

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.16.2.019>



Небышинец Л.М.<sup>1</sup> ✉, Макута Л.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Клинический родильный дом Минской области, Минск, Беларусь

## Клинический опыт применения мультитаргетного липосомального комплекса при пролиферативных заболеваниях женской репродуктивной системы

**Конфликт интересов:** исследование проведено при поддержке ООО «ПаттерИнвест». Обработка результатов и формирование выводов осуществлялись исключительно авторами.

**Вклад авторов:** систематизация и обработка первичных данных, сбор и анализ литературных данных, формулировка выводов, написание текста статьи – Небышинец Л.М.; сбор первичных данных, формирование электронной базы данных – Макута Л.В.

Подана: 05.03.2026

Принята: 30.03.2026

Контакты: larisa\_minsk08@mail.ru

### Резюме

**Цель.** Провести сравнительную оценку клинической эффективности применения Эстродима D-252 у пациенток с аденомиозом и/или миомой матки.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование. В первую группу были включены 122 женщины с аденомиозом, во вторую – 44 пациентки с миомой матки, в третью – 31 женщина с сочетанием миомы матки и аденомиоза. В зависимости от проводимой терапии в каждой группе выделялись подгруппы: применение Эстродима D-252, гестагенов, комбинированных оральных контрацептивов, сочетанное применение Эстродима D-252 и гестагенов, сочетанное применение Эстродима D-252 и комбинированных оральных контрацептивов, отказ от любого вида лечения.

**Результаты.** Применение Эстродима D-252 при аденомиозе приводит к статистически значимому улучшению основных клинических симптомов через 3 месяца и уменьшению выраженности диспареунии и хронической тазовой боли через 6 месяцев. Отсутствие лечения при аденомиозе ведет к прогрессированию болевого синдрома. Применение дииндолилметана в сочетании с липосомальным эпигаллокатехином и липосомальным ресвератролом, входящими в состав Эстродима D-252, при миоме матки в течение 6 месяцев способствует значительному улучшению ключевых клинических параметров.

**Заключение.** Эстродим D-252 демонстрирует потенциал в качестве альтернативы или дополнения к гормональной терапии аденомиоза, способствуя облегчению его клинических проявлений. Также он может служить эффективным нутрицевтиком для улучшения качества жизни женщин с миомой матки или ее сочетанием с аденомиозом.

**Ключевые слова:** миома матки, аденомиоз, индол-3-карбинол, дииндолилметан, липосомальная форма

Nebyshynets L.<sup>1</sup> ✉, Makuta L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Clinical Maternity Hospital of the Minsk Region, Minsk, Belarus

## Clinical Experience with the Use of a Multi-Target Liposomal Complex in Proliferative Diseases of the Female Reproductive System

**Conflict of interest:** This study was supported by PatterInvest LLC. The authors were solely responsible for processing the results and drawing conclusions.

**Authors' contribution:** systematization and processing of primary data, collection and analysis of literary data, formulation of conclusions, writing of the article – Nebyshynets L.; collection of primary data, formation of an electronic database – Makuta L.

Submitted: 05.03.2026

Accepted: 30.03.2026

Contacts: larisa\_minsk08@mail.ru

### Abstract

---

**Purpose.** To conduct a comparative assessment of the clinical efficacy of using a Estrodim D-252 in patients with adenomyosis and/or uterine fibroids.

**Materials and methods.** A retrospective cohort study was conducted. The first group included 122 women with adenomyosis, the second group included 44 patients with uterine fibroids, and the third group included 31 women with both uterine fibroids and adenomyosis. Subgroups were defined within each group based on the treatment regimen: use of Estrodimin D-252, progestogens, combined oral contraceptives, combined use of Estrodimin D-252 and progestogens, combined use of Estrodimin D-252 and combined oral contraceptives, and refusal of any treatment.

**Results.** The use of Estrodim D-252 for adenomyosis leads to a statistically significant improvement in the main clinical symptoms after 3 months and a reduction in the severity of dyspareunia and chronic pelvic pain after 6 months. Untreated adenomyosis leads to pain progression. The use of diindolylmethane in combination with liposomal epigallocatechin and liposomal resveratrol, which are components of Estrodim D-252, for uterine fibroids over 6 months significantly improves key clinical parameters.

**Conclusion.** Estrodim D-252 shows potential as an alternative or complement to hormonal therapy for adenomyosis, helping to alleviate its clinical symptoms. It may also serve as an effective nutraceutical for improving the quality of life of women with uterine fibroids or a combination of uterine fibroids and adenomyosis.

**Keywords:** uterine fibroids, adenomyosis, indole-3-carbinol, diindolylmethane, liposomal form

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия наблюдается устойчивая тенденция к росту числа пролиферативных заболеваний репродуктивной системы, связанных с избыточной выработкой гормонов. Миома матки и эндометриоз стабильно входят в число распространенных гинекологических патологий, занимая ведущие позиции в общей структуре заболеваемости. Особую озабоченность вызывает неуклонное

снижение возраста манифестации клинически значимой миомы, что оказывает критическое негативное влияние на качество жизни и репродуктивные возможности женщин [1, 2].

Согласно медицинской статистике, дисгормональные пролиферативные заболевания нередко проявляются в комплексе, затрагивая до 63% пациенток [4–6]. Совместное развитие патологических изменений в мышечном и слизистом слоях матки не является случайностью. Оно объясняется общим фоном предрасположенности, сходством клинической картины и общими патогенетическими путями, присущими как миоме, так и аденомиозу [7]. Особенно ярко эта коморбидность проявляется в период менопаузы, когда гормональные перестройки способствуют более частому одновременному развитию пролиферативных процессов. Важно отметить, что пролиферативные заболевания репродуктивной системы также характеризуются высокой вероятностью рецидивов [8].

Ключевым фактором патогенеза рассматриваемых заболеваний выступает избыток эстрогенов как в абсолютном, так и в относительном выражении. При пролиферативных заболеваниях матки, чувствительных к эстрогенам, важнее общего уровня гиперэстрогемии оценивать баланс метаболитов эстрадиола и активность рецепторного аппарата [4]. Следует отметить, что сочетанное выявление гиперплазии эндометрия, миомы и/или пролиферативных изменений в молочных железах может быть обусловлено усиленной экстрагонадной продукцией эстрогенов. Главную роль в этом процессе играет фермент ароматаза, который, концентрируясь в тканях миомы и эндометриодных очагов, катализирует биосинтез эстрадиола из андростендиона [10]. Недостаточная активность 17-дегидрогеназы препятствует эффективному метаболизму эстрадиола в его менее активные производные – эстрон и эстрона сульфат. В результате персистирующая гиперэстрадиолемия приводит к гиперактивации пролиферативных процессов в гормонозависимых тканях и активации сигнальных каскадов факторов роста. Дефицит 17-дегидрогеназы в очагах миомы и эндометриоза усиливает ароматизацию, нарушая баланс между слабым эстрогеном 2-OHE1 и сильным эстрогеном 16 $\alpha$ -OHE1 [11]. Преобладание 16 $\alpha$ -OHE1 стимулирует рост эстроген-чувствительных клеток и способствует патологическому разрастанию тканей. Нормальное соотношение 2-OHE1/16 $\alpha$ -OHE1 (более 2:1) обеспечивает баланс между пролиферацией и апоптозом клеток. Дисбаланс же приводит к воспалению, неоангиогенезу, пролиферации и инвазии, что характерно для эндометриоза, миомы, аденомиоза и гиперплазии эндометрия [12, 13].

Обмен эстрогенов в организме – это чрезвычайно сложный и хрупкий механизм, который очень легко нарушить. Особую опасность представляет ситуация, когда в этом процессе начинают доминировать 16 $\alpha$ -гидрокси- и 4-гидроксиэстроны, поскольку это напрямую угрожает развитием гиперпластических и неопластических состояний в тканях, чувствительных к гормонам [9].

Учитывая вышесказанное, поиск и разработка способов нормализации эстрогенного метаболизма как нехирургической альтернативы имеют огромное значение как для науки, так и для клинической практики. На сегодняшний день консервативное лечение гормонозависимых заболеваний и профилактика их рецидивов после операций, сохраняющих органы, преимущественно базируются на применении гормональных средств [14]. Вместе с тем гормональная терапия имеет свои ограничения, обусловленные такими факторами, как низкая приверженность пациенток к

лечению, нежелательные побочные эффекты или индивидуальная резистентность к препаратам [15]. Помимо этого, многие пациентки добровольно отказываются от приема гормональных средств. При этом выжидательная стратегия не согласуется с современными принципами терапии миомы и аденомиоза.

Современные научные данные указывают на то, что в развитии миомы матки и аденомиоза участвуют и другие, ранее недооцененные механизмы. Среди них – сбой в процессе запрограммированной клеточной гибели (апоптоза), избыточное деление клеток, нарушения в формировании новых кровеносных сосудов (неоангиогенеза) и соединительной ткани [16, 17].

Научные публикации содержат данные о ряде соединений, которые могут влиять на развитие патологических процессов. Их механизм действия включает антипролиферативное, антиангиогенное и проапоптотическое воздействие. В качестве примера такого вещества можно привести индол-3-карбинол (ИЗК), классифицируемый как минорное соединение. Минорные вещества определяются как природные соединения с установленной химической архитектурой и физиологической активностью, поступающие с пищей в следовых количествах. Эти компоненты, измеряемые в микро- или миллиграммах, являются незаменимыми для оптимального гомеостаза и обеспечения адаптационных реакций организма, выступая в роли экзогенных метаболических модуляторов. К минорным веществам причисляют также коэнзим Q10, кофеин, инозит, липоевую кислоту и различные фенольные соединения [18].

В отличие от уже хорошо изученных и доказавших свою пользу для человека веществ, таких как полифенолы зеленого чая, ресвератрол и куркумин, научное сообщество продолжает исследовать другие соединения. Среди них – продукты распада глюкозинолатов, присутствующие в овощах семейства крестоцветных. Из более чем 130 видов глюкозинолатов особое внимание уделяется глюкобрассицину, который является источником образования биологически активных индольных веществ. Наиболее значимыми пищевыми источниками глюкобрассицина считаются брюссельская, савойская и цветная капуста. Важно отметить, что, несмотря на общее высокое содержание глюкозинолатов в репе и брюкве, концентрация именно глюкобрассицина в этих культурах остается низкой. В процессе трансформации глюкобрассицина образуется индол-3-карбинол (ИЗК), причем его выход составляет примерно 20%. Это приводит к тому, что в брюссельской капусте содержится от 0,11 до 0,18 мг ИЗК на грамм сухого веса [18].

В кислой среде ИЗК конденсируется, результатом чего становится образование смеси, где доминирует 3,3'-дииндолилметан (ДИМ), а также присутствуют циклические и линейные тримеры и тетрамеры. Именно ДИМ является ключевым продуктом, формирующимся в желудке как в экспериментальных, так и в физиологических условиях. Это объясняет, почему эффективность ИЗК резко падает при его введении в обход желудка (например, внутривенным путем), поскольку его активность в основном опосредована именно ДИМ [19, 20]. ИЗК отличается высокой реакционной способностью и недостаточной стабильностью в биологических системах, что затрудняет его использование. В свою очередь, ДИМ более стабилен, менее реактивен и имеет более обширную доказательную базу при применении в качестве пищевой добавки [21].

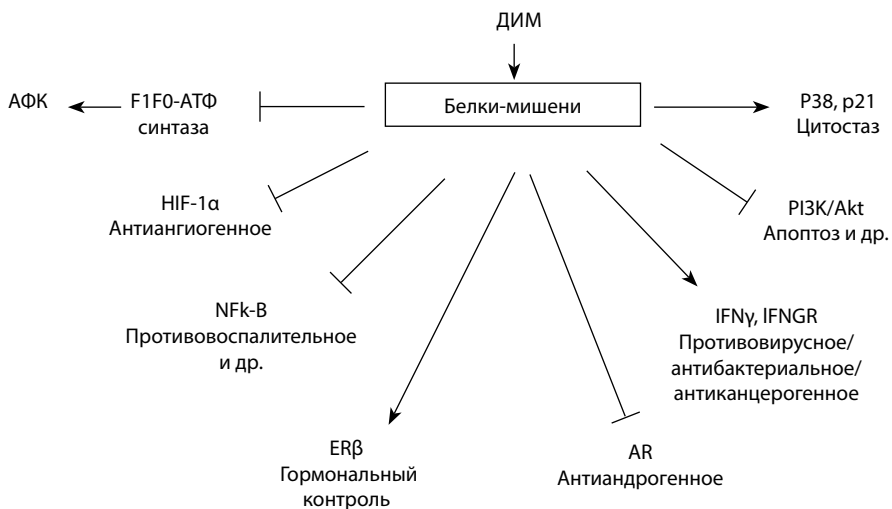
Механизм действия ДИМ характеризуется включением целого спектра внутриклеточных сигнальных путей (см. рисунок). Многофакторное действие ДИМ охватывает

несколько ключевых областей: он влияет на  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторы эстрогенов, модулирует работу ферментов катехол-О-метилтрансферазы и глутатион-S-трансферазы, а также проявляет антиоксидантные свойства. Наиболее значимым эффектом ДИМ является его способность активировать цитохром P450 CYP1A1. Эта активация приводит к гидроксилированию эстрона (E1) в положении C-2, способствуя образованию 2-гидроксиэстрона (2-OHE1).

Как уже указывалось, данный метаболит признан относительно безвредным, так как он относится к продуктам «безопасного пути» трансформации эстрогенов, что снижает риск развития пролиферативных заболеваний. Исследованиями подтверждено, что именно ДИМ как активный метаболит ИЗК индуцирует CYP1A1, тем самым смещая баланс в сторону метаболитов с низким канцерогенным потенциалом (2-гидроксиэстрона) и уменьшая долю более опасных форм, например 16 $\alpha$ -гидроксиэстрона (что отражается в снижении соотношения 16 $\alpha$ -OHE1/2-OHE1) [22, 23].

ДИМ характеризуется определенным преимуществом по сравнению с ИЗК: ДИМ стабилен в кислой среде желудка, что позволяет ему оставаться неповрежденным и активным после приема внутрь. В отличие от него, ИЗК нестабилен и может распадаться на различные побочные продукты до того, как он усвоится, что приводит к непостоянному терапевтическому эффекту [23, 24].

Согласно данным научных источников, около 10–20% принятого ИЗК метаболизируется в ДИМ [25], остальное преобразовывается в другие соединения или выводится из организма. Таким образом, когда принимается ДИМ, сразу же поступает активная молекула без промежуточных этапов преобразования. И очевидно, что 300–400 мг ИЗК не будут эквиваленты 300–400 мг ДИМ.



**Молекулярные механизмы и физиологические эффекты, опосредуемые ДИМ [21]**  
**Molecular mechanisms and physiological effects mediated by DIM [21]**

Исследованиями установлено, что доза ИЗК, продемонстрировавшая эффективность в клинических исследованиях, составляет 300–400 мг/сутки, а доза ДИМ – 100–300 мг/сутки в зависимости от заболевания [26, 27]. Так, прием ДИМ в дозе 100 мг/сутки на протяжении 1 года здоровыми женщинами, носителями мутации BRCA, оказывал положительное влияние на структуру молочных желез [28]; у женщин 50–70 лет с раком груди в анамнезе прием ДИМ в дозе 108 мг/сутки в течение 30 дней значительно повышал концентрацию 2-ОНЕ1 [29]; для исследования II фазы у пациентов с раком простаты было рекомендовано принимать ДИМ в дозе 225 мг дважды в сутки [30].

Было также продемонстрировано, что прием ДИМ на протяжении 30 дней сопровождался незначительным увеличением соотношения 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1, что может быть отчасти объяснено коротким периодом применения. В исследовании на протяжении 3 менструальных циклов было показано, что комбинация ДИМ с растительными фитонутриентами приводила к повышению соотношения метаболитов эстрогенов в моче в 4,55 раза, что говорит о минимальной продолжительности приема ДИМ не менее 12 недель [31]. Кроме всего вышесказанного, следует отметить, что ДИМ характеризуется отсутствием побочных метаболитов, а следовательно, ожидаемо и низким риском побочных реакций.

На рынке Республики Беларусь представлена биологически активная добавка (БАД) к пище «Эстродим D-252», содержащая 90 мг ДИМ в сочетании с 90 мг эпигаллокатехина, 10 мг ресвератрола из кожуры винограда и другими фитонутриентами (куркумин, кверцетин, силимарин, экстракты корицы, галангала, солодки, пиона, черного перца). Следует также указать, что при производстве Эстродима D-252 применяется передовая липосомальная технология, позволяющая заключать активные вещества БАД в нанолипосомы – сферы размером менее 200 нм. Липосомальная форма – это инновационный способ доставки веществ в клетки организма с усвояемостью до 93%. Действующее вещество заключают в липосому – липидную оболочку, состоящую из двух слоев фосфолипидов, полностью повторяя строение природных клеточных мембран. Благодаря наноскопическим размерам нанолипосомы беспрепятственно проникают через клеточные мембраны в клетки, доставляют активные вещества непосредственно к месту назначения и значительно увеличивают их биодоступность, фосфолипиды липосомы при этом встраиваются в клеточную мембрану [32]. Таким образом, липосомальная форма способствует повышению биодоступности активных веществ нутрицевтика «Эстродим D-252» и/или уменьшению их раздражающего воздействия на слизистую пищеварительного тракта.

Несмотря на то что как зарубежные, так и отечественные научные работы посвящены исследованию воздействия ДИМ в контексте различных патологических состояний [21, 22, 27–29], информации о непосредственном влиянии данных соединений на клиническую картину миомы матки и аденомиоза по-прежнему недостаточно.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективное мультицентровое когортное исследование было реализовано с целью сравнительной оценки клинической эффективности применения БАД, содержащей 90 мг ДИМ, в сочетании с липосомальным эпигаллокатехином, липосомальным ресвератролом и другими фитонутриентами, у пациентов с аденомиозом и/или миомой матки.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Формирование когорты: сбор первичных данных для формирования когорты осуществлялся из архивных записей в медицинской документации. В связи с этим для поиска необходимых сведений не требовался персональный контакт или добровольное согласие участников исследования. Критерии включения в исследование: пациенты репродуктивного возраста с аденомиозом и/или миомой матки и отсутствием показаний для оперативного лечения; наличие в медицинской документации сведений о клинических проявлениях заболеваний (обильные менструальные кровотечения (ОМК), скудные кровянистые выделения до и/или после менструаций, дисменорея, диспареуния, хроническая тазовая боль (ХТБ), объективная оценка интенсивности болевых ощущений по шкале ВАШ (визуальная аналоговая шкала), количество таблеток нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), применяемых для купирования болевого синдрома), уровне ферритина, приеме в течение 3–6 месяцев ДИМ в составе Эстродима D-252 и/или гормональных средств (гестагены, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие диеногест) либо об отказе от любого вида лечения.

В первую группу (А) вошли 122 женщины с аденомиозом, во вторую (М) – 44 пациентки с миомой матки, в третью (С) – 31 женщина с сочетанием миомы матки и аденомиоза. В зависимости от проводимой терапии в каждой группе выделялись подгруппы: 1 – применение Эстродима D-252, 2 – лечение гестагенами, 3 – применение КОК, 4 – сочетанное применение Эстродима D-252 и гестагенов, 5 – сочетанное применение Эстродима D-252 и КОК, 6 – подгруппа сравнения (отказ от любого вида лечения).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 12.0 и Microsoft Excel 2016. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего значения и среднеквадратического отклонения ( $M \pm SD$ ); параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, – в формате медианы и интерквартильного интервала ( $Me (Q1; Q3)$ ), качественные и порядковые показатели представлены в виде частоты (%). Соответствие нормальному распределению количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Сравнение количественных данных двух независимых групп проводили с помощью теста Манна – Уитни. По категориальным признакам группы сравнивали попарно при помощи критерия «хи-квадрат» и точного двустороннего критерия Фишера в случае, если в таблицах доля ячеек с ожидаемым числом наблюдений менее 5 превышала 20%. Для сравнения показателей до и после лечения использован Т-критерий Вилкоксона для связанных выборок. При проверке гипотез статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены данные о распределении пациенток по группам и подгруппам исследования. Средний возраст женщин, вошедших в исследование, составил  $37,3 \pm 8,1$  года, при этом возраст пациенток с аденомиозом оказался статистически значимо меньше возраста женщин с миомой и сочетанной патологией ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,000$ ). Клинические проявления пролиферативных заболеваний репродуктивного тракта у пациенток различных групп представлены в табл. 2.

**Таблица 1**  
**Распределение пациентов в исследовании**  
**Table 1**  
**Distribution of patients in the study**

Параметры	Группа А N=122	Группа М N=44	Группа С N=31
Подгруппа 1: Эстродим D-252, абс. (%)	27 (22,1)	15 (34,1)	9 (29,0)
Подгруппа 2: гестагены, абс. (%)	30 (24,6)	3 (6,8)	2 (6,5)
Подгруппа 3: КОК, абс. (%)	7 (5,7)	4 (9,1)	5 (16,1)
Подгруппа 4: Эстродим D-252 + гестагены, абс. (%)	15 (12,3)	4 (9,1)	2 (6,5)
Подгруппа 5: Эстродим D-252 + КОК, абс. (%)	15 (12,3)	2 (4,5)	9 (29,0)
Подгруппа сравнения (ср): отказ от любого вида лечения, абс. (%)	28 (23)	16 (36,4)	4 (12,9)
Возраст (годы), Me (Q1; Q3)	34 (28; 39)*	44 (40; 47)	43 (40; 46)

Примечания: таблица составлена автором; \* значимость различий с соответствующими показателями в других группах.

**Таблица 2**  
**Клинические проявления заболеваний до начала терапии**  
**Table 2**  
**Clinical manifestations of diseases before the start of therapy**

Параметры	Группа А N=122	Группа М N=44	Группа С N=31	Уровень значимости, p
ОМК, абс. (%)	58 (47,5)	19 (43,2)	19 (61,3)	$p > 0,05$
Скудные кровянистые выделения, абс. (%)	84 (68,9)	8 (18,2)	19 (61,3)	$p_{I-II} = 0,005$ $p_{I-III} = 0,0003$
Дисменорея, абс. (%)	80 (65,6)	19 (43,2)	8 (25,8)	$p_{I-II} = 0,016$ $p_{I-III} = 0,0001$
Диспареуния, абс. (%)	47 (38,5)	9 (20,5)	8 (25,8)	$p_{I-II} = 0,047$
ХТБ, абс. (%)	58 (47,5)	5 (11,4)	6 (19,4)	$p_{I-II} = 0,000$ $p_{I-III} = 0,008$
ВАШ (баллы), M±SD	7,0±1,7	4,1±2,5	6,7±2,3	$p_{I-II} = 0,000$ $p_{I-III} = 0,001$
Прием НПВС (количество таблеток), Me (Q1; Q3)	4 (3; 9)	2 (2; 2,5)	3 (2; 5)	$p_{I-II} = 0,000$ $p_{I-III} = 0,024$

При анализе табл. 2 установлено, что частота встречаемости ОМК у женщин 3 групп статистически значимо не отличалась ( $p > 0,05$ ). Скудные кровянистые выделения до и после менструации чаще отмечались в группах, куда вошли пациентки с аденомиозом (группы А и С) ( $p = 0,000$ ). Дисменорея и хроническая тазовая боль статистически значимо чаще встречались у женщин с аденомиозом в сравнении с пациентками с миомой матки и сочетанной патологией ( $p < 0,05$ ). Значимые различия по частоте диспареунии установлены между пациентками первой и второй групп ( $p = 0,047$ ). Выраженность болевого синдрома по ВАШ оказалась меньше у женщин с миомой матки в сравнении с пациентками с аденомиозом и сочетанной патологией ( $p < 0,05$ ). Подтверждением наличия более выраженного болевого синдрома у женщин группы А является также прием большего количества таблеток НПВС в течение менструального цикла в сравнении с участницами второй и третьей групп ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, изучаемые клинические проявления пролиферативной патологии репродуктивного тракта значимо чаще встречались у пациенток с аденомиозом.

В связи с чем более подробно рассмотрим динамику клинических проявлений у женщин с аденомиозом, включенных в первую группу исследования, в зависимости от проводимой терапии – подгруппы А1, А2, А3, А4, А5 и А6 (подгруппа сравнения) (табл. 3). До начала терапии сравниваемые подгруппы у женщин с аденомиозом были сопоставимы по всем изучаемым параметрам ( $p > 0,05$ ).

При попарном сравнении соответствующих показателей у пациенток подгруппы А1 установлено, что на фоне приема нутрицевтика отмечалась положительная динамика в купировании ОМК, скудных кровянистых выделений до и после менструации, дисменореи, снижении выраженности болевого синдрома при оценке по ВАШ и по количеству применяемых таблеток НПВС уже через 3 месяца приема БАД, и данный тренд сохранялся до 6-го месяца, в том числе между 3-м и 6-м месяцами приема ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем значимое снижение частоты встречаемости диспареунии и ХТБ и повышение уровня ферритина отмечены только через 6 месяцев применения Эстродима D-252 ( $p < 0,05$ ), что диктует необходимость его приема у женщин с аденомиозом и данными клиническими проявлениями не менее 6 месяцев для получения эффекта.

У пациенток подгруппы А2, получавших для лечения аденомиоза гестагены (диеногест, дидрогестерон), получены данные, сходные с участницами подгруппы А1, в отношении купирования клинических проявлений: аномальных маточных кровотечений, дисменореи, диспареунии, выраженности болевого синдрома в баллах по ВАШ, количеству таблеток НПВС ( $p < 0,05$ ). Однако отмечено, что купирование ХТБ у пациенток, принимавших гестагены, наступило после 3 месяцев терапии ( $p < 0,05$ ), т. е. раньше, чем у женщин подгруппы А1. При попарном сравнении аналогичных показателей между подгруппами А1 и А2 статистически значимых различий не установлено.

При изучении динамики клинических проявлений у женщин подгруппы А3, принимавших с целью контрацепции КОК, содержащие диеногест, установлено статистически значимое уменьшение частоты скудных кровянистых выделений до и после менструации и повышение уровня ферритина после 6 месяцев применения ( $p < 0,05$ ). Отмечено также снижение выраженности болевого синдрома при оценке по ВАШ ( $p = 0,028$ ) и уменьшение количества принимаемых НПВС ( $p = 0,003$ ) после 3 месяцев приема КОК. Вместе с тем выраженность болевого синдрома по ВАШ у женщин с аденомиозом, принимавших КОК, оказалась больше, чем у участниц группы А1 после 3 и 6 месяцев приема нутрицевтика (соответственно  $p = 0,047$  и  $p = 0,010$ ).

В подгруппе сочетанного применения Эстродима D-252 и гестагенов – подгруппе А4 – уже после 3 месяцев терапии выявлено значимое купирование всех изучаемых клинических проявлений, за исключением диспареунии и ХТБ ( $p < 0,05$ ). Улучшение показателей диспареунии, ХТБ и уровня ферритина отмечено после 6 месяцев терапии ( $p < 0,05$ ), так же как и у участниц подгрупп А1 и А2. При сравнении аналогичных показателей у женщин между подгруппами А1 и А4 и подгруппами А2 и А4 отмечено снижение ОМК уже после 3 месяцев совместного применения нутрицевтика и гестагенов: значимое снижение в сравнении с участницами, принимавшими только Эстродим D-252 ( $p = 0,014$ ), и тенденция к снижению в сравнении с пациентками, получавшими только гестагены ( $p = 0,087$ ).

У пациенток подгруппы А5 (применение Эстродима D-252 и КОК) после 6 месяцев исследования было установлено значимое уменьшение частоты встречаемости ОМК, скудных кровянистых выделений до и после менструации, дисменореи и выраженности болевого синдрома по ВАШ ( $p < 0,05$ ). Отмечена тенденция к снижению

**Таблица 3**  
**Клинические проявления у женщин с аденомиозом в динамике исследования**  
**Table 3**  
**Clinical manifestations in women with adenomyosis during the study**

Параметры	Месяц исследования			Месяц исследования		
	0	3	6	0	3	6
	Подгруппа A1 (N=27)			Подгруппа A2 (N=30)		
ОМК, абс. (%)	17 (62,9)	9 (33,3)*	2 (7,4)**	12 (40)	3 (10)*	1 (3,3)*
Скудные кровянистые выделения, абс. (%)	18 (66,7)	8 (29,6)*	1 (3,7)**	20 (66,7)	5 (16,7)*	3 (10)*
Дисменорея, абс. (%)	17 (62,9)	9 (33,3)*	1 (3,7)**	20 (66,7)	11 (36,7)*	2 (6,7)**
Диспареуния, абс. (%)	9 (33,3)	5 (18,5)	1 (3,7)*	10 (33,3)	9 (30)	2 (6,7)*
ХТБ, абс. (%)	10 (37,0)	7 (25,9)	2 (7,4)*	14 (46,7)	3 (10)*	2 (6,7)*
ВАШ (баллы), Ме (Q1; Q3)	7 (6; 8)	4 (3; 5,5)*	2 (1; 3)**	8 (6; 9)	5 (4; 6)*	3 (3; 4)**
НПВС (кол-во табл.), Ме (Q1; Q3)	6 (3; 10)	3 (2; 4)*	0 (0; 0)**	4 (2; 9)	3 (3; 12)	0 (0; 0)**
Уровень ферритина (мкг/л), Ме (Q1; Q3)	12 (8; 46)	–	32 (20; 50)*	15 (10; 21)	–	33 (30; 40)*
	Подгруппа A3 (N=7)			Подгруппа A4 (N=15)		
ОМК, абс. (%)	3 (42,9)	2 (28,6)	0	9 (60)	1 (6,7)*#	0*
Скудные кровянистые выделения, абс. (%)	5 (71,4)	1 (14,3)	0*	12 (80)	1 (6,7)*	0*
Дисменорея, абс. (%)	3 (42,9)	2 (28,6)	1 (14,3)	12 (80)	4 (26,7)*	0*
Диспареуния, абс. (%)	3 (42,9)	2 (28,6)	0	6 (40)	2 (13,3)	0*
ХТБ, абс. (%)	5 (71,4)	4 (57,1)	1 (14,3)	11 (73,3)	5 (33,3)	1 (6,7)*
ВАШ (баллы), Ме (Q1; Q3)	7 (5; 8)	6 (4; 6)*#	3 (2; 6)*#	7 (5; 8)	4 (3; 6)*	0 (0; 1)*
НПВС (кол-во табл.), Ме (Q1; Q3)	4 (4; 4)	2 (2; 3)*	1 (0; 1)	9 (6; 35)	5 (3; 12)*#	0 (0; 0)*
Уровень ферритина (мкг/л), Ме (Q1; Q3)	46 (23; 65)	–	50 (32; 73)*	11 (10; 14)	–	36 (30; 40)*
	Подгруппа A5 (N=15)			Подгруппа A6 (N=28)		
ОМК, абс. (%)	6 (40)	3 (20)	0*	10 (35,7)	–	11 (39,3)#
Скудные кровянистые выделения, абс. (%)	12 (80)	2 (13,3)*	0*	18 (64,3)	–	20 (71,4)#
Дисменорея, абс. (%)	10 (66,7)	3 (20)*	0*	19 (67,9)	–	19 (67,9)#
Диспареуния, абс. (%)	4 (26,7)	3 (20)	1 (6,7)	14 (50)	–	15 (53,6)#
ХТБ, абс. (%)	3 (20)	3 (20)	2 (13,3)	14 (50)	–	15 (53,6)#
ВАШ (баллы), Ме (Q1; Q3)	7 (5; 9)	6 (4; 8)	0 (0; 3)*	7 (6; 8)	–	8 (7; 9)#
НПВС (кол-во табл.), Ме (Q1; Q3)	2 (1; 3)	2 (1; 2)	0 (0; 0)	4 (2; 10)	–	6 (3; 10)*#
Уровень ферритина (мкг/л), Ме (Q1; Q3)	32 (20; 40)	–	30 (27; 61)	18 (10; 35)	–	17 (8; 35)#

Примечания: таблица составлена автором; \* значимость различий с соответствующим показателем до начала терапии (0 месяца); \*\* значимость различий с соответствующим показателем через 3 месяца исследования; # значимость различий с соответствующим показателем в подгруппе A1.

частоты ХТБ после 3 месяцев совместного приема нутрицевтика и КОК ( $p=0,061$ ) и уменьшению выраженности болевого синдрома по ВАШ ( $p=0,084$ ) в сравнении с приемом только КОК. При сравнении динамики клинических проявлений у пациенток, принимавших Эстродим D-252 и КОК, в сравнении с участницами, принимавшими только Эстродим D-252, статистически значимых различий не установлено; выявлена только тенденция к снижению выраженности болевого синдрома при совместном приеме нутрицевтика и КОК ( $p=0,084$ ).

В подгруппе А6 (отказ от любого вида лечения) не установлено значимых различий изучаемых клинических проявлений через 6 месяцев наблюдения. При этом отмечено увеличение количества таблеток НПВС, принимаемых с обезболивающей целью ( $p=0,002$ ).

Изучалось также влияние проводимой у женщин с аденомиозом на протяжении 6 месяцев терапии в целом (А1 + А2 + А3 + А4 + А5) в сравнении с отсутствием лечения. Установлено значительное купирование всех клинических проявлений аденомиоза: уменьшение частоты ОМК, скудных кровянистых выделений до и после менструации, дисменореи, диспареунии, ХТБ, выраженности болевого синдрома по ВАШ и количества принимаемых НПВС, а также значимый прирост уровня ферритина на фоне проводимой терапии ( $p<0,05$ ).

Клинические проявления в динамике исследования у женщин с миомой матки отражены в табл. 4, в которую включены данные по подгруппам М1 и М6, в которых получены значимые различия. Различий в других подгруппах пациенток с миомой матки не установлено.

При анализе полученных данных оказалось, что у пациенток подгруппы М1 после 6 месяцев приема Эстродима D-252 наблюдалось снижение выраженности ряда изучаемых параметров в сравнении с показателями в начале исследования: ОМК ( $p=0,014$ ), дисменореи ( $p=0,005$ ), диспареунии ( $p=0,042$ ), оценке выраженности болевого синдрома по ВАШ ( $p=0,008$ ), количества таблеток НПВС ( $p=0,067$ ). Через 6 месяцев исследования у женщин подгруппы М1 в сравнении с пациентками подгруппы М6, отказавшихся от приема любого вида терапии, отмечались более низкая частота дисменореи ( $p=0,016$ ), меньшая степень выраженности болевого синдрома по ВАШ ( $p=0,003$ ) и более высокий уровень ферритина ( $p=0,001$ ); кроме этого, они применяли меньшее количество таблеток НПВС ( $p=0,024$ ).

При изучении клинических проявлений у женщин с сочетанной патологией статистически значимых различий в подгруппах в динамике исследования и между подгруппами установлено не было, за исключением более высокого уровня ферритина

**Таблица 4**  
**Клинические проявления у женщин с миомой матки в динамике исследования**  
**Table 4**  
**Clinical manifestations in women with uterine fibroids during the study**

Параметры	Подгруппа М1 (N=15)			Подгруппа М6 (N=16)	
	Месяц исследования			Месяц исследования	
	0	3	6	0	6
ОМК, абс. (%)	8 (53,3)	7 (46,7)	1 (6,7)*	6 (37,5)	6 (37,5)
Скудные кровянистые выделения, абс. (%)	4 (26,7)	3 (20)	0	3 (18,8)	3 (18,8)
Дисменорея, абс. (%)	9 (60)	6 (40)	1 (6,7)*	6 (37,5)	8 (50) <sup>#</sup>
Диспареуния, абс. (%)	5 (33,3)	5 (33,3)	0*	3 (18,8)	3 (18,8)
ХТБ, абс. (%)	3 (20)	3 (20)	1 (6,7)	2 (12,5)	2 (12,5)
ВАШ (баллы), Ме (Q1; Q3)	4 (2; 5)	3 (2; 3)*	0 (0; 1)*	4 (2; 6)	3 (1; 7) <sup>#</sup>
НПВС (кол-во табл.), Ме (Q1; Q3)	2 (2; 3)	1 (1; 2)*	0 (0; 0)*	2 (1; 2)	2 (0; 2) <sup>#</sup>
Уровень ферритина (мкг/л), Ме (Q1; Q3)	54 (20; 75)		50 (42; 78)	34 (29; 46)	35 (20; 38) <sup>#</sup>

Примечания: таблица составлена автором; \* значимость различий с соответствующим показателем до начала терапии (0 месяц); <sup>#</sup> значимость различий с соответствующим показателем в подгруппе М1.

в подгруппе С1 в сравнении с подгруппой С6 (отказ от любого вида терапии) через 6 месяцев: 81 (65; 91) и 32 (12; 48) мкг/л соответственно,  $p=0,03$ . Отмечалась тенденция к снижению выраженности болевого синдрома по ВАШ в подгруппе женщин, принимавших Эстродим D-252, после 6 месяцев в сравнении с оценкой до начала исследования: 7 (6; 8) и 2 (0; 4) соответственно,  $p=0,09$ .

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты о более молодом возрасте пациенток с аденомиозом согласуются с литературными данными. Известно, что аденомиоз все чаще выявляется у молодых женщин с болевым синдромом, а также при обследовании по поводу бесплодия [33].

В ходе проведенного исследования было установлено, что в целом более выраженное купирование клинической симптоматики при применении нутрицевтика отмечалось у пациенток с аденомиозом в сравнении с женщинами с миомой матки и сочетанной патологией. Для объяснения полученных результатов необходимо опираться на патофизиологию обоих заболеваний и механизм действия нутриентов, входящих в состав липосомального комплекса «Эстродим D-252» (в частности, таких как ДИМ, липосомальный эпигаллокатехин и липосомальный ресвератрол).

ДИМ регулирует метаболизм эстрогенов, способствуя образованию более благоприятных 2-гидроксиэстронов и снижая уровень 16-гидроксиэстронов, известных своей пролиферативной и потенциально канцерогенной активностью [22, 23]. Аденомиоз – это доброкачественное заболевание, характеризующееся инвазией эндометриоподобной ткани в миометрий, часто сопровождающейся гипертрофией и гиперплазией гладкомышечных клеток. Рост и функциональная активность этих эктопических очагов критически зависят от локального гормонального микроокружения, которое, в свою очередь, модулируется метаболитами эстрогенов [16, 34, 35]. Вмешательство ДИМ в метаболизм эстрогенов, поддерживающих рост этих инвазивных очагов, может привести к их регрессии или снижению активности. Это напрямую проявляется в уменьшении ОМК и облегчении болевого синдрома (дисменорея, хроническая тазовая боль).

Доброкачественное новообразование матки, называемое миомой или лейомиомой, формируется из гладкомышечных клеток. Рост миомы тесно связан с гормональным фоном, в частности с эстрогенами, но также зависит от пролиферации мышечных клеток, реакции на прогестерон и генетических факторов. ДИМ – вещество, которое может влиять на гормональный обмен, – способен замедлить развитие миомы. Тем не менее ожидаемое сокращение размеров опухоли и, как следствие, уменьшение ОМК может быть менее значительным, чем при устранении очаговой инвазии, присущей аденомиозу. При аденомиозе, помимо прочего, наблюдается значительное местное воспаление и избыточная выработка простагландинов в пораженных участках матки. Именно это считается главной причиной сильных менструальных болей (дисменореи) и ОМК [16, 34]. ДИМ, обладая доказанными противовоспалительными свойствами [21–23], может эффективно воздействовать на эти патологические процессы, особенно в условиях «запертых» очагов эндометриальной ткани при аденомиозе.

Кроме этого, в состав Эстродима D-252 входят также ресвератрол и эпигаллокатехин, обладающие собственным противовоспалительным и антипролиферативным

действием. Установлено, что эпигаллокатехин-3-галлат способен подавлять ключевые процессы в клетках эндометрия, включая их активацию, пролиферацию и экспрессию фактора роста сосудов (*in vitro*). Среди других подтвержденных эффектов эпигаллокатехин-галлата уменьшение числа и объема эндометриоидных имплантов, ингибирование клеточной пролиферации, снижение васкуляризации тканей, усиление апоптоза, профилактика фиброза. Было также установлено, что *in vivo* соединение тормозит рост эндометриальных имплантов, уменьшает массу и размер патологических очагов, подавляет ангиогенез и способствует апоптозу пораженных клеток. Антиангиогенное действие эпигаллокатехин-3-галлата связано с блокированием сигнального пути сосудистого эндотелиального фактора роста, что приводит к ограничению развития сосудистой сети в очагах эндометрия [36]. Ресвератрол также участвует в модуляции метаболизма эстрогенов, нивелируя их канцерогенные свойства [21, 37]. Это объясняет, почему применение ДИМ в сочетании с указанными фитонутриентами в составе БАД помогает уменьшить боль и купировать ОМК при аденомиозе.

В случае миомы кровотечения обусловлены нарушением сократительной функции матки и ростом узлов, что может потребовать более мощного вмешательства, например, прямого гормонального воздействия на прогестероновые рецепторы, что эффективнее достигается с помощью гестагенов [2, 5, 16].

Таким образом, эффективность ДИМ в сочетании с липосомальным эпигаллокатехином и липосомальным ресвератролом в составе Эстродима D-252 при аденомиозе может быть выше из-за их выраженного модулирующего действия на эстрогеновый метаболизм и локальное воспаление – ключевые звенья патогенеза этого заболевания. Миома матки как гладкомышечная опухоль требует прямого подавления пролиферации, что более эффективно достигается гестагенами, чем косвенным влиянием ДИМ.

## ■ ВЫВОДЫ

Исследование показало, что Эстродим D-252 является эффективным средством при наличии клинических проявлений аденомиоза. Пациентки, принимавшие нутрицевтик, уже через 3 месяца отметили статистически значимое улучшение основных симптомов аденомиоза. К полугодовому сроку приема Эстродима D-252 эффект закрепился, приведя к уменьшению диспареунии и хронической тазовой боли. По сравнению с гестагенами и КОК, содержащими диеногест, Эстродим D-252 показал сопоставимую эффективность в купировании клинических симптомов аденомиоза. Тем не менее для достижения полного терапевтического эффекта, особенно в отношении хронической тазовой боли, требуется более продолжительный прием нутрицевтика (минимум 6 месяцев), тогда как гестагены обеспечивают более быстрое облегчение боли (через 3 месяца). Кроме того, повышение уровня ферритина, маркера запасов железа, было зафиксировано только после 6 месяцев приема Эстродима D-252, что подчеркивает важность длительного курса для женщин с аденомиозом, страдающих от железодефицита на фоне ОМК. Следовательно, для комплексного лечения аденомиоза, включая симптомы, связанные с хроническим воспалением и анемией, минимальная рекомендуемая продолжительность приема ДИМ в сочетании с липосомальным эпигаллокатехином и липосомальным ресвератролом должна составлять 6 месяцев.

При совместном приеме Эстродима D-252 с гормональными препаратами у женщин с аденомиозом были отмечены более быстрые и выраженные положительные результаты по сравнению с использованием только одного из этих методов. Комбинация нутрицевтика и гестагенов привела к существенному уменьшению ОМК уже через три месяца. Это контрастирует с результатами монотерапии нутрицевтиком и свидетельствует о том, что одновременное воздействие на метаболизм эстрогенов (через ДИМ) и прямое влияние гестагенов на эндометрий усиливают друг друга. При одновременном применении Эстродима D-252 и КОК наблюдалась тенденция к снижению частоты хронических тазовых болей после трех месяцев лечения. Также отмечалось уменьшение интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале по сравнению с приемом только КОК. Кроме того, при совместном использовании нутрицевтика и КОК болевой синдром проявлялся менее выражено, чем при использовании только нутрицевтика.

У пациенток с аденомиозом, которые не получали лечения, подтверждается прогрессирующий характер заболевания. Отказ от терапии не только не способствует улучшению состояния, но и приводит к статистически значимому увеличению потребности в НПВС уже через шесть месяцев.

Использование Эстродима D-252 значительно улучшает состояние женщин с миомой матки по сравнению с отсутствием терапевтического вмешательства. Шестимесячный курс нутрицевтика привел к существенному улучшению большинства ключевых клинических параметров, что коррелирует с повышением качества жизни данной когорты пациенток. У пациенток, принимавших Эстродим D-252, отмечалось статистически значимое снижение частоты дисменореи и интенсивности болевого синдрома, повышение уровня ферритина, свидетельствующее об успешной коррекции анемии, индуцированной маточными кровотечениями, а также уменьшение потребности в НПВС. Таким образом, шестимесячный период применения ДИМ в сочетании с липосомальным эпигаллокатехином и липосомальным ресвератролом является необходимым для достижения статистически значимого и комплексного терапевтического эффекта в уменьшении выраженности клинических проявлений у пациенток с миомой матки.

Применение Эстродима D-252 у женщин с сочетанной патологией оказалось успешным в борьбе с вторичными осложнениями, в частности, с железodefицитом. Через шесть месяцев приема нутрицевтика было зафиксировано значительное повышение уровня ферритина, что является важным результатом.

Таким образом, липосомальный комплекс «Эстродим D-252» демонстрирует потенциал как адекватная альтернатива или ценное дополнение к гормональной терапии аденомиоза в облегчении его клинической картины. Помимо этого, он может выступать в качестве эффективного средства, способствующего улучшению качества жизни женщин с миомой матки или ее сочетанием с аденомиозом.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nikitina I.M., Horban N.Y., Mykytyn K.V., et al. The state of reproductive health of women with hyperproliferative pathologie of the endometrium. *Review. Wiad Lek.* 2021;74:2076–2081.
2. Tixomirov A.L., Manuxin I.B., Sarsaniya S.I. Uterine fibroids combined with endometriosis and endometrial hyperplasia. How to treat it? *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2014;14(3):76–78. (In Russian)
3. Uimari O., Nazri H., Tapmeier T. Endometriosis and Uterine Fibroids (Leiomyomata): Comorbidity, Risks and Implications. *Reprod. Health.* 2021;3(2021). doi: 10.3389/frph.2021.750018

4. Kiselev V.I., Sidorova I.S., Unanyan A.L., et al. (2011) *Hyperplastic Processes in the Female Reproductive System: Theory and Practice*. Moscow: Medpraktika-M. (In Russian)
5. Strizhakov A.N., Davy' dov A.I., Pashkov V.M., et al. (2011) *Benign diseases of the uterus. A guide for doctors*. DataLife Engine DL E-News.RU. P. 69–72. (In Russian)
6. Shhukina N.A., Buyanova S.N., Babunashvili E.L., et al. Intrauterine synechia after myomectomy. Diagnosis, treatment, and prevention. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(2):26–32. (In Russian)
7. Adamyan L.V., Andreeva E.N. The role of modern hormone-modulating therapy in the complex treatment of genital endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2011;6:66–77. (In Russian)
8. Buyanova S.N., Gitinov E.M., Yudina N.V., et al. Optimization of diagnosis and treatment in patients with endometrial hyperplasia in postmenopause with combined gynecological pathology. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(4):58–62. (In Russian)
9. Tixomirov A.L., Sonina T.A., Oseczkaya E.A. The effectiveness of complex therapy using indole-3-carbinol in patients with hormone-dependent uterine diseases. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;6:138–144. doi: 10.18565/aig.2021.6.138-144 (In Russian)
10. Shikawa H., Reierstad S., Demura M., et al. High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1752–6. doi: 10.1210/jc.2008-2327
11. Ashrafyan L.A., Babaeva N.A., Antonova I.B., et al. The balance of estrogen metabolites in breast cancer and the ways of its correction. *Tumors of female reproductive system*. 2015;3:22–9. doi: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-22-29 (In Russian)
12. Serov V.N. Hormonal and metabolic changes in proliferative processes and precancer of the female reproductive organs. *Doctor.Ru*. 2018;2(146):11–14. (In Russian)
13. Adamyan L.V., Protasova A.E., Stepanyan A.A., et al. Benign breast diseases in the focus of proliferative pathology of the reproductive system. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2024;30(3):33–42. (In Russian)
14. Pamfamirov Yu.K., Samojlenko A.V., Volox A.A. Organ-preserving treatment of uterine fibroids in patients of reproductive age. *Bulletin of Science and Education*. 2017;2(26):97–99. (In Russian)
15. Auclair M.H., Yong P.J., Salvador S., et al. Guideline No. 392 – Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(12):1789–1800. doi: 10.1016/j.jogc.2019.03.025
16. Bazhenova L.G., Shramko S.V., Sabancev M.A., et al. A modern view on the pathogenesis of uterine proliferative diseases. *Russian Bulletin of Obstetrician Gynecologist*. 2018;18(6):31–40. (In Russian)
17. Borovkova N.V., Damirov M.M., Olejnikova O.N. Apoptosis of endometrial cells in normal conditions and in proliferative diseases of the uterus. *Neotložnaâ medicinskaâ pomoš*. 2016;2:48–53. (In Russian)
18. Methodological Recommendations MR 2.3.1.0253-21 "Norms of Physiological Requirements for Energy and Nutrients for Various Population Groups in the Russian Federation" were approved by the Head of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation 22.07.2021. Available at: [http://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=18979](http://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18979) (In Russian)
19. Ramakrishna K., Jain S.K., Krishnamurthy S. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Indole-3-carbinol in experimental focal ischemic Injury. *Eur. J. Drug Metab Pharmacokin*. 2022. doi: 10.1007/s13318-022-00771-y
20. Williams D.E. Indoles Derived From Glucobrassicin: Cancer Chemoprevention by Indole-3-Carbinol and 3,3'-Diindolylmethane. *Front Nutr*. 2021 Oct 1;8:734334. doi: 10.3389/fnut.2021.734334
21. Diindolylmethane (DIM) Information Resource Center. An Initiative of Faculty Members and Research Fellows at the University of California at Berkeley. Available at: <https://www.diindolylmethane-dim.com/references.htm>
22. Yakushevskaya O.V., Yurova M.V. Modulation of epigenetic changes and chemoprevention: 3,3'-diindolylmethane. *Women's health and reproduction*. 2023;6(61). doi: 10.31550/2712-85982023-6-4-ZhZiR (In Russian)
23. Kareva E.N. Indolcarbinol: Mechanisms of Action, Effects, and Clinical Prospects. *Meditsitskiy sovet*. 2025;19(23):151–159. doi: 10.21518/ms2025-557 (In Russian)
24. Nikitina E.A., Orlova S.V., Baty' sheva T.T. Molecular mechanisms of DIM action and its clinical application. *Lechaschi Vrach*. 2024;11(13). Available at: <https://www.lvrach.ru/2036/partners/15439244> (In Russian)
25. Li Ping Lin, Dan Liu, Jia Cheng Qian, et al. Post-ingestion conversion of dietary indoles into anticancer agents. *National Science Review*. 2021 Aug 13;9(4):nwab144. doi: 10.1093/nsr/nwab144
26. Bradlow H.L., Michnovicz J.J., Halper M., et al. Long-term responses of women to indole-3-carbinol or a high fiber diet. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994; Oct-Nov;3(7):591–5. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7827590>
27. Cynthia A., Thomson H.H., Chow Sh., et al. A randomized, placebo-controlled trial of diindolylmethane for breast cancer biomarker modulation in patients taking tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Aug;165(1):97–107. doi: 10.1007/s10549-017-4292-7
28. Nikitina D., Uacuachqui M., Sepkovic D., et al. The effect of oral 3,3'-diindolylmethane supplementation on the 2:16 $\alpha$ -OHE ratio in BRCA1 mutation carriers. *Fam Cancer*. 2015 Jun;14(2):281–6. doi: 10.1007/s10689-015-9783-2
29. Dalesandri K.M., Firestone G.L., Fitch M.D., et al. Pilot study: effect of 3,3'-diindolylmethane supplements on urinary hormone metabolites in postmenopausal women with a history of early-stage breast cancer. *Nutr Cancer*. 2004;50(2):161–7. doi: 10.1207/s15327914nc5002\_5
30. Heath E.I., Heilbrun L.K., Li J., et al. A phase I dose-escalation study of oral BR-DIM (BioResponse 3,3'-Diindolylmethane) in castrate-resistant, non-metastatic prostate cancer. *Am. J. Transl. Res*. 2010 Jul 23;2(4):402–11. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20733950>
31. Green T., See J., Schauch M., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial to evaluate the effect of EstroSense® on 2-hydroxyestron:16 $\alpha$ -hydroxyestron ratio in premenopausal women. *J. Complement Integr Med*. 2022 Oct 6;20(1):199–206. doi: 10.1515/jcim-2022-0301
32. Mufteeva K.A., Laty'pova G.M., Kataev V.A., et al. Liposomal technologies and the prospect of their use for creating specialized food products. *Problems of Nutrition*. 2025;94(3):101–111. doi: 10.33029/0042-8833-2025-94-3-101-111 (In Russian)
33. Gabidullina R.I., Kupczova A.I., Koshel'nikova E.A., et al. Adenomyosis: Clinical Aspects, Impact on Fertility, and Pregnancy Outcomes. *Gynecology*. 2020;22(4):55–61. doi: 10.26442/20795696.2020.4.200264 (In Russian)
34. Aleksandrovykh V., Basta P., Gil K. Current facts constituting an understanding of the nature of adenomyosis. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(6):839–46. doi: 10.17219/acem/79176
35. Donnez J., Donnez O., Dolmans M.M. Introduction: Uterine adenomyosis, another enigmatic disease of our time. *Fertil Steril*. 2018;109(3):369–70. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.035
36. Pinar Yalçın Bahat, İşıl Ayhan, Eda Üreyen Özdemir, et al. Dietary supplements for treatment of endometriosis: A review. *Acta Biomed*. 2022 Mar 14;93(1):e2022159. doi: 10.23750/abm.v93i1.11237
37. Davydov A.I., Chilova R.A., Lebedev V.A., et al. Adenomyosis and oxidative stress. Justification of an integrated approach to the treatment of patients of reproductive age. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva I Perinatologii*. 2021;20(6):155–161. doi: 10.20953/1726-1678-2021-6-155-161