

Негормональная терапия пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией в сочетании с гиперплазией эндометрия

И.О. Боровиков✉, <https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>, bio2302@mail.ru

И.И. Куценко, <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>, luzum69@mail.ru

В.П. Булгакова, <https://orcid.org/0000-0002-8388-8644>, bvp1082@mail.ru

О.И. Боровикова, <https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>, borovikovaoui@oxy-center.ru

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Резюме

Введение. В статье рассмотрен сравнительный анализ лечения пациенток с эстрогензависимой сочетанной патологией женской репродуктивной системы: фиброзно-кистозной мастопатией и гиперплазией эндометрия без атипии. Представлен опыт лечения препаратом, содержащим индолкарбинол в виде монотерапии и на фоне левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системы.

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность индолкарбинола при лечении пациенток с сочетанной эстрогензависимой патологией женской репродуктивной системы.

Материалы и методы. Проведено исследование результатов лечения пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией и простой гиперплазией эндометрия (n = 65) препаратом, содержащим индолкарбинол 400 мг в сутки, в течение 12 мес. Все пациентки были разделены на 2 группы: I группа (n = 32) – женщины, отказавшиеся от гормонотерапии (монотерапия индолкарбинолом); II группа (n = 33) – применение индолкарбинола на фоне левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системы. Методы диагностики: клиничко-лабораторное обследование, ультразвуковое исследование молочных желез и органов малого таза, маммография, цитологическое исследование выделений из соска на этапе включения и через 6 и 12 мес. после начала терапии. До назначения лечения всем пациенткам проводилась гистероскопия с биопсией эндометрия и гистологическим исследованием. Для оценки данных применяли описательную статистику: различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Представленный опыт лечения женщин с сочетанной патологией женской репродуктивной системы (фиброзно-кистозная мастопатия и гиперплазия эндометрия без атипии) с использованием препарата, содержащего индолкарбинол, показал высокую клиническую эффективность при мастопатии ($83,0 \pm 1,6\%$ – нивелирование мастодинии, $66,1 \pm 1,4\%$ – улучшение ультразвуковой картины BI-RADS, $66,1 \pm 2,1\%$ – снижение маммографической плотности ($p < 0,05$)), хорошую переносимость и удовлетворительную комплаентность. В отношении лечения гиперплазии эндометрия целесообразно сочетание данного препарата с гормонотерапией.

Заключение. Применение индолкарбинола в лечении доброкачественных гиперпластических процессов молочной железы и гиперплазии эндометрия патогенетически целесообразно и обладает высокой клинической эффективностью.

Ключевые слова: фиброзно-кистозная мастопатия, простая гиперплазия эндометрия, мастодиния, индолкарбинол, левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система

Для цитирования: Боровиков И.О., Куценко И.И., Булгакова В.П., Боровикова О.И. Негормональная терапия пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией в сочетании с гиперплазией эндометрия. *Медицинский совет.* 2021;(21-1):182–189. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-182-189>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Non-hormonal therapy of patients with fibrocystic mastopathy in combination with endometrial hyperplasia

Igor O. Borovikov✉, <https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>, bio2302@mail.ru

Irina I. Kutsenko, <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>, luzum69@mail.ru

Vera P. Bulgakova, <https://orcid.org/0000-0002-8388-8644>, bvp1082@mail.ru

Olga I. Borovikova, <https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>, borovikovaoui@oxy-center.ru

Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Introduction. The article presents a comparative analysis of the treatment of patients with combined estrogen-dependent pathology of female reproductive system: fibrocystic mastopathy and endometrial hyperplasia without atypia. The experience of treatment with an indole-carbinol-containing drug as monotherapy while using a levonorgestrel-releasing intrauterine system is presented.

Aim. To evaluate the clinical efficacy of indolecarbinol in the treatment of patients with combined estrogen-dependent pathology of the female reproductive system.

Materials and methods. The authors studied the responses to the treatment of patients with fibrocystic mastopathy and simple endometrial hyperplasia ($n = 65$) with the indole-carbinol-containing drug at a dose of 400 mg once daily for 12 months. All patients were divided into two groups: Group I ($n = 32$) – women who refused hormone therapy (indole-carbinol monotherapy); Group II ($n = 33$) – the use of indole-carbinol while using the levonorgestrel-releasing intrauterine system. Diagnostic methods: clinical and laboratory examination, ultrasound examination of mammary glands and pelvic organs, mammography, nipple discharge cytology at baseline and 6 and 12 months after the start of therapy. Before study group assignment to treatment, all patients underwent hysteroscopy with endometrial biopsy and histological examination. Descriptive statistics were used to evaluate the data: p -values below 0.05 were considered statistically significant.

Results and discussion. The presented experience in treating women with combined pathology of the female reproductive system (fibrocystic mastopathy and endometrial hyperplasia without atypia) with the indole-carbinol-containing drug showed high clinical efficacy in mastopathy (relief of mastodynia ($83.0 \pm 1.6\%$), improvement of the ultrasound view of BI-RADS ($66.1 \pm 1.4\%$), reductions in mammographic density ($66.1 \pm 2.1\%$, $p < 0.05$)), high tolerability and satisfactory compliance. This drug combined with hormone therapy is recommended for the treatment of endometrial hyperplasia.

Conclusion. The use of indole-carbinol in the treatment of benign hyperplastic processes in mammary glands and endometrial hyperplasia is pathogenetically substantiated and shows high clinical efficacy.

Keywords: fibrocystic breast disease, simple endometrial hyperplasia, mastodynia, indole-carbinol, levonorgestrel-releasing intrauterine system

For citation: Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Bulgakova V.P., Borovikova O.I. Non-hormonal therapy of patients with fibrocystic mastopathy in combination with endometrial hyperplasia. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(21-1):182–189. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-182-189>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время гиперпластические эстрогензависимые заболевания женской репродуктивной системы имеют тенденцию к росту как в Российской Федерации, так и во всем мире [1–4]. При этом с увеличением возраста риск развития этих заболеваний возрастает в разы и сопровождается снижением репродуктивного потенциала [3–5]. Из наиболее часто встречающихся – различные формы фиброзно-кистозной мастопатии: до 60% случаев у женщин старше 40 лет и до 25% – моложе 30 лет [6, 7]. Следующими по частоте являются гиперпластические процессы матки в виде гиперплазии эндометрия, эндометриоза и миомы матки. Дополнительные проблемы в менеджменте пациенток с наличием гиперпластических процессов заключаются в общности механизмов патогенеза этих заболеваний, что часто подразумевает сочетание нескольких видов патологии: так, мастопатии выявляются у 74–86% пациенток с миомой матки и у 69–87% – с генитальным эндометриозом, гиперплазия эндометрия с миомой матки – у 32–44% пациенток [8–11].

Гиперплазия органов женской репродуктивной системы имеет достаточно сложную картину, связанную с разнообразием патогенетических механизмов их развития, а также с гормонозависимым механизмом развития заболевания, в основе которых в первую очередь лежит развитие относительной или абсолютной гиперэстрогении [11, 12]. Кроме того, определяется прямая связь с дисбалансом продукции факторов роста и цитокинов, что приводит к нарушению регуляции между факторами, стимулирующими пролиферацию и апоптоз в тканях (EGF, TNF, VEGF, IL-1 и др.), что приводит к их гиперплазии [13–15].

В связи с этим очевидной представляется необходимость разработки методов лечения, направленных на комплексную коррекцию всего спектра патогенетических механизмов гиперпластических процессов женской репродуктивной системы [14–16]. Наиболее часто в настоящее время для этих целей используется гормональная терапия (прогестагены, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона), которая может применяться как эмпирически, так и в качестве адъювантной терапии для профилактики рецидивов [16–19]. Одним из препаратов, оказывающих в основном местное гестагенное воздействие при гиперплазии эндометрия, является левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система, способствующая снижению восприимчивости эндометрия к эстрадиолу и оказывающая антипролиферативное действие. При этом данный вид лечения имеет ряд побочных эффектов, характеризуется большим перечнем противопоказаний, и, кроме того, ряд пациенток категорически не приемлет применение каких-либо гормональных препаратов [12, 15, 20–22]. Это предполагает поиск новых стратегий в терапии пациенток с эстрогензависимой гиперпластической патологией женской репродуктивной системы [21, 23, 24].

В связи с вышеперечисленным особое внимание исследователей и клиницистов обращено к препаратам растительного происхождения – фитонутриентам, характеризующимся низкой частотой побочных эффектов и безопасностью [9, 17, 25, 26]. Одним из таких средств является лекарственный препарат на основе индолкарбинола, обладающий антиэстрогенным и антипролиферативным действием, связанным со способностью селективно индуцировать апоптоз, ингибировать факторы

роста и цитокины, стимулирующие пролиферацию тканей, изменять метаболизм эстрогенов в направлении преобладания антиканцерогенного метаболита, связанный с модулированием цитохромной системы таким образом, что образующаяся изоформа цитохрома P450 гидроксилирует эстрогены с образованием 2-гидроксиэстрона (2-OHE1), который является антагонистом рецептора эстрогенов и блокирует его активацию самими эстрогенами [22, 27].

Целью исследования – оценить клиническую эффективность индолкарбинола при лечении пациенток с сочетанной эстрогензависимой патологией женской репродуктивной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое проспективное исследование: 65 женщин с сочетанной эстрогензависимой патологией женской репродуктивной системы с диагнозами «фиброзно-кистозная мастопатия» (шифр по МКБ-10 – N60. Доброкачественная дисплазия молочной железы) и «гиперплазия эндометрия без атипии» (шифр по МКБ-10 – N85.0 Железистая гиперплазия эндометрия). Обследование проводилось согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». База исследования – кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанского государственного медицинского университета. Соблюдение этических принципов исследования с участием человека отмечено в протоколе №22 от 13 мая 2020 г. года на заседании Этического комитета по проведению научных исследований Кубанского государственного медицинского университета.

Методы исследования: клинико-anamnestический, лабораторный, ультразвуковой органов малого таза и молочных желез, маммографический. До назначения лечения всем пациенткам проводилась офисная гистероскопия с биопсией эндометрия и гистологическим исследованием.

Все пациентки получали терапию препаратом, содержащим индолкарбинол (Индинол Форто®; перорально 1 капсула (200 мг) 2 раза в день (суточная доза 400 мг)) в течение 12 мес. Критерии включения:

- наличие фиброзно-кистозной формы мастопатии с мастодинией;
- наличие простой гиперплазии эндометрия с морфологической верификацией диагноза;
- отсутствие тяжелой соматической патологии и злокачественных новообразований;
- информированное добровольное согласие на проведение исследования.

Учитывая, что несмотря на необходимость получения гормонотерапии при нозологии «гиперплазия эндометрия без атипии» (клинические рекомендации «Гиперплазия эндометрия»), часть женщин имели противопоказания (наследственная предрасположенность к тромбофиличе-

ским осложнениям, непереносимость и др.) или категорически отказались от любой формы введения гормональных препаратов, все исследуемые были разделены на 2 группы: I (n = 32) – монотерапия индолкарбинолом (Индинол Форто®); II (n = 33) – применение индолкарбинола на фоне левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системы (Мирена®). Оценка эффективности лечения проводилась через 6 и 12 мес. от начала терапии (данные дневников пациенток, результаты пальпации молочных желез, клиническое обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза (с обязательным доплерометрическим измерением скорости кровотока, пульсового индекса и индекса резистентности в эндометрии), ультразвуковое исследование молочных желез в первую фазу цикла, через 12 мес. выполняли рентгеновскую маммографию). Уровень циклической масталгии (мастодинии) оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Критериями эффективности лечения гиперплазии эндометрия без атипии являлись исчезновение клинической симптоматики и отсутствие признаков гиперпластического процесса при ультразвуковом исследовании при условии отсутствия рецидивов заболевания в течение всего периода наблюдения. Проведение гистероскопии и биопсии эндометрия в данной ситуации не является обязательным.

Комплаентность лечения оценивалась по клинико-психологической тестовой методике (шкала Мориски – Грина): комплаентные пациентки набирали 4 балла (2 балла и менее – неприверженные, 3 балла – недостаточно приверженные) [28].

Для анализа полученных данных применяли методы описательной статистики с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

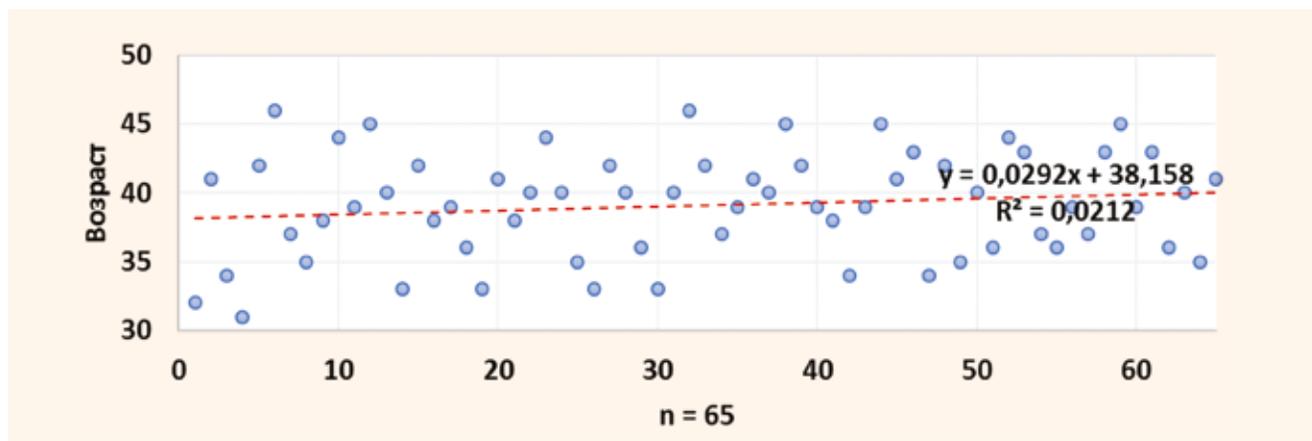
Наблюдалось 65 женщин в возрасте от 31 до 46 лет (средний возраст – $39,3 \pm 3,7$ лет) (рис. 1).

Средний возраст менархе составил $12,3 \pm 1,4$ года, полового дебюта – $18,1 \pm 2,0$ года ($p < 0,05$). Средний возраст первой беременности – $22,5 \pm 3,6$ года, а первых родов – $25,8 \pm 3,4$ года. Самопроизвольные выкидыши и неразвивающаяся беременность зарегистрированы у 16,9% (11 из 65) женщин, а эктопические беременности – у 4,6% (3 из 65) (табл. 1). По данным показателям не было отличий от среднестатистических.

Среди наследственно-anamnestических факторов обращает на себя внимание высокий процент близких родственников с патологией женской репродуктивной системы. Так, наличие рака молочной железы у матери отмечали 12 (18,5%) респонденток, рака эндометрия – 5 (7,7%), мастопатию – 16 (24,6%), гиперплазию эндометрия – 14 (21,5%), эндометриоз – 21 (32,3%), миому матки – 57 (87,7%) исследуемых (рис. 2).

Также у наших пациенток выявлен высокий, по сравнению с общепопуляционным, индекс массы тела (ИМТ) – $32,4 \pm 4,1$ ($p < 0,05$).

- Рисунок 1. Возраст пациенток
- Figure 1. Age of patients



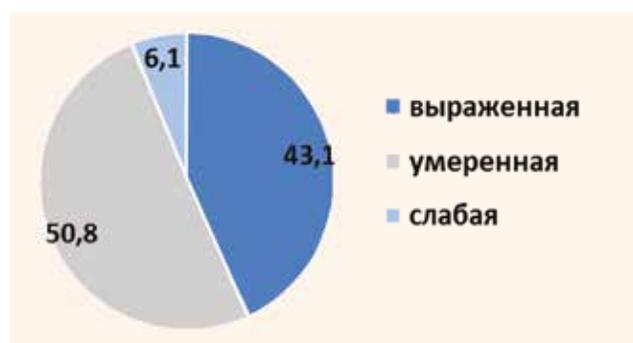
- Рисунок 2. Анамнестические данные родственников
- Figure 2. Health history of family members



Женщины предъявляли жалобы на циклические боли в молочных железах (мастодиния), аномальные маточные кровотечения в виде гиперменструального синдрома или ациклических маточных кровотечений. По данным гистологического исследования диагностирована гиперплазия эндометрия без атипии. Интенсивность масталгии до лечения у 28 (43,1%) пациенток была выраженной, у 33 (50,8%) – умеренной, у 4 (6,1%) – слабой (рис. 3). При ультразвуковой визуализации молочных желез в двух перпендикулярных плоскостях (лексикон BI-RADS – Breast Imaging Reporting & Data System) у подавляющего большинства пациенток, включенных в исследование, выявлен BI-RADS2 (у 62 (95,4%)), у остальных (3 (4,6%)) – BI-RADS3. Маммографическая плотность (соотношение эпителиального и стромального компонентов) при рентгеновской визуализации и оцениваемая в процентах фиброзно-железистой ткани определила ее участки, занимающие от 25 до 50% площади молочной железы ($37,3 \pm 8,9\%$; $p < 0,05$), у всех пациенток (рис. 4).

Наиболее распространенным вариантом фибронокистозной мастопатии являлась мастопатия с преобладанием кистозного компонента – у 41 (63,1%), у остальных – с преобладанием железистого – у 24 (36,9%). Узловые или диффузно-узловые формы мастопатии из исследования исключались. Ультразвуковое исследование полости матки у пациенток показало неоднородность эхо-структуры

- Рисунок 3. Интенсивность масталгии (%)
- Figure 3. Severity of mastalgia (%)

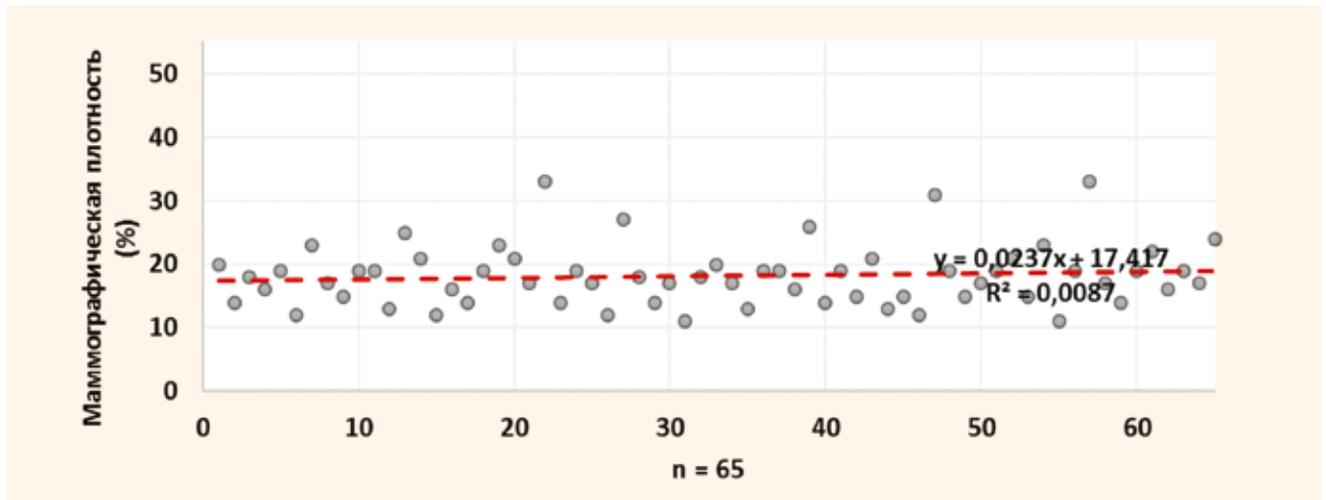


эндометрия со средним М-эхо в группе – $11,4 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$), что подтверждало гистологический диагноз «гиперплазия эндометрия без атипии». Индекс резистентности (IR med) у наших больных в среднем был ниже показателей нормы – $0,54 \pm 0,31$ ($p < 0,05$), при этом сочетании низкого IR med с усиленным кровотоком определялось у 54 из 65 (83,1%) пациенток.

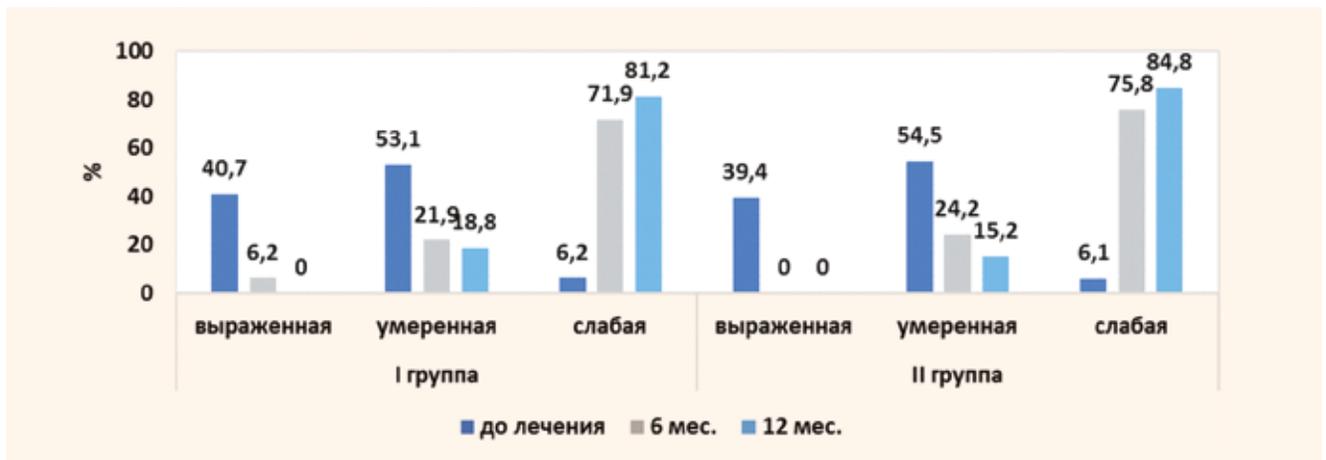
Сравнительная эффективность терапии. Через 6 мес. от начала лечения в двух группах отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение частоты мастодинии (рис. 5).

Более 2/3 пациенток – 48 из 65 (73,8%) – отметили значительное уменьшение болевого синдрома, вплоть

- **Рисунок 4.** Маммографическая плотность у пациенток до начала терапии
- **Figure 4.** Mammographic density in patients before the start of therapy



- **Рисунок 5.** Динамика интенсивности масталгии
- **Figure 5.** Changes in severity of mastalgia against time



до исчезновения (23 из 32 (71,9%) в I группе, 25 из 33 (75,8%) во II), при этом выраженную (субъективно) масталгию отмечали 2 из 32 (6,2%) больных I группы, во II группе таких пациенток не было. Частота умеренной масталгии снизилась с 53,1 до 21,9% в I группе (в 2,3 раза) и с 54,5 до 24,2 (в 2,2 раза) во II группе (разница в шестимесячной эффективности нивелирования симптома мастодинии между группами была недостоверной – $p > 0,05$). Через 12 мес. от начала лечения все пациентки двух групп регистрировали отсутствие симптоматики выраженной масталгии, умеренная же регистрировалась у 6 из 32 (18,8%) и 5 из 33 (15,2%) женщин I и II групп соответственно.

Динамическая ультразвуковая диагностика состояния молочных желез наших пациенток показала, что картине BI-RADS1 через 6 мес. от начала терапии соответствовало 38 (58,5%) пациенток двух групп: 18 (56,2%) в I и 20 (60,6%) во II группе. Через 12 мес. мониторинга BI-RADS1 выявлен у 43 (66,1%) женщин: 21 (65,6%) в I и 22 (66,7%) во II группе (рис.6). При этом ультразвуковой картины BI-RADS3 не наблюдалось ни через 6, ни через 12 мес. мониторинга.

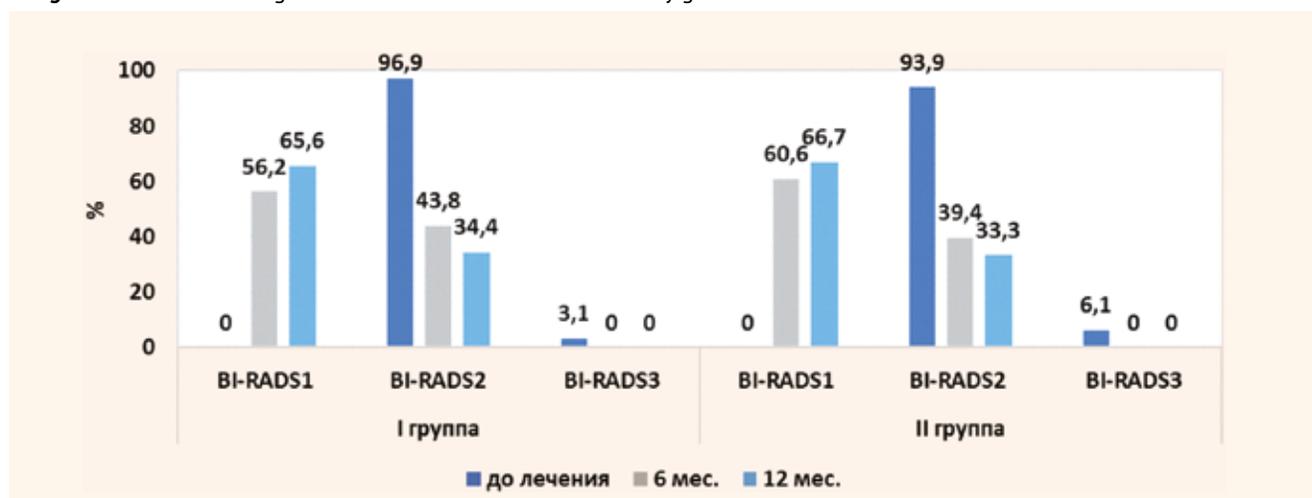
Маммографическое исследование показало, что маммографическая плотность 25–50%, детектированная

до начала терапии у всех пациенток, через 12 мес. наблюдалась у 22 (33,8%) женщин двух групп: у 10 (31,2%) в I и у 12 (36,4%) во II группе (рис. 4, 7).

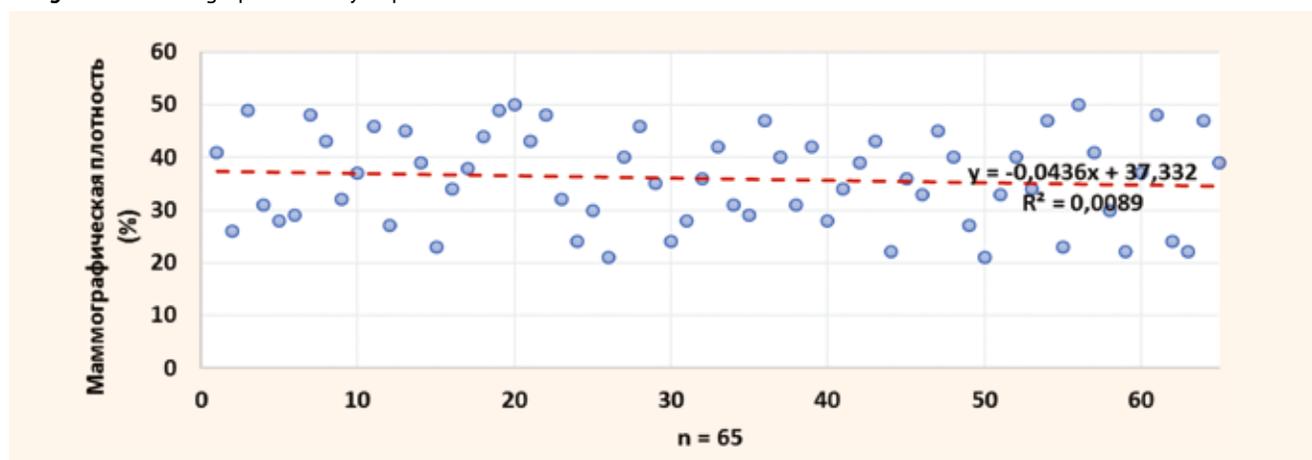
Клинические проявления в виде рецидивирования симптомов гиперплазии эндометрия без атипии зарегистрировано у 9 из 32 (28,1%) пациенток I группы, во II группе рецидивов простой гиперплазии эндометрия в течение годового мониторинга зарегистрировано не было. Нормализация ультразвуковых показателей в виде уменьшения М-эхо до нормальных значений (7–10 мм) через 6 мес. от начала терапии отмечено у 11 (34,4%) пациенток I и у 28 (84,8%) II группы, через 12 мес. ультразвуковая картина в I группе осталась прежней, а во II количество пациенток с нормальным М-эхо увеличилось до 31 (93,9%). Показатели доплерометрического исследования кровотока эндометрия были аналогичны.

Системные побочные реакции при применении индолкарбинола в виде умеренной тошноты, проходящей без дополнительного лечения, отмечены у 3 (4,6%) женщин. Оценке комплаентности по шкале Мориски – Грина, равная 4 баллам, соответствовали 63 (96,9%) пациентки.

- **Рисунок 6.** Динамика изменений ультразвуковой картины молочных желез
- **Figure 6.** Trends of changes in the ultrasound view of mammary glands



- **Рисунок 7.** Маммографическая плотность у пациенток через 12 месяцев лечения
- **Figure 7.** Mammographic density in patients after 12 months' treatment



ОБСУЖДЕНИЕ

Вопросы использования негормональных методов для лечения гиперпластических процессов женской репродуктивной системы противоречивы. Среди негормональных способов лечения диффузных эстрогензависимых заболеваний выделяют следующие: коррекцию диеты, витаминотерапию, использование средств, улучшающих кровообращение, и комплексных природных продуктов [1–3, 11, 16, 24]. При невозможности проведения гормонотерапии, отказе пациентки от ее проведения применение препаратов природного происхождения является уместным и обоснованным и распространено как в отечественной, так и в зарубежной клинической практике [17, 22, 25]. И здесь очень важен правильный выбор лекарственных средств для лечения эстрогензависимых заболеваний женских половых органов. Индолкарбинол показал свою эффективность во многих исследованиях, посвященных терапии гормонозависимых доброкачественных заболеваний молочных желез и включен в последние клинические рекомендации по их лечению [1, 3, 4]. Он способен нормализовать мета-

болизм эстрогенов путем усиления синтеза 2-OHE1, обладающего защитным эффектом на гормоночувствительные ткани, такие как молочная железа, матка, эндометрий, миометрий, ингибировать факторы, отвечающие за патологическую клеточную пролиферацию, инвазию и ангиогенез [4, 5, 10, 13–16].

Проведенное исследование было посвящено оценке эффективности индолкарбинола в терапии пациенток с сочетанной эстрогензависимой патологией женской репродуктивной системы – фиброзно-кистозной мастопатией и гиперплазией эндометрия без атипии. Наблюдение за пациентками, получающими индолкарбинол (Индинол Форто®) в течение 1 года, выявило высокую эффективность в отношении купирования симптомов мастопатии в обеих группах: $83,0 \pm 1,6\%$ – в отношении нивелирования циклической масталгии, $66,1 \pm 1,4\%$ – ультразвуковой картины BI-RADS, $66,1 \pm 2,1\%$ – по снижению маммографической плотности ($p < 0,05$). Эффективность терапии гиперплазии эндометрия без атипии выше во II группе (применение индолкарбинола на фоне левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системы).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали высокую частоту сочетанных случаев эстрогензависимых гиперпластических процессов в организме женщины, часто сочетающихся с метаболическими нарушениями и имеющими отягощенный наследственный анамнез по данной патологии. Индолкарбинол способен патогенетически воздействовать на связанные с гормональными нарушениями звенья гомеостаза, безопасен в применении и актуален в комплексе лечения вышеперечисленных заболеваний.

Таким образом, применение индолкарбинола (Индинола Форто) в лечении пациенток с сочетанной эстроген-

зависимой патологией женской репродуктивной системы (фиброзно-кистозная мастопатия и гиперплазия эндометрия без атипии) показало его высокую клиническую эффективность (различия между двумя группами не были достоверными – $p > 0,05$) (нивелирование жалоб циклической масталгии – $83,0 \pm 1,6\%$, исчезновение ультразвуковых и маммографических признаков мастопатии – $66,1 \pm 1,4\%$ и $66,1 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$) соответственно). В отношении лечения гиперплазии эндометрия целесообразно сочетание данного препарата с гормонотерапией при отсутствии противопоказаний.



Поступила / Received 01.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 24.11.2021

Принята в печать / Accepted 25.11.2021

Список литературы

1. Тазина Т.В. Патогенетически обоснованная терапия циклической масталгии. *Акушерство и гинекология*. 2020;(9):187–190. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.9.187-190>.
2. Серов В.Н., Тагиева Т.Т. *Доброкачественные заболевания молочных желез. Гинекологическая эндокринология*. М.: МЕДпресс-информ; 2015. 370 с.
3. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Белокриницкая Т.Е., Долгушина Н.В. и др. *Доброкачественная дисплазия молочной железы: клинические рекомендации*. М.; 2020. Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-dobrokachestvennaja-displazija-molochnoi-zhelezy-utv-minzdravom-rossii/>.
4. Хашукоева А.Э., Хлынова С.А., Ильина И.Ю., Керчелаева С.А. Эстрогензависимые состояния женской репродуктивной системы: возможности негормональной терапии с применением индол-3-карбинола. *Акушерство и гинекология*. 2020;(5):65–69. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.5.65-69>.
5. Morimoto Y., Conroy S.M., Pagano I.S., Isaki M., Franke A.A., Nordt F.J., Maskarinec G. Urinary estrogen metabolites during a randomized soy trial. *Nutr Cancer*. 2012;64(2):307–314. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.648819>.
6. Радзинский В.Е. *Медицина молочной железы и гинекологические заболевания*. М.: Status Praesens; 2017. 335 с.
7. Tang Z.R., Zhang R., Lian Z.X., Deng S.L., Yu K. Estrogen-Receptor Expression and Function in Female Reproductive Disease. *Cells*. 2019;8(10):1123. <https://doi.org/10.3390/cells8101123>.
8. Бабаева Н.А., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Моцкобили Т.А., Люстик А.В. Роль метаболитов эстрогенов в патогенезе рака молочной железы, эндометрия и яичников. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2013;13:12–16. Режим доступа: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/babaeva_v13.htm.
9. Киселев В.И., Ляшенко А.А. *Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов*. М.: Димитрейд График Групп; 2015. 346 с.
10. Овсянникова Т.В. Доброкачественные заболевания молочных желез – антипролиферативная терапия. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;(1):67–70. <http://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-1-67-70>.
11. Сметник А.А., Сметник В.П., Киселев В.И. Опыт применения индол-3-карбинола в лечении заболеваний молочной железы и профилактике рака молочной железы. *Акушерство и гинекология*. 2017;(2):106–112. <http://doi.org/10.18565/aig.2017.2.106-112>.
12. Licznerna B., Baer-Dubowska W. Indole-3-carbinol and its role in chronic diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2016;928:131–154. http://doi.org/10.1007/978-3-319-41334-1_6.
13. Silvera S., Rohan T. Benign proliferative epithelial disorders of the breast: a review of the epidemiologic evidence. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;110(3):397–409. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9740-3>.
14. Szaefer H., Licznerna B., Krajka-Kuzniak V., Bartoszek A., Baer-Dubowska W. Modulation of CYP1A1, CYP1A2 and CYP1B1 expression by cabbage juices and indoles in human breast cell lines. *Nutr Cancer*. 2012;64(6):879–888. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.690928>.
15. Идрисова Э.А., Бадгоева О.Х., Власов Р.С., Макарова И.И., Гуриев Т.Д. Сочетание гиперпролиферативных заболеваний матки и молочных желез: возможности таргетной терапии. *Проблемы репродукции: Материалы IV международного конгресса по репродуктивной медицине*. М.; 2010. С. 186–187.
16. Доброхотова Ю.Э., Нариманова М.Р., Сапрыкина Л.В., Ильина И.Ю., Мазо М.Л. Состояние молочных желез у женщин перименопаузального возраста с гиперплазией эндометрия. *Медицинский совет*. 2021;(3):120–127. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-120-127>.
17. Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И., Герфанова Е.В. Значение эстрогенных метаболитов в канцерогенезе опухолей женской репродуктивной системы. *Медицинский оппонент*. 2019;(3):34–39. http://proffopponent.ru/wp-content/uploads/2019/11/block_light-1.pdf.
18. Weng J., Omar H., Kulp S., Chen C. Pharmacological exploitation of indole-3-carbinol to develop potent antitumor agents. *Mini Rev Med Chem*. 2010;10(5):398–404. <https://doi.org/10.2174/138955710791330945>.
19. Хияева В.А. Опыт применения индолкарбинола при мастопатиях. *Медицинский совет*. 2019;(13):154–158. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-154-158>.
20. Ahmad A., Sakr W.A., Rahman K.M. Anticancer properties of indole compounds: mechanism of apoptosis induction and role in chemotherapy. *Curr Drug Targets*. 2010;11(6):652–666. <https://doi.org/10.2174/138945010791170923>.
21. Кулагина Н.В. Терапия фиброзно-кистозной болезни молочных желез у пациенток с миомой матки. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2010;(1):40–43. Режим доступа: <https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/215>.
22. Zhang N., Ho S., Mo X., Lin F., Huang W., Luo H. Glucosinolate and Isothiocyanate Intakes Are Inversely Associated with Breast Cancer Risk: A Case-Control Study in China. *Br J Nutr*. 2018;119(8):957–964. <https://doi.org/10.1017/S0007114518000600>.
23. Коган Е.А., Унанян А.Л., Намиот В.А., Бабуринов Д.В., Удалцов С.Н. Прецизионный подход к диагностике и выбору тактики лечения гиперплазии эндометрия в перименопаузе. *Биофизика*. 2019;(4):811–820. <https://doi.org/10.1134/S0006302919040227>.
24. Керчелаева С.Б., Сметник А.А., Беспалов В.Г. Мастопатия и профилактика рака молочной железы как междисциплинарная проблема. *РМЖ. Мать и дитя*. 2016;24(15):1018–1025. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mastopatiya_i_profilaktika_raka_molochnoy_ghelezy_kak_meghdisciplinarnaya_problema/.
25. Ampofo E., Lachnitt N., Rudzitis-Auth J. Indole-3-carbinol is a potent inhibitor of ischemia-reperfusion-induced inflammation. *J Surg Res*. 2017;215:34–46. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.03.019>.
26. Ziegler R.G. Epidemiologic studies of estrogen metabolism and breast cancer. *Steroids*. 2015;99(Pt A):67–75. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.02.015>.
27. Высоцкая И.В. Современные возможности терапии фиброзно-кистозной болезни. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2009;(1–2):44–46. Режим доступа: <https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/289>.
28. Morisky D., Green L., Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 2006;24(1):67–74. <https://doi.org/10.12691/ajap-2-5-1>.

References

- Tazina T.V. Pathogenetically based therapy of cyclic mastalgia. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(9):187–190. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.9.187-190>.
- Serov V.N., Tagieva T.T. *Benign breast diseases. Gynecological endocrinology*. Moscow: MEDpress-inform; 2015. 370 p. (In Russ.).
- Adamyant L.V., Andreeva E.N., Artyukov N.V., Ashrafyan L.A., Belokrinitskaya T.E., Dolgushina N.V. et al. *Benign breast dysplasia: clinical guidelines*. Moscow; 2020. (In Russ.) Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-dobrokachestvennaja-displazija-molochnoi-zhelezy-utv-minzdravom-rossii/>.
- Khashukoeva A.Z., Khlynova S.A., Ilyina I.Y., Kerchelaeva S.A. Estrogen-dependent states of the female reproductive system: the possibility of non-hormonal therapy with the use of indole-3-carbinol. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(5):65–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.5.65-69>.
- Morimoto Y., Conroy S.M., Pagano I.S., Isaki M., Franke A.A., Nordt F.J., Maskarinec G. Urinary estrogen metabolites during a randomized soy trial. *Nutr Cancer*. 2012;64(2):307–314. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.648819>.
- Radzinskiy V.E. *Breast medicine and gynecological diseases*. Moscow: Status Praesens; 2017. 335 p. (In Russ.).
- Tang Z.R., Zhang R., Lian Z.X., Deng S.L., Yu K. Estrogen-Receptor Expression and Function in Female Reproductive Disease. *Cells*. 2019;8(10):1123. <https://doi.org/10.3390/cells8101123>.
- Babaeva N.A., Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Motokobili T.A., Lyustik A.V. The role of estrogen metabolites in the pathogenesis of breast, endometrial and ovarian cancer. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii = Bulletin of the Russian Scientific Center for Roentgenoradiology*. 2013;13:12–16. (In Russ.) Available at: http://vestnik.rncr.ru/vestnik/v13/papers/babaeva_v13.htm.
- Kiselev V.I., Lyashenko A.A. *Molecular mechanisms of regulation of hyperplastic processes*. M.: Dimitreyd Grafik Grupp; 2015. 346 p. (In Russ.).
- Ovsyannikova T.V. Benign breast diseases – antiproliferative therapy. *RMJ. Mother and Child*. 2018;(1):67–70. (In Russ.) <http://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-1-67-70>.
- Smetnik A.A., Smetnik V.P., Kiselev V.I. Experience with indole-3-carbinol used to treat diseases of the breast and to prevent breast cancer. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2017;(2):106–112. (In Russ.) <http://doi.org/10.18565/aig.2017.2.106-112>.
- Licznerska B., Baer-Dubowska W. Indole-3-carbinol and its role in chronic diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2016;928:131–154. http://doi.org/10.1007/978-3-319-41334-1_6.
- Silvera S., Rohan T. Benign proliferative epithelial disorders of the breast: a review of the epidemiologic evidence. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;110(3):397–409. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9740-3>.
- Szaefer H., Licznarska B., Krajka-Kuźniak V., Bartoszek A., Baer-Dubowska W. Modulation of CYP1A1, CYP1A2 and CYP1B1 expression by cabbage juices and indoles in human breast cell lines. *Nutr Cancer*. 2012;64(6):879–888. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.690928>.
- Idrisova E.A., Badgoeva O.Kh., Vlasov R.S., Makarova I.I., Guriev T.D. Combination of hyperproliferative diseases of the uterus and mammary glands: the possibility of targeted therapy. *Problems of reproduction: Proceedings of the IV International Congress on Reproductive Medicine*. Moscow; 2010, pp. 186–187. (In Russ.).
- Dobrokhotova Y.E., Narimanova M.R., Saprykina L.V., Ilina I.Yu., Mazo M.L. Mammary gland condition in premenopausal women with endometrial hyperplasia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):120–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-120-127>.
- Ashrafyan L.A., Babaeva N.A., Antonova I.B., Aleshikova O.I., Gerfanova E.V. The Role of Hormonal Disbalance in the Carcinogenesis of Tumors of the Female Reproductive System. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2019;(3):34–39. (In Russ.) http://proffopponent.ru/wp-content/uploads/2019/11/block_light-1.pdf.
- Weng J., Omar H., Kulp S., Chen C. Pharmacological exploitation of indole-3-carbinol to develop potent antitumor agents. *Mini Rev Med Chem*. 2010;10(5):398–404. <https://doi.org/10.2174/138955710791330945>.
- Khiyaeva V.A. Experience with indolecarbinol used to treat mastopathy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):154–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-154-158>.
- Ahmad A., Sakr W.A., Rahman K.M. Anticancer properties of indole compounds: mechanism of apoptosis induction and role in chemotherapy. *Curr Drug Targets*. 2010;11(6):652–666. <https://doi.org/10.2174/138945010791170923>.
- Kulagina N.V. Therapy for fibrocystic breast disease in patients with uterine myoma. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2010;(1):40–43. (In Russ.) Available at: <https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/213>.
- Zhang N., Ho S., Mo X., Lin F., Huang W., Luo H. Glucosinolate and Isothiocyanate Intakes Are Inversely Associated with Breast Cancer Risk: A Case-Control Study in China. *Br J Nutr*. 2018;119(8):957–964. <https://doi.org/10.1017/S0007114518000600>.
- Kogan E.A., Hunanyan A.L., Namiot V.A., Baburin D.V., Udaltsov S.N. A precision approach to the diagnosis and choice of tactics in the treatment of endometrial hyperplasia in perimenopause. *Biophysica*. 2019;64(4):649–656. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S0006350919040055>.
- Kerchelaeva S.B., Smetnik A.A., Bepalov V.G. Mastopathy and breast cancer prevention as interdisciplinary problem. *RMJ. Mother and Child*. 2016;24(15):1018–1025. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mastopatiya_i_profilaktika_raka_molochnoy_ghelezy_kak_meghdisciplinarnaya_problema/.
- Ampofo E., Lachnitt N., Rudzitis-Auth J. Indole-3-carbinol is a potent inhibitor of ischemia-reperfusion-induced inflammation. *J Surg Res*. 2017;215:34–46. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.03.019>.
- Ziegler R.G. Epidemiologic studies of estrogen metabolism and breast cancer. *Steroids*. 2015;99(Pt A):67–75. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.02.015>.
- Vysotskaya I.V. Modern possibilities of therapy of fibrocystic disease. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System*. 2009;(1–2):44–46. (In Russ.) Available at: <https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/289>.
- Morisky D., Green L., Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 2006;24(1):67–74. <https://doi.org/10.12691/ajap-2-5-1>.

Информация об авторах:

Боровиков Игорь Олегович, д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; bio2302@mail.ru

Куценко Ирина Игоревна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; luzum69@mail.ru

Булгакова Вера Павловна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; bvp1082@mail.ru

Боровикова Ольга Игоревна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; borovikovaio@oxy-center.ru

Information about the authors:

Igor O. Borovikov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; bio2302@mail.ru

Irina I. Kutsenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; luzum69@mail.ru

Vera P. Bulgakova, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; bvp1082@mail.ru

Olga I. Borovikova, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; borovikovaio@oxy-center.ru