. Drug Dispos. 2011. Vol. 32. № 5. P. 289–300.
14. Wang T., Nichols H.B., Nyante S.J. et al. Urinary estrogen metabolites and long-term mortality following breast cancer // JNCI Cancer Spectr. 2020. Vol. 4. № 3.
15. Zhang B., Tian L., Xie J. et al. Targeting miRNAs by natural products: a new way for cancer therapy // Biomed Pharmacother. 2020. Vol. 130. ID 110546.



16. *Semov A., Iourtchenko L., Liu L.F. et al.* Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012. Vol. 424. № 1. P. 45–51.
17. *Hanieh H.* Aryl hydrocarbon receptor-microRNA-212/132 axis in human breast cancer suppresses metastasis by targeting SOX4 // *Mol. Cancer.* 2015. Vol. 14. ID 172.
18. *Луценко Н.С., Олейник Н.С.* Негормональная альтернатива лечения лейомиомы матки // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 2014. № 6 (36). С. 143–151.
19. *Арутюнян А.Ф.* Опыт применения таргетных медикаментозных средств в профилактике рецидивов миомы матки после миомэктомии у пациенток, имеющих аденомиоз // *Современные проблемы науки и образования.* 2016. № 5. С. 115.
20. *Нечаева О.Б.* Злокачественные новообразования в Российской Федерации: заболеваемость и смертность // *Медицинский алфавит.* 2014. Т. 1–2. № 8. С. 5–11.
21. *Romagnolo D.F., Daniels K.D., Grunwald J.T. et al.* Epigenetics of breast cancer: modifying role of environmental and bioactive food compounds // *Mol. Nutr. Food Res.* 2016. Vol. 60. № 6. P. 1310–1329.
22. *Yerushalmi R., Bargil S., Ber Y. et al.* 3,3-Diindolylmethane (DIM): a nutritional intervention and its impact on breast density in healthy BRCA carriers. A prospective clinical trial // *Carcinogenesis.* 2020. Vol. 41. № 10. P. 1395–1401.
23. *Esteve M.* Mechanisms underlying biological effects of cruciferous glucosinolate-derived isothiocyanates/indoles: a focus on metabolic syndrome // *Front. Nutr.* 2020. Vol. 7. ID 111.
24. Федеральные клинические рекомендации. Эндометриоз. Министерство здравоохранения РФ, 2020.
25. *Evans M.B., Decherney A.H.* Fertility and endometriosis // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 60. № 3. P. 497–502.
26. *Mazzocchi A., Leone L., Agostoni C.* The secrets of the mediterranean diet. Does [only] olive oil matter? // *Nutrients.* 2019. Vol. 11. № 12. P. 2941.
27. *Bevan G.* Endometriosis: thousands share devastating impact of condition // [www.bbc.com/news/health-49897873](http://www.bbc.com/news/health-49897873).
28. *Gao M., Koupil I., Sjöqvist H. et al.* Psychiatric comorbidity among women with endometriosis: nationwide cohort study in Sweden // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020. Vol. 223. № 3. P. 415.e1–415.e16.
29. *Collinet P., Fritel X., Revel-Delhom C. et al.* Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines – short version // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2018. Vol. 47. № 7. P. 265–274.
30. *Berlanda N., Somigliana E., Frattaruolo M.P. et al.* Surgery versus hormonal therapy for deep endometriosis: is it a choice of the physician? // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017. Vol. 209. P. 67–71.
31. *Wolthuis A.M., Meuleman C., Tomassetti C. et al.* Bowel endometriosis: colorectal surgeon's perspective in a multidisciplinary surgical team // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. № 42. P. 15616–15623.
32. *Zakhari A., Delpero E., McKeown S. et al.* Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2021. Vol. 27. № 1. P. 96–107.
33. *Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C. et al.* Endometriosis // *Endocr. Rev.* 2019. Vol. 40. № 4. P. 1048–1079.
34. *Mita S., Shimizu Y., Sato A. et al.* Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- $\alpha$  or interleukin-1 $\beta$  // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 101. № 2. P. 595–601.
35. *Andres Mde P., Lopes L.A., Baracat E.C., Podgaec S.* Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015. Vol. 292. № 3. P. 523–529.
36. *Балан В.Е., Орлова С.А., Тутченко Ю.П., Ананьев В.А.* Агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (ГнРГ) и их применение в лечении эндометриоза // *Медицинский алфавит.* 2016. № 3 (27). С. 6–9.
37. *Newton C.L., Riekert C., Millar R.P.* Gonadotropin-releasing hormone analog therapeutics // *Minerva Ginecol.* 2018. Vol. 70. № 5. P. 497–515.
38. *Rolla E.* Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment // *F1000Res.* 2019.
39. *Schleedoorn M.J., Nelen W.L., Dunselman G.A., Vermeulen N., EndoKey Group.* Selection of key recommendations for the management of women with endometriosis by an international panel of patients and professionals // *Hum. Reprod.* 2016. Vol. 31. № 6. P. 1208–1218.
40. *Hung S.W., Zhang R., Tan Z. et al.* Pharmaceuticals targeting signaling pathways of endometriosis as potential new medical treatment: a review // *Med. Res. Rev.* 2021. Vol. 41. № 4. P. 2489–2564.
41. *Адамян Л.В., Арсланян К.Н., Логинова О.Н., Харченко Э.И.* Диета и эндометриоз. Обзор литературы // *Лечащий врач.* 2020. № 3. С. 30–36.
42. *Halpern G., Schor E., Kopelman A.* Nutritional aspects related to endometriosis // *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2015. Vol. 61. № 6. P. 519–523.
43. *Jurkiewicz-Przondziona J., Lemm M., Kwiatkowska-Pamula A. et al.* Influence of diet on the risk of developing endometriosis // *Ginekol. Pol.* 2017. Vol. 88. № 2. P. 96–102.
44. *Bordoni A., Danesi F., Dardevet D. et al.* Dairy products and inflammation: a review of the clinical evidence // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017. Vol. 57. № 12. P. 2497–2525.
45. *Chai W., Morimoto Y., Cooney R.V. et al.* Dietary red and processed meat intake and markers of adiposity and inflammation: the multiethnic cohort study // *J. Am. Coll. Nutr.* 2017. Vol. 36. № 5. P. 378–385.

# ИНДИНОЛ® + ЭПИГАЛЛАТ® – негормональная комбинация в комплексной терапии эндометриоза, миомы матки и гиперплазии эндометрия для

улучшения результатов лечения<sup>1</sup>

и

профилактики рецидива<sup>1</sup>



## Мультитаргетные эффекты комбинации ИНДИНОЛ® + ЭПИГАЛЛАТ®<sup>1-4</sup>

Реклама

Индол-3-карбинол  
(ИНДИНОЛ®)

Эпигаллокатехин-3-галлат  
(ЭПИГАЛЛАТ®)

Нормализация баланса эстрогенов в организме<sup>2</sup>

Антиоксидантное действие<sup>4</sup>

Стимуляция гибели опухолевых клеток<sup>2,3</sup>

Подавление неоангиогенеза<sup>4</sup>

Снижение патологического роста и деления клеток<sup>3,4</sup>

Подавление воспаления<sup>4,5</sup>

Восстановление активности генов противоопухолевой защиты<sup>1</sup>

1. Адаптировано из Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Ашрафян Л.А., Сухих Г.Т. Эпигенетика в гинекологии и онкогинекологии: WIF и реальность. Акшерство и гинекология. 2018. № 1. С. 18–26

2. Адаптировано из Зулфарнаева Э.Т., Хакимова Р.Х., Лапан Е.И., Благодетелев И.Л. Индол-3-карбинол в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы. Опухоли репродуктивной системы. 2008. № 3. С. 5–54

3. Рекомендации по применению БАД к пище Индинол® № RU.77.99.29.003.E.004184.09.16 от 22.09.2016

4. Рекомендации по применению БАД к пище Эпигаллат® № RU.77.99.11.003.E.004061.09.16 от 16.09.2016

5. Адаптировано из Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.П., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. Москва. 2011. С. 416–420

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

46. *Khiaosa-Ard R., Zebeli Q.* Diet-induced inflammation: from gut to metabolic organs and the consequences for the health and longevity of ruminants // *Res. Vet. Sci.* 2018. Vol. 120. P. 17–27.
47. *Zhong X., Guo L., Zhang L. et al.* Inflammatory potential of diet and risk of cardiovascular disease or mortality: a meta-analysis // *Sci/ Rep.* 2017. Vol. 7. № 1. P. 6367.
48. *Shivappa N., Hebert J.R., Marcos A. et al.* Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study // *Mol. Nutr. Food Res.* 2017. Vol. 61. № 6.
49. *Bonaccio M., Pounis G., Cerletti C.* Mediterranean diet, dietary polyphenols and low-grade inflammation: results from the MOLI-SANI study // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017. Vol. 83. № 1. P. 107–113.
50. *Machairiotis N., Vasilakaki S., Thomakos N.* Inflammatory mediators and pain in endometriosis: a systematic review // *Biomedicines.* 2021. Vol. 9. № 1. P. 54.
51. *Hébert J.R., Shivappa N., Wirth M.* Perspective: the dietary inflammatory index (DII)-lessons learned, improvements made, and future directions // *Adv. Nutr.* 2019. Vol. 10. № 2. P. 185–195.
52. *Namazi N., Larijani B., Azadbakht L.* Dietary inflammatory index and its association with the risk of cardiovascular diseases, metabolic syndrome, and mortality: a systematic review and meta-analysis // *Horm. Metab. Res.* 2018. Vol. 50. № 5. P. 345–358.
53. *Fowler M.E., Akinyemiju T.F.* Meta-analysis of the association between dietary inflammatory index (DII) and cancer outcomes // *Int. J. Cancer.* 2017. Vol. 141. № 11. P. 2215–2227.
54. *Wang J., Zhou Y., Chen K.* Dietary inflammatory index and depression: a meta-analysis // *Public Health Nutr.* 2018. Vol. 15. P. 1–7.
55. *García-Ibañez P., Yepes-Molina L., Ruiz-Alcaraz A.J. et al.* Brassica bioactives could ameliorate the chronic inflammatory condition of endometriosis // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. № 24. P. 9397.
56. *Soundararajan P., Kim J.S.* Anti-carcinogenic glucosinolates in cruciferous vegetables and their antagonistic effects on prevention of cancers // *Molecules.* 2018. Vol. 23. № 11. P. 2983.
57. *Денисова Е.Л., Королев А.А., Никитенко Е.И. и др.* Гигиеническая оценка содержания индолов в рационе студентов медицинского университета // *Вопросы питания.* 2018. Т. 87. № 6. С. 22–27.
58. *Morales-Prieto D.M., Herrmann J., Osterwald H. et al.* Comparison of dienogest effects upon 3,3'-diindolylmethane supplementation in models of endometriosis and clinical cases // *Reprod. Biol.* 2018. Vol. 18. № 3. P. 252–258.
59. *Potur D.C., Bilgin N.C., Komurcu N.* Prevalence of dysmenorrhea in university students in Turkey: effect on daily activities and evaluation of different pain management methods // *Pain Manag. Nurs.* 2014. Vol. 15. № 4. P. 768–777.
60. *Schindler A.E.* Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives // *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 11. № 1. P. 41–47.
61. *Оразов М.Р., Чайка А.В., Носенко Е.Н.* Возможности негормонального патогенетического лечения хронической тазовой боли у женщин с аденомиозом // *Медико-социальные проблемы семьи.* 2013. Т. 18. № 1. С. 33–37.
62. *Неймарк А.И., Шелковникова Н.В.* Индинол и Эпигаллат в лечении синдрома тазовой боли при аденомиозе // *Фарматека.* 2011. № 6 (219). С. 60–62.

### Adjuvant Therapy for Uterine Fibroids and Genital Endometriosis

I.V. Kuznetsova, PhD, Prof.

V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Contact person: Irina V. Kuznetsova, ms.smith.ivk@gmail.com

*The reproductive system organs' diseases associated with pathological proliferation have common pathogenetic characteristics due to epigenetic changes in cell populations. With a sufficiently large arsenal of drugs for the treatment of patients with proliferative diseases, there remains dissatisfaction with its results both in terms of achieving the current effect and in terms of reducing long-term risks due to the tendency to the uncontrolled cell growth. In this regard, the search for ways to correct the lifestyle in order to increase the effectiveness of the applied therapies and improve the prognosis of the health of women with diseases associated with excessive proliferation becomes relevant. First of all, we are talking about rational nutrition, which should include the subsidy of biologically active substances known as phytoprotectors of tumor and inflammatory processes. Such biologically active substances include indole-3-carbinol and epigallocatechin-3-gallate, which have long been used as dietary supplements in gynecological practice.*

**Key words:** *uterine fibroids, endometriosis, endometrial hyperplasia, benign breast diseases, proliferation, chronic inflammation, indinol-3-carbinol, epigallocatechin-3-gallate*