СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Кузнецова И.В.[1, 2], Бурчаков Д.И.[3]

[1]Международная ассоциация гинекологов, эндокринологов, терапевтов, Москва, Российская Федерация.
[2]ООО «Витбиомед+», Москва, Российская Федерация.
[3]ФДПО ФГОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Бурчаков Денис Игоревич. E-mail: dr.burchakov@yandex.ru

Резюме. Эндометриоз является распространенным хроническим заболеванием, оказывающим значительное влияние на фертильность и качество жизни женщин. Сложности раннего диагностирования эндометриоза в совокупности с недостаточным пониманием механизмов развития и непредсказуемым характером его течения создают затруднения в планировании долговременного ведения пациенток с этим заболеванием. Лечебные вмешательства в настоящее время нацелены главным образом на купирование клинических проявлений эндометриоза, к которым прежде всего относятся тазовая боль и бесплодие. Профилактические мероприятия рассматриваются в контексте предотвращения прогрессии эндометриоза или рецидивов его клинических симптомов. Относительно недавно в подходах к ведению больных эндометриозом произошла смена парадигмы: эндометриоз теперь не считается патологией, требующей обязательной хирургической диагностики и лечения. Это расширило возможности назначения медикаментозной терапии, но одновременно поставило новые задачи определения тактики долговременного лечения с определением его текущих преимуществ и потенциальных рисков, а также поиска альтернативных стратегий профилактики прогрессии и рецидивов симптомов эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, аденомиоз, хроническое воспаление, тазовая боль, бесплодие, аномальные маточные кровотечения, прогестагены, диеногест, противовоспалительная диета.

Для цитирования: Кузнецова И.В., Бурчаков Д.И. Современные стратегии ведения пациенток с эндометриозом // Women's Clinic. 2026; 1: 10–18.

MODERN STRATEGIES FOR MANAGING PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS

Kuznetsova I.V.[1, 2], Burchakov D.I.[3]

[1]International association of gynecologists, endocrinologists, therapists, Moscow, Russian Federation.
[2]Vitbiomed+ LLC, Moscow, Russian Federation.
[3]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

For correspondence: Burchakov Denis I. E-mail: dr.burchakov@yandex.ru

Summary. Endometriosis is a common chronic disease that has a significant impact on women's fertility and quality of life. The difficulties of early diagnosis of endometriosis, combined with a lack of understanding of the mechanisms of development and the unpredictable nature of its course, create difficulties in planning long-term management of patients with this disease. Currently, therapeutic interventions are mainly aimed at relieving the clinical manifestations of endometriosis, which primarily include pelvic pain and infertility. Preventive measures are considered in the context of preventing the progression of endometriosis or recurrence of its clinical symptoms. Relatively recently, a paradigm shift has taken place in the management of patients with endometriosis: endometriosis is no longer considered a pathology requiring mandatory surgical diagnosis and treatment. This expanded the possibilities of prescribing drug therapy, but at the same time set new tasks for determining long-term treatment tactics, identifying its current benefits and potential risks, as well as finding alternative strategies to prevent the progression and recurrence of endometriosis symptoms.

Key words: endometriosis, adenomyosis, chronic inflammation, pelvic pain, infertility, abnormal uterine bleeding, progestogens, dienogest, anti-inflammatory diet.

For citation: Kuznetsova I.V., Burchakov D.I. Modern strategies for managing patients with endometriosis // Women's Clinic. 2026; 1: 10–18.

Эндометриоз – доброкачественное хроническое воспалительное заболевание, которое встречается примерно у 10 % женщин репродуктивного возраста [1–4] и оказывает значительное влияние на качество их жизни [5]. Отсутствие ясного понимания патогенеза эндометриоза, разнообразие факторов риска, неспецифичные симптомы и ограниченная осведомленность населения приводят к поздней диагностике и затруднениям в адекватном ведении пациенток [6, 7]. Современные методы лечения, включающие хирургические вмешательства и гормональную терапию, направлены на купирование симптомов, а не на фундаментальные патофизиологические процессы [8, 9], что ограничивает их долгосрочную эффективность. Несомненным является тот факт, что индивидуальный подбор терапии эндометриоза должен учитывать не только клинические характеристики заболевания и текущие потребности женщины, но также проспективную оценку течения эндометриоза, риска его осложнений и баланса между пользой и потенциальным вредом применяемых методов [5, 7].

Патофизиология эндометриоза

Патогенез эндометриоза гетерогенен и включает в себя самые разнообразные гормональные, генетические, иммунологические и средовые факторы. Наследственная предрасположенность эндометриоза связана с мутациями и эпигенетической модификацией генов, ответственных за развитие иммунных реакций, антиоксидантную систему, рецепцию и метаболизм гормонов [10–13]. Наиболее часто встречающиеся мутации касаются *KRAS*, *PIK3CA* и *TTN* [14]. Геномные изменения в регуляторных путях могут вызывать метаболическое перепрограммирование и митохондриальную дисфункцию [15–17], обеспечивая условия, при которых клетки, попавшие в чужеродную среду, не элиминируются, а продолжают жизненный цикл.

Эпигенетические изменения при эндометриозе затрагивают иммунную систему, отражаясь прежде всего на функциях макрофагов [18] и повышая экспрессию провоспалительных и проангиогенных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNFα), интерлейкинов (IL)-1β/6/8 и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [7, 19, 20]. Кроме того, в патогенезе эндометриоза рассматривается участие различных сигнальных путей, связанных с пролиферацией, апоптозом, миграцией и ангиогенезом, в числе которых MAPK/MEK/ERK, PI3K/AKT, mTOR, Rho/ROCK и ядерный фактор (NF)-κB [21]. Развитие и прогрессирование эндометриоза и его симптомов ассоциированы с окислительным стрессом, аномальным повышением уровня активных форм кислорода (АФК) и недостатком антиоксидантных молекул [22–24].

Благодаря эпигенетической модификации клетки эктопического, а иногда и эутопического эндометрия при эндометриозе обладают особыми свойствами [25]. Метаболический сдвиг в сторону аэробного гликолиза способствует выработке энергии и биосинтезу клеточных строительных блоков, что помогает выживанию и пролиферации эктопических клеток эндометрия [26]. При снижении в клетках эндометриоидных гетеротопий активности протеаз – ферментов, отвечающих за апоптоз, – в перитонеальной жидкости наблюдается активация ингибиторов данных белков. Одновременно усиленная экспрессия плазмина – одного из основных разрушителей межклеточного матрикса – обеспечивает эктопическим клеткам возможность инвазии в окружающие ткани. Более продолжительная жизнь клеток в железах эктопического эпителия связана с высокой активностью теломераз [27], которая, в свою очередь, ассоциируется с резистентностью к прогестерону и экспрессией эстрогенов в эндометриоидных очагах [28]. Предположительно, высокая локальная концентрация эстрогенов в брюшной полости при наличии антагонизма к прогестерону активирует теломеразную активность.

Эстрогены играют ключевую роль в патогенезе эндометриоза [29], стимулируя эпителиально-мезенхимальный переход [30], увеличивая миграционный и инвазивный потенциал клеток [31]. Эстрогены поддерживают секрецию простагландинов (ПГ) [32], повышая экспрессию циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2), участвующей в синтезе провоспалительных ПГ – ключевых посредников между воспалением и болью [33]. Помимо этого, эстрогены повышают болевую чувствительность, непосредственно влияя на механизмы проведения болевых сигналов через эстрогеновые рецепторы (ER) α и β, которые были обнаружены в нейронах ганглиев дорсального рога [34]. Плотность нервных волокон в брюшной полости у пациенток с эндометриозом повышена по сравнению со здоровыми женщинами [35], а глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ) обычно возникает в местах с богатой иннервацией и в большей степени ассоциирован с болью, чем поверхностный перитонеальный эндометриоз или эндометриома [36–38].

Феномен резистентности к прогестерону также играет важную роль в развитии эндометриоза. Среди молекулярных мишеней гормона сниженную чувствительность к его сигналам в эндометриоидных клетках проявляют ядерный фактор транскрипции FOXO1, матриксные металлопротеиназы (ММП), трансмембранный белок-переносчик коннексин-43 и паракринные регуляторы метаболизма эстрадиола [39]. Поскольку прогестерон down-регулирует ER и ограничивает продукцию эстрадиола посредством влияния на ароматазу и 17β-гидроксистероиддегидрогеназу 1-го типа, в условиях прогестероновой резистентности прогрессирует тканевая гиперэстрогения.

Прогестероновой резистентности способствуют дисбаланс ERα/β и эпителиально-мезенхимальный переход, приводящие к репрессии рецепторов прогестерона (PR) в очагах поражения и снижению чувствительности последних к эндогенным и экзогенным прогестагенам [40]. Помимо общей редукции PR, в эндометриоидных очагах наблюдается доминирование менее активной изоформы PRA по сравнению с PRB, что вызвано эпигенетическими аномалиями, повреждающими транскрипцию гена *PGR* [39]. Дополнительно резистентности к прогестерону способствуют аномальные сигналы сиртуина 1 (SIRT1) и BCL6, регулирующие экспрессию промотора GLI1 [41]. Перечисленные интракринные события позволяют считать эндометриоз гормонозависимым заболеванием.

Клинически значимые симптомы эндометриоза

Эндометриоз не имеет специфичной клинической симптоматики, но при этом обладает множеством самых разных и иногда причудливых проявлений, может оказывать существенное воздействие практически на все сферы жизни женщины, в том числе нарушая ее психическое здоровье и нормальное социальное функционирование [42]. Наиболее распространены боль во время менструации (дисменорея), полового акта (диспареуния), боль, не связанная с менструальным циклом или другими физиологическими событиями (неменструальная тазовая боль), боль при мочеиспускании (дизурия), дефекации (дисхезия), а также дисфункция кишечника и мочевого пузыря [4, 7, 43–45].

Среди болевых симптомов чаще всего встречается дисменорея, которой страдают 52,4–70,3 % пациенток [46], однако менструальная боль широко распространена в популяции и неспецифична для эндометриоза. Напротив, диспареуния и неменструальная тазовая боль наблюдаются, соответственно, у 29,5–52,5 и 36,7–49,5 % женщин, страдающих данным заболеванием, по сравнению с 13,4–28,0 и 14,3–18,7 % женщин без эндометриоза. С риском эндометриоза прямо ассоциирована тяжесть симптомов: отношение шансов (ОШ) для тяжелой дисменореи составляет 2,7 (95 % ДИ 2,3–3,1), для тяжелой неменструальной боли – 2,2 (95 % ДИ 1,7–2,9), для диспареунии – 2,4 (1,8–3,2). Вероятность эндометриоза повышена также у женщин с общей абдоминальной болью (ОШ 3,0; 95 % ДИ 2,5–3,6) и ощущением давления в малом тазу (ОШ 3,0; 95 % ДИ 2,3–3,8) [46]. Эндометриоз является ведущей причиной хронической тазовой боли (ХТБ) в женской популяции: хроническая боль, плохо поддающаяся лечению, развивается примерно у 30 % пациенток с эндометриозом [4, 47].

Около 30–50 % женщин испытывают проблемы с наступлением беременности [43], бесплодие при эндометриозе связано с анатомическими изменениями, а также нарушениями процессов оплодотворения и имплантации из-за воспалительной микросреды [44, 48, 49]. Сочетание боли и бесплодия часто влияет не только на физическое благополучие, но и на психическое здоровье [45, 50], способствуя развитию тревожных и депрессивных симптомов [51], от которых страдает почти половина женщин с эндометриозом [43, 52]. Вероятность развития депрессии особенно велика у женщин с ХТБ и болевыми симптомами со стороны кишечника.

Эмоциональные расстройства и сексуальная дисфункция влияют на отношения в паре. Проблемы с половыми контактами, диспареуния, неудовлетворительные показатели сексуальной функции и связанные с этим душевные переживания пагубно влияют на взаимоотношения, изменяют репродуктивные цели пар, а также вызывают негативные эмоции у партнеров женщин [53]. В результате эндометриоз не только приносит физические страдания, но и постепенно разрушает жизнь женщины.

С позиций реализации тревожно-депрессивных расстройств большое значение имеет исходный психологический статус пациенток. Женщины с позитивной стратегией преодоления стресса реже страдают депрессией [54] и имеют достаточно высокое качество жизни, несмотря на боль и бесплодие, в то время как пациентки с негативным самовосприятием, алекситимией, фрустрацией, испытывающие чувство потери или безнадежности, часто приходят к состоянию эмоционального дистресса, тревоги или депрессии, и их качество жизни серьезно снижается. В свою очередь, негативные переживания увеличивают риск развития эндометриоза. Дети, пережившие физическое или сексуальное насилие, с большой вероятностью заболевают эндометриозом во взрослой жизни [55], а посттравматическое стрессовое расстройство достоверно чаще встречается у женщин с диагностированным эндометриозом по сравнению с женщинами без этого заболевания [42, 56].

Таким образом, симптомы, связанные с эндометриозом, могут существенно влиять на общее состояние здоровья женщины и значительно снижать качество жизни [57]. Но эти симптомы неспецифичны,

они часто имитируют проявления других заболеваний, что делает довольно сложным установление клинического диагноза эндометриоза [58]. Кроме того, существует явное несоответствие между характером поражений и выраженностью болевого синдрома: при распространенном эндометриозе симптомов может не быть, и, напротив, поверхностный перитонеальный эндометриоз может проявляться значительной болью. В дополнение к этому несоответствию пациентки с эндометриозом часто страдают рядом сопутствующих заболеваний. Коморбидность эндометриоза обычно представлена заболеваниями мочевого пузыря и толстой кишки, характеризующимися сенсорной дисфункцией, такими как синдром гиперактивного мочевого пузыря и синдром раздраженного кишечника [59].

Несмотря на сложность клинической диагностики эндометриоза, прямая визуализация гетеротопий для установления диагноза в настоящее время не требуется [60]. Развитие методов ультразвукового исследования (УЗИ) и магниторезонансной томографии (МРТ) сегодня позволяет выявлять очаги эндометриоза с достаточно высокой точностью [61]. С другой стороны, отсутствие эндометриоидных очагов при прямой визуализации в процессе лапароскопии еще не означает отсутствие эндометриоза. Гетеротопии могут быть недоступны по причине своего расположения в труднодоступных местах, особенно при спаечном процессе, или из-за чрезвычайно малого размера [62]. Это обстоятельство наряду с возможным негативным влиянием операции на течение эндометриоза [63, 64] заставило пересмотреть концепцию хирургической диагностики заболевания. При наличии подтверждающих данных УЗИ и (или) МРТ диагноз эндометриоза может быть установлен без лапароскопии, а при отсутствии таковых пациенткам с тазовой болью рекомендуется эмпирическая гормональная терапия, положительный результат которой позволяет продолжить лечение, избегая проведения операции [60].

Принципы лечения эндометриоза

Золотым стандартом хирургического лечения эндометриоза является лапароскопия, которую рекомендуют выполнять однократно, избегая повторных вмешательств [65, 66] с помощью назначения послеоперационной гормональной терапии. Данная позиция связана с тем, что операция оказывает негативное влияние на овариальный резерв при эндометриомах яичников [63] и не избавляет от рецидивов заболевания, которые возникают у 21–23 и 40–56 % пациенток соответственно через два года и пять лет после операции [64, 67]. Факторами риска рецидива признаются умеренная/сильная тазовая боль до операции (скорректированное ОШ 1,93; 95 % ДИ 1,12–3,34), операции на яичниках, за исключением односторонней оофорэктомии (2,71; 95% ДИ 1,40–5,23), и продолжительность послеоперационного гормонального лечения менее 24 месяцев (10,58; 95% ДИ 5,47–20,47) [67].

Методом первой линии лечения эндометриоза сегодня стала терапия гормональными препаратами [68–70], предлагающая выбор агонистов и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), даназола, прогестинов или контрацептивов [7, 68–73]. Механизм действия гормональных лекарственных средств связан с подавлением овуляции и сокращением менструальных кровотечений либо достижением аменореи за счет снижения эстрогенных и (или) повышения прогестагенных эффектов. Медикаментозная терапия является скорее супрессивной, чем излечивающей, и рекомендуются долгосрочные и доступные по цене схемы лечения с минимальными побочными эффектами.

Сравнение результатов выжидательной тактики и гормональной терапии эндометриоза после операции показало однозначное преимущество назначения медикаментозной поддержки [74]. Послеоперационная гормонотерапия достоверно снижает частоту рецидивов эндометриоза, причем ее результативность напрямую зависит от длительности применения гормонов [44, 67]. Однако, несмотря на достаточно большой выбор методов и режимов терапии, более 45 % пациенток остаются недовольны лечением [75], и фактическая эффективность сочетания хирургического и гормонального методов в отношении профилактики рецидивов эндометриоза неубедительна [74]. Индивидуальные генетические характеристики могут влиять на биодоступность и фармакодинамику гормональных препаратов, используемых для лечения эндометриоза, частично объясняя вариабельный терапевтический ответ, но не меньшее значение имеет приверженность к терапии, которую во многом определяет ее переносимость.

По характеристикам эффективности и переносимости к препаратам первого выбора лечения тазовой боли, предположительно или установленно ассоциированной с эндометриозом, относятся синтетические прогестагены – прогестины: медроксипрогестерона ацетат, диеногест, дидрогестерон, левоноргестрел и др. Прогестины применяются у женщин с любыми клиническими формами эндометриоза и всеми вариантами болевых симптомов [76], что обосновывается их антиэстрогенным действием. Связываясь с рецепторами прогестерона, эти соединения снижают секрецию гонадотропинов, ингибируя овуляцию, вы-



зывают псевдодецидуализацию эндометрия, а также подавляют ангиогенез, уменьшают окислительный стресс и увеличивают апоптоз эндометриальных клеток [39, 77]. Однако свойства разных синтетических прогестинов существенно различаются. Наиболее мощным лечебным эффектом в отношении эндометриоза среди прогестинов обладает диеногест – производное 19-нортестостерона с особым фармакологическим профилем, отличающим его от других представителей группы [78].

Диеногест (Эндомеклин®, АО «Аквион») обладает способностью нормализации внутриклеточных сигнальных систем и подавления ангиогенеза. Реализуя свое воздействие через экспрессию генов, образование специфических белков, цитокинов и факторов роста, этот прогестин приводит к усилению процессов апоптоза одновременно со снижением пролиферативной активности клеток эндометриоидных гетеротопий. Снижая экспрессию мРНК CYP19A1, диеногест редуцирует способность эктопированных клеток эндометрия вырабатывать эстрадиол и активно пролиферировать. Под влиянием диеногеста эктопические импланты теряют возможность скрываться от иммунокомпетентных клеток, а в очагах нарушается неоангиогенез и нейроангиогенез, что подтверждается снижением экспрессии VEGF и фактора роста нервов. Более того, при использовании диеногеста повышается порог возбудимости и сократительная способность миоцитов, что снижает вероятность патологических мышечных сокращений, ведущих к дисменорее.

Во многих исследованиях показан сильный противовоспалительный эффект диеногеста, хотя конкретные сигнальные пути, которыми прогестин реализует свое действие, остаются не до конца понятыми [77]. Очевидно, что на локальном уровне диеногест способен повышать активность естественных киллеров (NK)-клеток, редуцировать выработку провоспалительных цитокинов IL-1/6/8, моноцит-хемоаттрактантного протеина-1 и угнетать синтез простагландинов путем супрессии ЦОГ-2 и микросомальной $ПГЕ_2$-синтазы [39, 79, 80]. Даже кратковременное применение диеногеста было связано с увеличением децидуализации эндометриоидных очагов и сокращением интенсивности тканевого воспаления по сравнению с контролем [81].

Редуцируя очаги эндометриоза и снижая интенсивность эстроген-зависимого воспаления, диеногест облегчает симптомы эндометриоза, предотвращает его рецидивы и улучшает качество жизни пациенток [82–89]. В сравнительных исследованиях диеногест более эффективно, чем другие прогестины, подавлял болевые симптомы в 6-месячном и 12-месячном курсах терапии [90]. При долговременном использовании диеногеста достигалось наиболее значительное облегчение дисменореи, диспареунии, дисхезии, дизурии и ХТБ [91–93]. Препарат демонстрировал высокую эффективность в редукции боли независимо от фенотипа эндометриоза, причем максимальное снижение болевых ощущений наблюдалось при наличии очагов ГИЭ [91]. В послеоперационном лечении данной клинической формы диеногест не уступал агонистам ГнРГ, обладая лучшей переносимостью [85]. В систематическом обзоре и мета-анализе исследований эффективности диеногеста при ГИЭ [93] было обнаружено, что после приема препарата наблюдались значительные улучшения следующих показателей по сравнению с уровнями до его приема: дисменорея (средняя разница 4,24; 9 5% ДИ 2,92–5,56, $p < 0,00001$), неменструальная тазовая боль (3,11; 95 % ДИ 2,34–3,88, $p < 0,00001$), диспареуния (1,93; 95 % ДИ 1,50–2,37, $p < 0,00001$), дисхезия (2,48; 95 % ДИ 1,83–3,12, $p < 0,00001$) и размер ректосигмоидного узла (0,32; 95 % ДИ 0,18–0,46, $p < 0,00001$).

Шесть месяцев использования диеногеста приводили к сокращению размера эндометриомы на 75 % при значительном уменьшении болевых симптомов ($p < 0,001$) по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [82]. В аналогичном исследовании, оценившем эффекты 6-месячного приема диеногеста у 32 пациенток [94], диаметр кист уменьшился на 40 %: от 4,0 ± 1,3 до 2,4 ± 1,2 см ($p < 0,0001$) – при редукции объема на 79 %. Уровень боли по ВАШ снизился от исходных 6,3 ± 2,0 до 0,9 ± 0,1. Одновременно отмечалось увеличение числа антральных фолликулов на 105 % от исходного уровня при отсутствии значимых изменений уровня антимюллерова гормона. Результаты этого исследования не только показали эффективность диеногеста в отношении эндометриоидных кист яичника и сопровождающей их боли, но и продемонстрировали отсутствие неблагоприятного влияния на овариальный резерв.

Эффективность лечения эндометриоза прямо коррелирует с продолжительностью применения гормональной терапии [67], поэтому приверженность к долговременному приему препарата крайне важна. В клинических исследованиях было показано, что основной причиной отказа от гормонов являются побочные эффекты. При использовании диеногеста наиболее часто встречались такие нежелательные реакции, как аномальные маточные кровотечения (АМК), другие побочные эффекты включали головную боль, снижение либидо, сухость влагалища, расстройства настроения и, реже всего, приливы [78, 91, 95]. Следует отметить, что по показателю частоты побочных эффектов диеногест имеет преимущество не только перед агонистами ГнРГ, но и перед другими прогестинами, реже приводя к развитию АМК и прибавке в весе [90]. Несмотря на это, отказы от приема диеногеста по причине плохой переносимости встречаются, и одной из задач консультирования является преодоление этой проблемы.

Побочные реакции, связанные с желудочно-кишечным трактом, можно нивелировать с помощью вагинального введения диеногеста, которое не снижает эффективность терапии [91, 96]. Однако главными поводами для прекращения терапии являются другие симптомы – в первую очередь АМК, далее следуют снижение либидо, сухость влагалища и нарушения настроения. «Поведение» этих побочных эффектов различается в процессе использования препарата.

Частота АМК снижается с течением времени, и аменорея достигается у 77 % пациенток через 12 месяцев и 93 % через 36 месяцев непрерывного применения диеногеста [91]. Эти наблюдения подтверждают важность консультирования и поддержки пациенток в первые месяцы лечения для повышения комплаенса [97]. В процессе лечения отмечается также уменьшение частоты нарушений настроения, а распространенность таких побочных эффектов, как снижение либидо, сухость влагалища и приливы, напротив, увеличивается [91, 93]. Нет однозначных выводов в отношении головной боли во время использования диеногеста. С одной стороны, появление головной боли достоверно связано с терапией [93]; с другой стороны, головная боль, присутствовавшая до начала приема диеногеста, может облегчаться с началом лечения [91].

Несмотря на наличие некоторых побочных эффектов, облегчение симптомов эндометриоза при использовании диеногеста существенно улучшает качество жизни пациенток, и большинство из них сохраняют приверженность терапии в течение нескольких лет. По данным клинических исследований, около 80 % женщин продолжали лечение дольше года, и этот показатель снижался не более чем на 5–8 % после трех лет использования препарата [78, 83, 87, 91]. Прекращение терапии из-за побочных реакций наблюдалось преимущественно в течение первого года, и ответ на прием диеногеста в этот период времени может служить прогностическим критерием приверженности к долгосрочному лечению и, следовательно, его эффективности.

Роль питания и пищевых добавок в контроле эндометриоза

Улучшения переносимости гормональной терапии эндометриоза, сдерживания его развития в ситуациях, когда применение гормональной терапии ограничивается по тем или иным причинам (например, при планировании беременности), и профилактики прогрессии заболевания при его бессимптомных формах можно добиться, используя модификацию питания. Мы описывали ранее влияние питания на развитие и течение эндометриоза, учитывая диетический индекс воспаления (Dietary Inflammatory Index) [98, 99]. Изменение модели питания может обеспечить снижение уровней маркеров воспаления, усилить антиоксидантную защиту и в результате положительно повлиять на связанные с эндометриозом симптомы и профилактику его прогрессии [99–103]. Но уровень поступления биологически активных веществ с продуктами питания обычно недостаточен для купирования избыточной воспалительной реакции, поэтому лицам с аномальным воспалением и пролиферацией рекомендуется дополнительная дотация этих микронутриентов.

Многообещающими компонентами диеты с позиций профилактики эндометриоза и его прогрессии представляются продукты растительного происхождения, включая биологически активные добавки (БАД) к пище [101–108]. На основании клинических исследований и их систематических обзоров к таким полезным для контроля эндометриоза веществам были отнесены: индол-3-карбинол, ресвератрол, эпигаллокатехин-3-галлат, куркумин, кверцетин, β-криптоксантин, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, а также некоторые витамины и минералы.

Индол-3-карбинол

Индол-3-карбинол (I3C), оказывающий системный регулирующий, эпигенетический и антиоксидантный эффекты, относится к наиболее изученным в контексте вспомогательной терапии эндометриоза веществам. Эпигенетическая модификация, осуществляемая I3C, включает модуляцию экспрессии ДНК-метилтрансфераз, гистондеацетилаз и синтеза микроРНК в клетках-мишенях [109], что позволяет оказывать многообразное системное и тканевое действие.

Системное влияние I3C и его активного производного дииндолилметана (DIM) связано с метаболизмом эстрогенов, в процессе которого регуляция экспрессии ферментов цитохрома P450 приводит к восстановлению физиологического соотношения 16α-OH и 2-OH эстрадиола/эстрона. Это снижает пролиферативный потенциал и нормализует клеточное деление в органах и тканях, чувствительных к эстрогенам [110].

Свойства I3C и DIM обеспечивают сильный антиоксидантный эффект, реализующий в числе прочего

противовоспалительное, антиангиогенное и антитромботическое действие [111]. Дииндолилметан снижает транскрипционную активность и уровень гипоксия-индуцированного фактора 1α (HIF-1α), который наряду с VEGF является ключевым регулятором патологического ангиогенеза [112]. Индол-3-карбинол регулирует основные сигнальные пути, поддерживающие клеточное деление [113], индуцирует апоптоз клеток, поврежденных свободными радикалами, ингибирует патологический ангиогенез [111]. Подавляя передачу сигналов по PI3K/AKT/mTOR пути, I3C способствует ограничению активности течения эндометриоза и восстановлению фертильности. В этом контексте рассматривается доказанная способность I3C подавлять ангиогенез и влиять на эпителиально-мезенхимальный переход.

На экспериментальных моделях эндометриоза показано, что I3C эффективно снижает размер эндометриоидных очагов и уменьшает болевой синдром. Благодаря воздействию на различные сигнальные пути достигается комплексный эффект [114], позволяющий создавать более благоприятные условия для восстановления фертильности без подавления овуляторной функции яичников. Эти свойства позволяют использовать I3C в комплексных схемах лечения эндометриоза.

Ресвератрол

Стратегии лечения эндометриоза с помощью природных методов включают также куркумин, ресвератрол, кверцетин, апигенин, пуэрарин и каннабиноиды [101, 102, 105, 115–117]. Плейотропные эффекты этих веществ обусловлены воздействием на эстрогеновые рецепторы, ЦОГ-2, IL-1/6/8, TNFα, NF-κB, VEGF, ММП и белки, связанные с апоптозом. В частности, антипролиферативная активность ресвератрола реализуется благодаря индукции ряда внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих рост и деление клеток, аутофагию и апоптоз [118].

Ресвератрол относится к полифенолам, представляющим собой обширную группу биологически активных соединений, синтезируемых растениями. Полифенолы являются неотъемлемой частью рациона питания и широко известны антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, которые могут быть полезными в лечении эндометриоза [101, 105, 108]. Помимо антиоксидантного и противовоспалительного действия, важной является способность полифенолов воздействовать на ER. В частности, ресвератрол проявляет свойства селективного модулятора ER, вектор действия которого зависит от уровня эстрогенного присутствия в организме [118].

Ресвератрол индуцирует экспрессию опухолевого супрессора белка p53, активирует каспазы 7 и 9, подавляет сигнальный путь синтазы жирных кислот [119, 120], ингибирует PI3K и сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR [121], участвующий в росте, пролиферации и выживании клеток [122] и связанный с прогестероновой резистентностью у женщин с эндометриозом. Ресвератрол участвует в регуляции окислительного стресса и ферроптоза [123], в исследованиях продемонстрирован его мощный противовоспалительный эффект, связанный с подавлением маркеров воспаления и окислительного стресса – ЦОГ-2, TNFα, IL-1/8 и др. [46, 118]. Антиоксидативная активность этого полифенола может предотвращать повреждение ДНК свободными радикалами [118].

В нескольких исследованиях *in vitro* были показаны проапоптотические эффекты, а также ограничение пролиферации и инвазивной природы эндометриоидных клеток при использовании ресвератрола [124–126], что было связано, среди прочего, с ингибирующим действием полифенола на инсулиноподобный фактор роста 1 и фактор роста гепатоцитов [124]. Ресвератрол снижал жизнеспособность и миграцию эндометриальных клеток, уменьшал активность ММП-2 и изменял экспрессию маркеров стволовых клеток [127]. В эктопических клетках эндометрия человека в ответ на лечение ресвератролом наблюдалось снижение пролиферативной способности и инвазивного потенциала, а также увеличение числа клеток на ранней стадии апоптоза [128]. При достижении высоких концентраций ресвератрола (100 мкМ) в клетках эндометрия уменьшалась экспрессия VEGF, трансформирующего фактора роста и ММП-9 [129].

Исследования *in vivo* подтвердили проапоптотические и антиинвазивные свойства ресвератрола, а также его ингибирующее действие на ангиогенез. На модели эндометриоза у крыс применение ресвератрола приводило к положительному терапевтическому эффекту посредством изменений в сигнальных путях PPAR, MAPK и PI3K/AKT [130]. На мышиной модели эндометриоза ресвератрол ингибировал экспрессию ассоциированных с метастазами белков MTA1/ZEB2 и рост эктопических очагов [131]. Кроме того, ресвератрол показал способность улучшать качество яйцеклеток, вероятно, влияя на биогенез митохондрий [132]. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях среди женщин с эндометриозом добавки ресвератрола способствовали редукции экспрессии ММП-2/9 [133] и приводили к снижению концентраций TNFα и VEGF в эндометрии [134].

Комплекс индол-3-карбинола и ресвератрола

С учетом приведенных данных комплекс, содержащий I3C (200 мг) и ресвератрол (60 мг), – Имастон (АО «Аквион») — может использоваться у женщин с подтвержденным или предполагаемым эндометриозом. Сочетанное применение Имастона и гормональной терапии у больных аденомиозом повышало уровень антиоксидантной защиты [135], что потенциально связано с улучшением прогноза течения заболевания. Компоненты Имастона помогают создавать максимально благоприятные условия для зачатия, поэтому Имастон может использоваться на этапе ожидания беременности у женщин с эндометриоз-ассоциированной субфертильностью.

Согласно инструкции Имастон следует принимать по 1 капсуле в день в течение 1 месяца, и при необходимости курс можно повторить. Такой режим допустим, если женщина приобретает препарат самостоятельно, без рекомендации врача. Врач может рекомендовать прием Имастона в режиме 1 капсула 2 раза в сутки на протяжении 3–6 месяцев. Эффективность и безопасность подобного режима подтверждаются промежуточными результатами клинического исследования Прима-024, в котором оценивались эффекты Имастона при доброкачественной дисплазии молочной железы [136]. Клинические рекомендации Минздрава Российской Федерации 2024 года также регламентируют назначение производных индолкарбинола в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 6 месяцев для пациенток с циклической масталгией на фоне доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ) [137, 138].

Пациенткам с эндометриоз-ассоциированным бесплодием можно предлагать более длительное применение Имастона одновременно с традиционным комплексом витаминов для прегравидарной подготовки на протяжении всего этапа ожидания спонтанной беременности. Кроме этого, Имастон может применяться для профилактики рецидивов эндометриоза после оперативного лечения при невозможности использовать гормональную терапию; в периоды «лекарственных каникул»; совместно с гормональными лекарственными средствами, включая диеногест (Эндомеклин®), для улучшения их переносимости; в группах риска развития эндометриоза или при его бессимптомных формах; для профилактики ассоциированных заболеваний.

Заключение

Эндометриоз является хроническим заболеванием, лечение которого планируется в зависимости от ведущего клинического синдрома, особенностей портрета и потребностей пациентки. Радикальных способов избавления от эндометриоза не существует, но важные клинические задачи, такие как долговременный контроль тазовой боли и восстановление фертильности, могут быть решены с помощью индивидуализированного подхода. Этот подход включает своевременное проведение хирургического вмешательства по соответствующим показаниям и долговременную гормональную терапию, прежде всего прогестинами, в совокупности с модификацией образа жизни, в рамках которой заслуживает внимания использование биологически активных добавок к пище.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Клинические рекомендации «Эндометриоз»: утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации. Москва, 2024. Base.garant.ru410440439
2. Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C., et al. Endometriosis // Endocr Rev. 2019; 40(4): 1048–1079. doi: 10.1210/er.2018-00242. International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES.
3. Tomassetti C., Johnson N.P., Petrozza J., et al. An International Terminology for Endometriosis, 2021 // J Minim Invasive Gynecol. 2021; 28(11): 1849–1859. doi: 10.1016/j.jmig.2021.08.032
4. Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A. Endometriosis // N Engl J Med. 2020; 382(13): 1244–1256. doi: 10.1056/NEJMra1810764
5. Vannuccini S., Reis F.M., Coutinho L.M., et al. Surgical treatment of endometriosis: prognostic factors for better quality of life // Gynecol Endocrinol. 2019; 35(11): 1010–1014. doi: 10.1080/09513590.2019.1616688
6. Tian J., Liu X. Understanding the Molecular Landscape of Endometriosis: A Bioinformatics Approach to Uncover Signaling Pathways and Hub Genes // Iran J Pharm Res. 2024; 23(1): e144266. doi: 10.5812/ijpr-144266
7. Saunders P.T.K., Horne A.W. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects // Cell. 2021; 184(11): 2807–2824. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.041
8. Ferrero S., Evangelisti G., Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis // Expert Opin Pharmacother. 2018; 19: 1109–1125. doi: 10.1080/14656566.2018.1494154
9. Crump J., Suker A., White L. Endometriosis: A review of recent evidence and guidelines // Aust J Gen Pract. 2024; 53(1–2): 11–18. doi: 10.31128/AJGP/04-23-6805
10. Méar L., Herr M., Fauconnier A., Pineau C., Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses // Hum Reprod Update. 2020; 26(1): 73–102. doi: 10.1093/humupd/dmz034
11. Rahmioglu N., Mortlock S., Ghiasi M., et al; DBDS Genomic Consortium; FinnGen Study; FinnGen En-

dometriosis Taskforce; Celmatix Research Team; 23andMe Research Team; Adachi S, Buring JE, Ridker PM, D'Hooghe T, Goulielmos GN, Hapangama DK, et al. The genetic basis of endometriosis and comorbidity with other pain and inflammatory conditions // Nat Genet. 2023; 55(3): 423–436. doi: 10.1038/s41588-023-01323-z
12. Ducreux B., Patrat C., Firmin J., et al. Systematic review on the DNA methylation role in endometriosis: Current evidence and perspectives // Clin Epigenet. 2025; 17: 32. doi: 10.1186/s13148-025-01828-w
13. Zubrzycka A., Zubrzycki M., Perdas E., Zubrzycka M. Genetic, Epigenetic, and Steroidogenic Modulation Mechanisms in Endometriosis // J Clin Med. 2020; 9: 1309. doi: 10.3390/jcm9051309
14. Suda K., Nakaoka H., Yoshihara K., et al. Clonal Expansion and Diversification of Cancer-Associated Mutations in Endometriosis and Normal Endometrium // Cell Rep. 2018; 24(7): 1777–1789. doi: 10.1016/j.celrep.2018.07.037
15. Bjorkman S., Taylor H.S. MicroRNAs in endometriosis: Biological function and emerging biomarker candidates dagger // Biol. Reprod. 2019; 100: 1135–1146. doi: 10.1093/biolre/ioz014
16. Li L., Sun B., Sun Y. Identification of functional TF-miRNA-hub gene regulatory network associated with ovarian endometriosis // Front Genet. 2022; 13: 998417. doi: 10.3389/fgene.2022.998417
17. Wen X., Zhang J., Xu Z., et al. Highly expressed lncRNA H19 in endometriosis promotes aerobic glycolysis and histone lactylation // Reproduction. 2024; 168: e240018. doi: 10.1530/REP-24-0018
18. Hogg C., Panir K., Dhami P., et al. Macrophages inhibit and enhance endometriosis depending on their origin // Proc Natl Acad Sci U S A. 2021; 118(6): e2013776118. doi: 10.1073/pnas.2013776118
19. Chadchan S.B., Naik S.K., Popli P., et al. Gut microbiota and microbiota-derived metabolites promotes endometriosis // Cell Death Discov. 2023; 9(1): 28. doi: 10.1038/s41420-023-01309-0
20. He Y., Li J., Qu Y., et al. Identification and Analysis of Potential Immune-Related Biomarkers in Endometriosis // J Immunol Res. 2023; 2023: 2975581. doi: 10.1155/2023/2975581
21. 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; 41(4): 2489–2564. doi: 10.1002/med.21802
22. Cacciottola L., Donnez J., Dolmans M.M. Can Endometriosis-Related Oxidative Stress Pave the Way for New Treatment Targets? // Int J Mol Sci. 2021; 22(13): 7138. doi: 10.3390/ijms22137138
23. Clower L., Fleshman T., Geldenhuys W.J., Santanam N. Targeting Oxidative Stress Involved in Endometriosis and Its Pain // Biomolecules. 2022; 12(8): 1055. doi: 10.3390/biom12081055
24. Scutiero G., Iannone P., Bernardi G., et al. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature // Oxid Med Cell Longev. 2017; 2017: 7265238. doi: 10.1155/2017/7265238
25. Szukiewicz D., Stangret A., Ruiz-Ruiz C., et al. Estrogen- and Progesterone (P4)-Mediated Epigenetic Modifications of Endometrial Stromal Cells (EnSCs) and/or Mesenchymal Stem/Stromal Cells (MSCs) in the Etiopathogenesis of Endometriosis // Stem Cell Rev Rep. 2021; 17(4): 1174–1193. doi: 10.1007/s12015-020-10115-5
26. Hou S., Lei S., Peng H., et al. Downregulating HK2 inhibits proliferation of endometrial stromal cells through a noncanonical pathway involving phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 1 in endometriosis // Biol Reprod. 2022; 107: 488–499. doi: 10.1093/biolre/ioac081
27. Yang Q., Zhang J., Fan Z. Causal association between telomere length and female reproductive endocrine diseases: a univariable and multivariable Mendelian randomization analysis // J Ovarian Res. 2024; 17(1): 146. doi: 10.1186/s13048-024-01466-5
28. Patel B.G., Rudnicki M., Yu J., et al. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions // Acta Obstet Gynecol Scand. 2017; 96(6): 623–632. doi: 10.1111/aogs.13156
29. Chantalat E., Valera M.C., Vaysse C., et al. Estrogen Receptors and Endometriosis // Int J Mol Sci. 2020; 21(8): 2815. doi: 10.3390/ijms21082815
30. Konrad L., Dietze R., Riaz M.A., et al. Epithelial-Mesenchymal Transition in Endometriosis-When Does It Happen? // J Clin Med. 2020; 9(6): 1915. doi: 10.3390/jcm9061915
31. Xiong W., Zhang L., Liu H., et al. E2 -mediated EMT by activation of β-catenin/Snail signalling during the development of ovarian endometriosis // J Cell Mol Med. 2019; 23(12): 8035–8045. doi: 10.1111/jcmm.14668
32. Yao C., Narumiya S. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation // Br J Pharmacol. 2019; 176: 337–354. doi: 10.1111/bph.14530
33. Kocot-Kępska M., Zajączkowska R., Mika J., et al. Peripheral Mechanisms of Neuropathic Pain-the Role of Neuronal and Non-Neuronal Interactions and Their Implications for Topical Treatment of Neuropathic Pain // Pharmaceuticals (Basel). 2021; 14(2): 77. doi: 10.3390/ph14020077
34. Song S.Y., Jung Y.W., Shin W., et al. Endometriosis-Related Chronic Pelvic Pain // Biomedicines. 2023; 11(10): 2868. doi: 10.3390/biomedicines11102868
35. Coxon L., Horne A.W., Vincent K. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: A review of pelvic and central nervous system mechanisms // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018; 51: 53–67. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.014
36. Ianieri M.M., Mautone D., Ceccaroni M. Recurrence in Deep Infiltrating Endometriosis: A Systematic Review of the Literature // J Minim Invasive Gynecol. 2018; 25(5): 786–793. doi: 10.1016/j.jmig.2017.12.025
37. Liang Y., Liu D., Yang F., Pan W., Zeng F., Wu J., et al. Perineural invasion in endometriotic lesions contributes to endometriosis-associated pain // J Pain Res. 2018; 11: 1999–2009. doi: 10.2147/JPR.S168715
38. Wei Y., Liang Y., Lin H., et al. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain // J Neuroinflammation. 2020; 17(1): 80. doi: 10.1186/s12974-020-01752-1
39. Reis F.M., Coutinho L.M., Vannuccini S., Batteux F., Chapron C., Petraglia F. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure // Hum Reprod Update. 2020; 26(4): 565–585. doi: 10.1093/humupd/dmaa009
40. Ma L., Andrieu T., McKinnon B., et al. Epithelial-to-mesenchymal transition contributes to the downregulation of progesterone receptor expression in endometriosis lesions // J Steroid Biochem Mol Biol. 2021; 212: 105943. doi: 10.1016/j.jsbmb.2021.105943
41. Yoo J.Y., Kim T.H., Fazleabas A.T., et al. KRAS Activation and over-expression of SIRT1/BCL6 Contributes to the Pathogenesis of Endometriosis and Progesterone Resistance // Sci Rep. 2017; 7(1): 6765. doi: 10.1038/s41598-017-04577-w
42. Van Stein K., Schubert K., Ditzen B., Weise C. Understanding psychological symptoms of endometriosis from a Research Domain Criteria Perspective // JCM. 2023; 12(12): 4056. doi: 10.3390/jcm12124056
43. Cousins F.L., McKinnon B.D., Mortlock S., et al. New concepts on the etiology of endometriosis // J Obstet Gynaecol Res. 2023; 49(4): 1090–1105. doi: 10.1111/jog.15549
44. Falcone T., Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis // Obstet Gynecol. 2018; 131(3): 557–571. doi: 10.1097/AOG.0000000000002469
45. Pasternack S., Suvilehto J., Härkki P., et al. Pain, Emotions, Interoception, and Bodily Sensations in Patients with Endometriosis // Eur J Pain. 2025; 29(10): e70144. doi: 10.1002/ejp.70144
46. Singh A., Yau Y.F., Leung K.S., et al. Interaction of Polyphenols as Antioxidant and Anti-Inflammatory Compounds in Brain-Liver-Gut Axis // Antioxidants (Basel). 2020; 9(8): 669. doi: 10.3390/antiox9080669
47. Sasamoto N., Zeleznik O.A., Vitonis A.F., et al. Presurgical blood metabolites and risk of postsurgical pelvic pain in young patients with endometriosis // Fertil Steril. 2022; 117(6): 1235–1245. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.02.012
48. Broi M.G.D., Ferriani R.A., Navarro P.A. Ethiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility // JBRA Assist Reprod. 2019; 23(3): 273–280. doi: 10.5935/1518-0557.20190029
49. Santulli P., Bourdon M., Desportes C., et al. Assessment of the Pelvic Pain Experienced by Infertile Women is of Prime Importance for Diagnosing Endometriosis // J Minim Invasive Gynecol. 2024; 31(11): 943–950.e1. doi: 10.1016/j.jmig.2024.07.010
50. Bonavina G., Taylor H.S. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment // Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13: 1020827. doi: 10.3389/fendo.2022.1020827
51. van Barneveld E., Manders J., van Osch F.H.M., et al. Depression, Anxiety, and Correlating Factors in Endometriosis: A Systematic Review and Meta-Analysis // J Womens Health (Larchmt). 2022; 31(2): 219–230. doi: 10.1089/jwh.2021.0021
52. Missmer S.A., Tu F., Soliman A.M., et al. Impact of endometriosis on women's life decisions and goal attainment: a cross-sectional survey of members of an online patient community // BMJ Open. 2022; 12(4): e052765. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052765
53. Norinho P., Martins M.M., Ferreira H. A systematic review on the effects of endometriosis on sexuality and couple's relationship // Facts Views Vis Obgyn. 2020; 12(3): 197–205.
54. González-Echevarría A.M., Rosario E., Acevedo S., Flores I. Impact of coping strategies on quality of life of adolescents and young women with endometriosis // J Psychosom Obstet Gynaecol. 2019; 40(2): 138–145. doi: 10.1080/0167482X.2018.1450384
55. Harris H.R., Wieser F., Vitonis A.F., et al. Early life abuse and risk of endometriosis // Hum Reprod. 2018; 33(9): 1657–1668. doi: 10.1093/humrep/dey248
56. Carbone M.G., Campo G., Papaleo E., et al. The Importance of a Multi-Disciplinary Approach to the Endometriotic Patients: The Relationship between Endometriosis and Psychic Vulnerability // J Clin Med. 2021; 10(8): 1616. doi: 10.3390/jcm10081616
57. Tapmeier T.T., Nazri H.M., Subramaniam K.S., et al. Protocol for a longitudinal, prospective cohort study investigating the biology of uterine fibroids and endometriosis, and patients' quality of life: the FENOX study // BMJ Open. 2020; 10(3): e032220. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032220
58. Diagnosis of Endometriosis // Obstet Gynecol. 2026; 147(3):432–448.doi:10.1097/AOG.0000000000006181

59. Surrey E.S., Soliman A.M., Johnson S.J., et al. Risk of Developing Comorbidities Among Women with Endometriosis: A Retrospective Matched Cohort Study // J Womens Health (Larchmt). 2018; 27(9): 1114–1123. doi: 10.1089/jwh.2017.6432
60. Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., et al; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis // Hum Reprod Open. 2022 Feb 26; 2022(2): hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009
61. Bașic A.I.G., Matasariu D.R., Manu A., Brătilă E. Transvaginal Ultrasound vs. Magnetic Resonance Imaging: What Is the Optimal Imaging Modality for the Diagnosis of Endometriosis? // Biomedicines. 2023; 11(10): 2609. doi: 10.3390/biomedicines11102609
62. Gubbels A.L., Li R., Kreher D., et al. Prevalence of occult microscopic endometriosis in clinically negative peritoneum during laparoscopy for chronic pelvic pain // Int J Gynaecol Obstet. 2020; 151(2): 260–266. doi: 10.1002/ijgo.13303
63. Goodman L.R., Goldberg J.M., Flyckt R.L., et al. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls // Am J Obstet Gynecol. 2016; 215(5): 589.e1–589.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.05.029
64. Nirgianakis K., Ma L., McKinnon B., Mueller M.D. Recurrence Patterns after Surgery in Patients with Different Endometriosis Subtypes: A Long-Term Hospital-Based Cohort Study // J Clin Med. 2020; 9(2): 496. doi: 10.3390/jcm9020496
65. Dückelmann A.M., Taube E., Abesadze E., et al. When and how should peritoneal endometriosis be operated on in order to improve fertility rates and symptoms? The experience and outcomes of nearly 100 cases // Arch Gynecol Obstet. 2021; 304(1): 143–155. doi: 10.1007/s00404-021-05971-6
66. Raja M.H.R., Farooqui N., Zuberi N., et al. Endometriosis, infertility and MicroRNA's: A review // J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021; 50(9): 102157. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102157
67. Ngernprom P., Klangsin S., Suwanrath C., Peeyananjarassri K. Risk factors for recurrent endometriosis after conservative surgery in a quaternary care center in southern Thailand // PLoS One. 2023; 18(8): e0289832. doi: 10.1371/journal.pone.0289832
68. Capezzuoli T., Rossi M., La Torre F., et al. Hormonal drugs for the treatment of endometriosis // Curr Opin Pharmacol. 2022; 67: 102311. doi: 10.1016/j.coph.2022.102311
69. Vannuccini S., Clemenza S., Rossi M., Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background // Rev Endocr Metab Disord. 2022; 23(3): 333–355. doi: 10.1007/s11154-021-09666-w
70. Zhu Q., Ma J., Zhao X., et al. Effects of postoperative medical treatment and expectant treatment on dysmenorrhea after conservative laparoscopic surgery for deep-infiltrating endometriosis accompanied by dysmenorrhea // J Int Med Res. 2020; 48(6): 300060520931666. doi: 10.1177/0300060520931666
71. Archer D.F., Soliman A.M., Agarwal S.K., Taylor H.S. Elagolix in the treatment of endometriosis: impact beyond pain symptoms // Ther Adv Reprod Health. 2020; 14: 2633494120964517. doi: 10.1177/2633494120964517
72. 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; 41(4): 2489–2564. doi: 10.1002/med.21802
73. Koninckx P.R., Fernandes R., Ussia A., et al. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis // Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12: 745548. doi: 10.3389/fendo.2021.745548
74. Wattanayingcharoenchai R., Rattanasiri S., Charakorn C., et al. Postoperative hormonal treatment for prevention of endometrioma recurrence after ovarian cystectomy: a systematic review and network meta-analysis // BJOG. 2021; 128(1): 25–35. doi: 10.1111/1471-0528.16366
75. Lukas I., Kohl-Schwartz A., Geraedts K., et al. Satisfaction with medical support in women with endometriosis // PLoS One. 2018; 13(11): e0208023. doi: 10.1371/journal.pone.0208023
76. Vercellini P., Buggio L., Frattaruolo M.P., et al. Medical treatment of endometriosis-related pain // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018; 51: 68–91. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015
77. Grandi G., Mueller M., Bersinger N.A., et al. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review // Inflamm Res. 2016; 65(3): 183–192. doi: 10.1007/s00011-015-0909-7
78. Cho B., Roh J.W., Park J., et al. Safety and Effectiveness of Dienogest (Visanne®) for Treatment of Endometriosis: A Large Prospective Cohort Study // Reprod Sci. 2020; 27(3): 905–915. doi: 10.1007/s43032-019-00094-5
79. Choi J., Jo M., Lee E., et al. Dienogest regulates apoptosis, proliferation, and invasiveness of endometriotic cyst stromal cells via endoplasmic reticulum stress induction // Mol Hum Reprod. 2020; 26(1): 30–39. doi: 10.1093/molehr/gaz064
80. Takeuchi A., Koga K., Miyashita M., et al. Dienogest reduces proliferation, NGF expression and nerve fiber density in human adenomyosis // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016; 207: 157–161. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.10.053

81. Mabrouk M., Paradisi R., Arena A., et al. Short-term histopathological effects of dienogest therapy on ovarian endometriomas: in vivo, nonrandomized, controlled trial // Gynecol Endocrinol. 2018; 34(5): 399–403. doi: 10.1080/09513590.2017.1405932
82. Angioni S., Pontis A., Malune M.E., et al. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study // Gynecol Endocrinol. 2020; 36(1): 84–86. doi: 10.1080/09513590.2019.1640674
83. Barra F., Scala C., Maggiore U.L.R., Ferrero S. Long-Term Administration of Dienogest for the Treatment of Pain and Intestinal Symptoms in Patients with Rectosigmoid Endometriosis // J Clin Med. 2020; 9(1): 154. doi: 10.3390/jcm9010154
84. Capezzuoli T., Vannuccini S., Mautone D., et al. Long-term hormonal treatment reduces repetitive surgery for endometriosis recurrence // Reprod Biomed Online. 2021; 42(2): 451–456. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.09.018
85. Ceccaroni M., Clarizia R., Liverani S., et al. Dienogest vs GnRH agonists as postoperative therapy after laparoscopic eradication of deep infiltrating endometriosis with bowel and parametrial surgery: a randomized controlled trial // Gynecol Endocrinol. 2021; 37(10): 930–933. doi: 10.1080/09513590.2021.1929151
86. Kitajima M., Matsumoto K., Murakami N., Harada A., Kitajima Y., Masuzaki H., Miura K. Ovarian reserve after three-step laparoscopic surgery for endometriomas utilizing dienogest: A pilot study // Reprod Med Biol. 2020; 19(4): 425–431. doi: 10.1002/rmb2.12349
87. Maiorana A., Maranto M., Restivo V., et al. Evaluation of long-term efficacy and safety of dienogest in patients with chronic cyclic pelvic pain associated with endometriosis // Arch Gynecol Obstet. 2024; 309(2): 589–597. doi: 10.1007/s00404-023-07271-7
88. Uludag S.Z., Demirtas E., Sahin Y., Aygen EM. Dienogest reduces endometrioma volume and endometriosis-related pain symptoms // J Obstet Gynaecol. 2021; 41(8): 1246–1251. doi: 10.1080/01443615.2020.1867962
89. Xholli A., Filip G., Previtera F., Cagnacci A. Modification of endometrioma size during hormone therapy containing dienogest // Gynecol Endocrinol. 2020; 36(6): 545–549. doi: 10.1080/09513590.2019.1703942
90. Del Forno S., Mabrouk M., Arena A., et al. Dienogest or Norethindrone acetate for the treatment of ovarian endometriomas: Can we avoid surgery? // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019; 238: 120–124. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.04.010
91. La Torre F., Vannuccini S., Toscano F., et al F. Long-term treatment for endometriosis with dienogest: efficacy, side effects and tolerability // Gynecol Endocrinol. 2024; 40(1): 2336121. doi: 10.1080/09513590.2024.2336121
92. Techatraisak K., Hestiantoro A., Soon R., et al. Impact of Long-Term Dienogest Therapy on Quality of Life in Asian Women with Endometriosis: the Prospective Non-Interventional Study ENVISIOeN // Reprod Sci. 2022; 29(4): 1157–1169. doi: 10.1007/s43032-021-00787-w
93. Wu H., Liu J.J., Ye S.T., et al. Efficacy and safety of dienogest in the treatment of deep infiltrating endometriosis: A meta-analysis // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2024; 297: 40–49. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.03.032
94. Muzii L., Galati G., Di Tucci C., et al. Medical treatment of ovarian endometriomas: a prospective evaluation of the effect of dienogest on ovarian reserve, cyst diameter, and associated pain // Gynecol Endocrinol. 2020; 36(1): 81–83. doi: 10.1080/09513590.2019.1640199
95. Lee J., Park H.J., Yi K.W. Dienogest in endometriosis treatment: A narrative literature review // Clin Exp Reprod Med. 2023; 50(4): 223–229. doi: 10.5653/cerm.2023.06128
96. Buggio L., Lazzari C., Monti E., et al. "Per vaginam" topical use of hormonal drugs in women with symptomatic deep endometriosis: a narrative literature review // Arch Gynecol Obstet. 2017; 296(3): 435–444. doi: 10.1007/s00404-017-4448-z
97. Murji A., Biberoğlu K., Leng J., et al. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary // Curr Med Res Opin. 2020; 36(5): 895–907. doi: 10.1080/03007995.2020.1744120
98. Хаджиева Н.Х., Кузнецова И.В. Роль питания в профилактике развития и прогрессирования эндометриоза // Женская клиника. 2021; 3: 53–65.
99. 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; 61(6): 10.1002/mnfr.201600707. doi: 10.1002/mnfr.201600707
100. Mazzocchi A., Leone L., Agostoni C., Pali-Schöll I. The Secrets of the Mediterranean Diet. Does [Only] Olive Oil Matter? // Nutrients. 2019; 11(12): 2941. doi: 10.3390/nu11122941
101. Gołąbek A., Kowalska K., Olejnik A. Polyphenols as a Diet Therapy Concept for Endometriosis-Current Opinion and Future Perspectives // Nutrients. 2021; 13(4): 1347. doi: 10.3390/nu13041347
102. Arab A., Karimi E., Vingrys K., et al. Food groups and nutrients consumption and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies // Nutr J. 2022; 21(1): 58. doi: 10.1186/s12937-022-00812-x

103. Huijs E., Nap A. The effects of nutrients on symptoms in women with endometriosis: a systematic review // Reprod Biomed Online. 2020; 41(2): 317–328. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.04.014
104. Bina F., Soleymani S., Toliat T., et al. Plant-derived medicines for treatment of endometriosis: A comprehensive review of molecular mechanisms // Pharmacol Res. 2019; 139: 76–90. doi: 10.1016/j.phrs.2018.11.008
105. Meresman G.F., Götte M., Laschke M.W. Plants as source of new therapies for endometriosis: a review of preclinical and clinical studies // Hum Reprod Update. 2021; 27(2): 367–392. doi: 10.1093/humupd/dmaa039
106. Nirgianakis K., Egger K., Kalaitzopoulos D.R., et al. Effectiveness of Dietary Interventions in the Treatment of Endometriosis: a Systematic Review // Reprod Sci. 2022; 29(1): 26–42. doi: 10.1007/s43032-020-00418-w
107. Osmanlıoğlu Ş., Sanlier N. The relationship between endometriosis and diet // Hum Fertil (Camb). 2023; 26(3): 649–664. doi: 10.1080/14647273.2021.1995900
108. Yalçın Bahat P., Ayhan I., Üreyen Özdemir E., et al. Dietary supplements for treatment of endometriosis: A review // Acta Biomed. 2022; 93(1): e2022159. doi: 10.23750/abm.v93i1.11237
109. Baldelli S., Lombardo M., D'Amato A., et al. Glucosinolates in Human Health: Metabolic Pathways, Bioavailability, and Potential in Chronic Disease Prevention // Foods. 2025; 14(6): 912. doi: 10.3390/foods14060912
110. Reyes-Hernández O.D., Figueroa-González G., Quintas-Granados L.I., et al. 3,3'-Diindolylmethane and indole-3-carbinol: potential therapeutic molecules for cancer chemoprevention and treatment via regulating cellular signaling pathways // Cancer Cell Int. 2023; 23(1): 180. doi:10.1186/s12935-023-03031-4
111. Ampofo E., Schmitt B.M., Menger M.D., Laschke M.W. Targeting the Microcirculation by indole-3-carbinol and its main derivate 3,3,'-diindolylmethane: effects on angiogenesis, thrombosis and inflammation // Mini Rev Med Chem. 2018; 18(11): 962–968. doi: 10.2174/1389557518666180313100144
112. Srikanth Y., Reddy D.H., Anusha V.L., et al. Unveiling the Multifaceted Pharmacological Actions of Indole-3-Carbinol and Diindolylmethane: A Comprehensive Review // Plants (Basel). 2025; 14(5): 827. doi: 10.3390/plants14050827
113. Amarakoon D., Lee W.J., Tamia G., Lee S.H. Indole-3-Carbinol: Occurrence, Health-Beneficial Properties, and Cellular/Molecular Mechanisms // Annu Rev Food Sci Technol. 2023; 14: 347–366. doi: 10.1146/annurev-food-060721-025531
114. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Пронин С.М. и др. Изучение эффективности индол-3-карбинола на модели эндометриоза у крыс (экспериментальное исследование) // Акушерство и гинекология. 2020; 5: 122–130. doi: 10.18565/aig.2020.5.122-30
115. Chowdhury I., Banerjee S., Driss A., et al. Curcumin attenuates proangiogenic and proinflammatory factors in human eutopic endometrial stromal cells through the NF-κB signaling pathway // J Cell Physiol. 2019; 234(5): 6298–6312. doi: 10.1002/jcp.27360
116. Hipólito-Reis M., Neto A.C., Neves D. Impact of curcumin, quercetin, or resveratrol on the pathophysiology of endometriosis: A systematic review // Phytother Res. 2022; 36(6): 2416–2433. doi: 10.1002/ptr.7464
117. Signorile P.G., Viceconte R., Baldi A. Novel dietary supplement association reduces symptoms in endometriosis patients // J Cell Physiol. 2018; 233(8): 5920–5925. doi: 10.1002/jcp.26401
118. Podgrajsek R., Ban Frangez H., Stimpfel M. Molecular Mechanism of Resveratrol and Its Therapeutic Potential on Female Infertility // Int J Mol Sci. 2024; 25(7): 3613. doi: 10.3390/ijms25073613
119. Losada-Echeberría M., Herranz-López M., Micol V., Barrajón-Catalán E. Polyphenols as Promising Drugs against Main Breast Cancer Signatures // Antioxidants (Basel). 2017; 6(4): 88. doi: 10.3390/antiox6040088
120. Akter R., Rahman M.H., Kaushik D., et al. Chemo-Preventive Action of Resveratrol: Suppression of p53-A Molecular Targeting Approach // Molecules. 2021; 26(17): 5325. doi: 10.3390/molecules26175325
121. Saxton R.A., Sabatini D.M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease // Cell. 2017; 168: 960–976. doi: 10.1016/j.cell.2017.02.004
122. Xie Y, Lei X., Zhao G., et al. mTOR in programmed cell death and its therapeutic implications. Cytokine Growth Factor // Rev. 2023; 71–72: 66–81. doi: 10.1016/j.cytogfr.2023.06.002
123. Zou W., Wang X., Xia X., et al. Resveratrol protected against the development of endometriosis by promoting ferroptosis through miR-21-3p/p53/SLC7A11 signaling pathway // Biochem Biophys Res Commun. 2024; 692: 149338.
124. Arablou T., Delbandi A.A., Khodaverdi S., et al. Resveratrol reduces the expression of insulin-like growth factor-1 and hepatocyte growth factor in stromal cells of women with endometriosis compared with nonendometriotic women // Phytother Res. 2019; 33(4): 1044–1054. doi: 10.1002/ptr.6298
125. Kolahdouz-Mohammadi R., Shidfar F., Khodaverdi S., et al. Resveratrol treatment reduces expression of MCP-1, IL-6, IL-8 and RANTES in endometriotic stromal cells // J Cell Mol Med. 2021; 25(2): 1116–1127. doi: 10.1111/jcmm.16178
126. Khazaei M.R., Rashidi Z., Chobsaz F., et al. Inhibitory effect of resveratrol on the growth and angiogenesis of human endometrial tissue in an In Vitro three-dimensional model of endometriosis // Reprod Biol. 2020; 20(4): 484–490. doi: 10.1016/j.repbio.2020.07.012
127. Madanes D., Meresman G., Valla S.A., et al. Resveratrol impairs cellular mechanisms associated with the pathogenesis of endometriosis // Reprod Biomed Online. 2022; 44(6): 976–990. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.02.008
128. Chen Z., Wang C., Lin C., et al. Lipidomic Alterations and PPARα Activation Induced by Resveratrol Lead to Reduction in Lesion Size in Endometriosis Models // Oxid Med Cell Longev. 2021; 2021: 9979953. doi: 10.1155/2021/9979953
129. Arablou T., Aryaeian N., Khodaverdi S., et al. The effects of resveratrol on the expression of VEGF, TGF-β, and MMP-9 in endometrial stromal cells of women with endometriosis // Sci Rep. 2021; 11(1): 6054. doi:10.1038/s41598-021-85512-y
130. Wang C., Chen Z., Zhao X., et al. Transcriptome-Based Analysis Reveals Therapeutic Effects of Resveratrol on Endometriosis in aRat Model // Drug Des Devel Ther. 2021; 15: 4141–4155. doi: 10.2147/DDDT.S323790
131. Kong X., Xu X., Zhou L., et al. MTA1, a Target of Resveratrol, Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition of Endometriosis via ZEB2 // Mol Ther Methods Clin Dev. 2020; 19: 295–306. doi: 10.1016/j.omtm.2020.09.013
132. Zhou D.D., Luo M., Huang S.Y., et al. Effects and Mechanisms of Resveratrol on Aging and Age-Related Diseases // Oxid Med Cell Longev. 2021: 9932218. doi: 10.1155/2021/9932218
133. Kodarahmian M., Amidi F., Moini A., et al. The modulating effects of Resveratrol on the expression of MMP-2 and MMP-9 in endometriosis women: a randomized exploratory trial // Gynecol Endocrinol. 2019; 35(8): 719–726. doi: 10.1080/09513590.2019.1576612
134. Khodarahmian M., Amidi F., Moini A., et al. A randomized exploratory trial to assess the effects of resveratrol on VEGF and TNF-α 2 expression in endometriosis women // J Reprod Immunol. 2021; 143: 103248. doi: 10.1016/j.jri.2020.103248
135. Давыдов А.И., Чилова Р.А., Лебедев В.А., Таирова М.Б. Аденомиоз и оксидативный стресс. Обоснование комплексного подхода к лечению пациенток репродуктивного возраста // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(6): 155–161.
136. Комарова А.Н. Изучение оптимального режима применения биологически активной добавки «Имастон» при диффузной доброкачественной дисплазии молочных желез. Промежуточные результаты клинического исследования ПРИМА-024 // Опухоли женской репродуктивной системы. 2025; 21(4): 128–132.
137. Медицина молочной железы и гинекологические болезни / Под ред. В.Е. Радзинского. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2026. – 384 с.
138. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Доброкачественная дисплазия молочной железы». Год утверждения: 2024.

Информация об авторах

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д. м. н., профессор, президент Международной ассоциации гинекологов, эндокринологов и терапевтов, заместитель генерального директора по научно-исследовательской работе ООО «Витбиомед+». ORCID 0000-0001-5541-3767.
Адрес: 117593, Москва, Новоясеневский проспект, д. 25.

Бурчаков Денис Игоревич, врач-эндокринолог, сомнолог, консультирующий психолог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет». ORCID: 0000-0001-9081-9041.
Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.