

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.6.010>



Иванишкина-Кудина О.Л.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Практический «навигатор» по индолам для врачей – акушеров-гинекологов

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 14.11.2024

Принята: 09.12.2024

Контакты: oxana.kudina@gmail.com

Резюме

Изучены литературные данные, касающиеся проблемы эндометриоза и миомы матки у женщин репродуктивного возраста, и современные подходы к негормональному лечению и профилактике рецидивов, терапевтическим вопросам применения препаратов на основе индолов в практике врачей – акушеров-гинекологов.

Ключевые слова: гиперплазия, эндометриоз, миома матки, индол-3-карбинол, альфа-галактозидаза + экстракт косточек винограда

Ivanishkina-Kudina O.

Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

A Practical "Navigator" on Indoles for Obstetricians and Gynecologists

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 14.11.2024

Accepted: 09.12.2024

Contacts: oxana.kudina@gmail.com

Abstract

The literature data concerning the problem of endometriosis and uterine fibroids in women of reproductive age and modern approaches to non-hormonal treatment and relapse prevention, therapeutic issues of the use of indole-based drugs in the practice of obstetricians and gynecologists were studied.

Keywords: hyperplasia, endometriosis, uterine fibroids, indole-3-carbinol, alpha-galactosidase + grape seed extract

■ ВВЕДЕНИЕ

Гиперпролиферативные процессы в гинекологии: эндометриоз, миома матки, гиперпластические заболевания эндометрия и молочной железы – долгое время рассматривалась специалистами – акушерами-гинекологами исключительно как патология, требующая хирургического лечения в первую очередь с позиции онкологической протекции возможных неопластических процессов.

К сожалению, гиперпластические эстрогензависимые заболевания женской репродуктивной системы не имеют тенденции к снижению в популяции. Сегодня мы, напротив, наблюдаем значительное увеличение количества этой патологии в молодом и раннем репродуктивном возрасте, и оно объективно приводит к снижению репродуктивного потенциала.

В практике последних лет нередки случаи диагностики и гистологического подтверждения гиперплазии эндометрия у молодых женщин с нарушениями менструального цикла, распространенных форм эндометриоза, случаев миомы матки у пациенток 15–16 лет, не живущих половой жизнью [15, 17].

Особенностью пациенток с гиперпластическими процессами нередко является 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 [10].

Актуальность поиска новых стратегий терапии в условиях демографического кризиса и снижения рождаемости ставит врача перед сложным выбором методов медикаментозной терапии, накладывая определенные ограничения на хирургическую и гормональную терапию, необходимую пациенткам, не выполнившим еще свою репродуктивную функцию полностью и заинтересованным в органосохраняющей терапии и будущих беременностях.

Не менее важным направлением является и поиск стратегии ведения пациенток перименопаузального периода с гиперпролиферативными заболеваниями, особенно при ранней менопаузе различного генеза, менопаузе, осложненной соматической патологией, которая накладывает ограничения на ЗГТ, ведения пациенток молодого возраста после хирургического лечения и разработка методов профилактики рецидивов заболеваний [15–17].

Гиперпролиферативные процессы в органах женской репродуктивной системы сложны в первую очередь разнообразием патогенетических механизмов их развития, а также сложным гормонозависимым механизмом развития заболевания, в основе которых в первую очередь лежит развитие гиперэстрогении. 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.) [2].

Ключевым механизмом патогенеза становится сочетание факторов: гиперэстрогения, метаплазия пролиферативных клеток и их инвазия, фибротические изменения и развитие в том числе асептического воспаления вокруг и внутри очагов гиперпролиферации. Долгое время при выборе основной или профилактической терапевтической тактики почти не учитывается роль и последствия метилирования структур ДНК и РНК неопластических гиперпролиферативных клеток и их воздействие на окружающие ткани. А ведь именно процессы развивающейся клеточной гипоксии, если процесс затрагивает овариальную ткань в случае эндометриом яичника или

при аденомиозе или гиперплазии эндометрия, значимо снижают рецепторную чувствительность органов-мишеней и овариальный резерв, приводя к репродуктивным нарушениям и потерям.

Известно, что метаболиты эстрогенов обладают большей пролиферативной активностью, чем сам эстроген:

- 2-гидроксиэстрогены в наибольшем количестве содержатся в ткани молочной железы. Эти метаболиты обладают слабым эстрогенным действием (48% активности эстрадиола) и именно в связи с этим не оказывают пролиферативного действия на клетки;
- 16-гидроксиэстрогены – при участии цитохрома 3A4 образуется 16-альфа-ОНЕ1. Митогенность этого метаболита в 8 раз выше таковой эстрадиола;
- 4-гидроксиэстрон (4-ОНЕ) обладает самой высокой эстрогенной активностью (79% активности эстрадиола). Канцерогенное мутагенное действие 4-гидроксиэстрона может объясняться влиянием его токсичных хиноловых метаболитов, индукцией образования свободных супероксидных радикалов и повреждением ДНК клеток [1].

Увеличение продукции этих метаболитов является предиктором качественных изменений в стероидогенезе и фактором риска активации злокачественных неопластических процессов, особенно в эстрогензависимых органах. На практике это демонстрируется частым сочетанием патологических процессов миометрия и эндометрия, сочетанием таких заболеваний, как миома матки и аденомиоз, эндометриоз. Для этих патологий характерен схожий преморбидный фон – абсолютная или относительная гиперэстрогения. Гиперпластические изменения эндометрия в сочетании с миомой матки, а также с пролиферативными заболеваниями молочных желез могут быть спровоцированы и избыточной экстрагонадной секрецией эстрогенов, нарушением процессов ароматизации, например при метаболических изменениях, нарушении жирового обмена, заболеваниях надпочечников. В свою очередь, ароматаза, накапливающаяся в миоматозных узлах и эндометриоидных эксплантах, способствует трансформации андростендиона в эстрадиол, который не способен переходить в непролиферативные фракции (эстрон, эстрон-сульфат) из-за дефекта фермента 17-дегидрогеназы [1, 11].

Длительное состояние гиперэстрогении или нестабильности эстрогенного фона стимулирует пролиферативные процессы в тканях-мишенях, активирует рецепторы к факторам роста. Дефект 17-дегидрогеназы в миоматозных и эндометриоидных очагах, стимулирующий ароматизацию андростендиона, способствует и усугублению дисбаланса метаболитов эстрогенов – 2-гидроксиэстрона (2-ОНЕ1) и 16α-гидроксиэстрона (16α-ОНЕ1) [11].

Одним из самых перспективных направлений сегодня является терапевтическое направление с использованием в комплексной терапии лекарственных препаратов на основе индол-3-карбинола (И-3-К, I3C). Уникальный по своим свойствам активный природный фитонутриент индол-3-карбинол (I3C) получают из глюкозинолатов, присутствующих в растениях семейства крестоцветных, в том числе в разнообразных видах капусты (брокколи, брюссельская, белокочанная, цветная), а также в редьке, редисе, репе и др. [8].

Механизм действия

И-3-К повышает активность ферментов системы цитохрома P450 в печени, регуляцию клеточного цикла и активацию антиоксидантной защиты. Будучи нестабильным соединением, в кислой среде желудка индол-3-карбинол конденсируется с образованием различных вариантов олигомеров, из которых наиболее значимым является дииндолилметан (ДИМ). У человека этот процесс происходит настолько активно, что в моче и плазме крови определяется только ДИМ, но не И-3-К (G.A. Reed с соавт., 2006) [33, 34].

Индол-3-карбинол относится к индукторам II фазы детоксикации ксенобиотиков (C.L.-L. Saw с соавт., 2011). НАДФН-хинон оксидоредуктаза типа I (NQO1) катализирует превращение потенциально токсичных хинонов в стабильные гидрохиноны [23, 33]. Глутатион-S-трансферазы (ГТ) – семейство антиоксидантных ферментов, принимающих участие в защите клетки от свободнорадикального окисления, обезвреживании и подготовке к элиминации из организма потенциально токсичных и канцерогенных веществ, образовавшихся в результате метаболической активации в первой фазе биотрансформации ксенобиотиков (А.В. Полоников с соавт., 2015). В экспериментальных исследованиях было показано, что И-3-К и ДИМ стимулируют активность ферментов детоксикации NQO1, ГТ и УДФ-глюкуронилтрансферазы (D. Przystupski с соавт., 2019).

И-3-К и ДИМ за счет воздействия на несколько внутриклеточных сигнальных путей способны восстанавливать поврежденную ДНК (E.G. Rogan, 2006) и регулировать процессы роста и апоптоза раковых клеток (D. Przystupski с соавт., 2019). Они активируют MAP-киназы p38 и киназы N-концевой части фактора транскрипции Jun (JNK) и подавляют активацию транскрипционного фактора NF-κB, вызванную воздействием различных внешних стимулов (V.L. Maruthanila с соавт., 2014). Через систему микроРНК И-3-К тормозит несколько сигнальных путей в раковых клетках, ответственных за клеточную инвазию (EGFR, MTA-2, ИЛ-1Р киназы) (Y. Li с соавт., 2010; B.T. Ashok с соавт., 2002) [23].

Индол-3-карбинол обладает антиэстрогенным и антипролиферативным действием, связанным со способностью селективно индуцировать апоптоз, ингибировать факторы роста и цитокины, стимулирующие пролиферацию тканей. Попадая в желудок, при достаточном количестве соляной кислоты I3C быстро проходит реакцию, приводящую к формированию трех наиболее важных соединений: гексагидроциклонон-трииндола (HNTI), индол[3,2-b]карбазола (ICZ), 3,3'-дииндолметана (DIM). При этом ICZ ингибирует пролиферативную эстрогенную активность и поддерживает процессы фазы I детоксикации эстрогенов в тканях, а DIM проявляет антиканцерогенные свойства на различных клеточных и животных моделях [24]. Такой широкий спектр молекулярных эффектов обеспечивает патогенетический эффект I3C. Индол-3-карбинол влияет на процессы метаболизма эстрогенов в направлении преобладания антиканцерогенного метаболита, связанного с модулированием цитохромной системы – образующаяся изоформа цитохрома P450 гидроксилирует эстрогены с образованием 2-гидроксиэстрона (2-OHE1), который является антагонистом рецептора эстрогенов и блокирует его активацию самими эстрогенами. Индол-3-карбинол достоверно влияет на соотношение 2-гидроксиэстрона (2-OHE1) и 16- и 4-альфа-гидроксиэстронов, являющееся индикатором пролиферации [26–28].

Эпидемиологическая значимость

Клинико-фармакологические свойства индол-3-карбинола (антиоксидантные, противовоспалительные, антипролиферативные, антиангиогенные и проапоптотические) делают его перспективным в лечении и профилактике всех гиперпластических пролиферативных процессов [35, 36].

Диапазон терапевтических возможностей применения препаратов индол-3-карбинола – это стартовая и в дальнейшем при необходимости длительная противорецидивная терапия и профилактика таких заболеваний, как:

- эндометриоз и аденомиоз;
- миома матки;
- доброкачественные заболевания молочной железы и все варианты мастопатий, в т. ч. фиброзно-кистозная мастопатия;
- состояния после оперативного лечения по поводу рака молочной железы;
- гиперпластические заболевания эндометрия;
- НМЦ с полименореей и противорецидивная терапия при аномальных маточных кровотечениях на фоне гиперпластических состояний;
- кисты яичников;
- предменструальный синдром;
- рак яичников;
- рак молочной железы;
- папилломатоз органов женской половой системы, папилломавирусная инфекция (папилломы, остроконечные кондиломы, респираторный папилломатоз).

Альтернативная противорецидивная терапия показана при наличии противопоказаний к гормональной терапии после хирургического лечения онкологических гинекологических заболеваний с целью максимального сохранения овариального резерва.

Особое внимание сегодня отдается перспективам применения препаратов индол-3-карбинола в лечении всей патологии шейки матки: дисплазия и рак шейки матки, в том числе на фоне вирусного поражения ВПЧ, менопаузальных эстрогенсвязанных состояний, а также для профилактики семейных форм онкологической патологии.

Изучалась способность И-3-К предупреждать рецидив кист яичников (фолликулярных, желтого тела). После проведения цистэктомии пациенткам на протяжении 3 месяцев назначали прием или 300 мг ИЗК, или комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в циклическом режиме. После прекращения приема препаратов частота рецидивов кист была минимальной и достоверно не различалась между группами, но частота наступления беременности в следующие 6 месяцев была достоверно выше в группе женщин, принимавших И-3-К: 53,0 против 26,7% в группе принимавших КОК (Ю.А. Кадесникова с соавт., 2008).

Преимущества терапии индол-3-карбинолом:

- возможность длительного назначения как в сочетании с гормональной терапией, так и отдельно;
- отсутствие клинико-фармакологических ограничений по возрастам и у женщин, планирующих беременность;
- данную терапию можно сочетать с антибактериальной и противовоспалительными препаратами;
- можно назначать как в до-, так и в послеоперационном периоде;
- возможность назначения у женщин с экстрагенитальной патологией.

Клиническая эффективность и фармакокинетика препаратов на основе индол-3-карбинола зависят не только от дозы основного компонента, но и от входящих в состав препарата дополнительных компонентов.

Овощи семейства капустных, или крестоцветных, являются ценными источниками нескольких видов пищевых веществ: пищевых волокон, витамина С, кальция и глюкозинолатов. Глюкозинолаты – это уникальный класс минорных биологически активных соединений, содержащих серу. Минорные вещества не обладают пищевой ценностью, но играют важную роль в адаптационных реакциях организма и поддержании здоровья. Признана важная роль отдельных минорных соединений в сохранении здоровья, для них так же, как для витаминов и минеральных веществ, определены нормы физиологической потребности. Рекомендуемый уровень потребления индол-3-карбинола составляет 50 мг в сутки (Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации») [1, 5].

Наибольшей биологической активностью обладают такие производные глюкозинолатов, как индол-3-карбинол и изотиоцианаты. Индол-3-карбинол образуется при распаде глюкobrассицина. Хорошими пищевыми источниками глюкobrассицина являются брюссельская, савойская и цветная капуста, брокколи, кале и белокочанная капуста. В настоящее время в странах Таможенного союза в составе БАД встречаются различные варианты препаратов с дозами от 50 мг индол-3-карбинола до 300 мг в сутки. В большинстве проводимых исследований использовались 300 мг индол-3-карбинола. Именно в этой дозировке И-3-К обеспечивает максимальное повышение адаптационного потенциала, активацию систем детоксикации и регуляцию внутриклеточных сигнальных систем организма [5].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 57 женщин из группы высокого риска развития рака груди, было показано, что в дозе 300–400 мг И-3-К стимулирует образование 2-ОН-эстрогена. Эффект носит дозозависимый характер – дозы менее 300 мг оказались неэффективны (G.Y. Wong с соавт., 1997) [21, 24, 26]. Высокие дозы индола не показали увеличения терапевтической значимости, но на практике оказалось, что способны вызывать побочные явления – нарушение работы ЖКТ, метеоризм, вздутие, расстройства пищеварения, которые не мотивируют пациентку на длительное лечение и нередко ведут к прекращению приема препарата.

Наиболее часто встречающиеся формы препаратов:

- индол-3-карбинол 100 мг, 130 мг, 200 мг, 230 мг;
- индол-3-карбинол + брокколи экстракт+ фолиевая кислота;
- индол-3-карбинол (I3C) + эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG);
- индол-3-карбинол (I3C) + ресвератрол;
- индол-3-карбинол (I3C) и 30 мг альфа-галактозидазы;
- индол-3-карбинол (I3C) и 30 мг альфа-галактозидазы + экстракт косточек винограда (проантоцианидины 100 мг).

Помимо дозы для препаратов на основе индол-3-карбинола клинически важно сочетание с другими активными веществами, способными потенцировать активное действие препарата и оказывать дополнительные собственные или суммарные терапевтические эффекты. Таким, например, является экстракт виноградных косточек (GSE) [12, 19].

Экстракты виноградных косточек являются богатым источником полифенолов, которые, как известно, обладают антиоксидантными, химиопрофилактическими и противораковыми свойствами. В работе мы исследовали эффекты *in vitro* и предполагаемые механизмы действия экстракта виноградных косточек на клетки рака молочной железы человека (MCF-7) [20]. Влияние GSE оценивалось на пролиферацию клеток, апоптоз и межклеточные коммуникации, опосредованные щелевыми соединениями (GJIC), как базальный механизм, участвующий в стадии стимулирования канцерогенеза. GSE (0,05–100 мкг/мл) вызывал значительное дозозависимое и зависящее от времени ингибирование жизнеспособности MCF-7 и индуцировал апоптотическую гибель клеток. Результаты подтверждают гипотезу об ингибировании пролиферации и наличии проапоптотического эффекта [8, 19].

Отличительные особенности препаратов Эндора и Эндора Плюс

В 1 капсуле Эндора содержится 300 мг действующего вещества индол-3-карбинола (I3C) и 30 мг альфа-галактозидазы. Дополнительный компонент фермент альфа-галактозидаза расщепляет α1-6 гликозидные (галактозные) связи в молекулах олигосахаридов – альфа-галактозидов (фруктанов и галактанов), что приводит к более полному расщеплению данных углеводов, улучшению переносимости индола, а также предотвращает избыточное газообразование, диарею, вздутие живота, метеоризм, спазмы как один из факторов отказа от длительного приема и плохой переносимости препаратов с I3C.

Способ применения и дозы

Method of administration and dosage

Заболевания	Эндора, индол-3-карбинола (I3C) 300 мг + 30 мг альфа-галактозидазы	Эндора Плюс, индол-3-карбинола (I3C) 300 мг + 30 мг альфа-галактозидазы + экстракт косточек винограда (проантоцианидины 100 мг)	Длительность терапии
Эндометриоз и аденомиоз	✓	✓	4–6 мес.
Миома матки	✓		6–9 мес.
Доброкачественные заболевания МЖ	✓		4–6 мес.
Состояния после лечения рака МЖ		✓	6–9 мес.
Гиперпластические заболевания эндометрия	✓		3–6 мес.
НМЦ, АМК на фоне гиперпластических заболеваний эндометрия	✓	✓	3–6 мес.
Кисты яичников функциональные	✓		
ПМС	✓		4–6 мес.
Рак яичников		✓	6–9 мес.
Рак молочной железы		✓	6–9 мес.
Противорецидивная терапия после онкологических заболеваний и преждевременная менопауза	✓	✓	6–9 мес.
Папилломатоз органов женской половой системы, папилломавирусная инфекция, респираторный папилломатоз	✓	✓	4–6 мес.

Эндора Плюс содержит индол-3-карбинол и экстракт косточек винограда, которые являются природными ингибиторами вируса папилломы человека и могут способствовать профилактике болезней, связанных с папилломавирусом. Комбинация индол-3-карбинола с альфа-галактозидазой и экстрактом косточек винограда оказывает комплексное общеукрепляющее, омолаживающее, иммуностимулирующее, сосудоукрепляющее действие. Экстракт косточек винограда и индол-3-карбинол – природные источники антиоксидантов, которые снижают вредное воздействие на организм окружающей среды и радиации.

Экстракт косточек винограда и индол-3-карбинол способствуют уменьшению симптомов менопаузы, так как являются природными модуляторами эстрогеновых рецепторов. Благодаря ферменту альфа-галактозидазе улучшается переносимость индола [20].

Способ применения и дозы Эндора и Эндора Плюс приведены в таблице.

При заболеваниях молочной железы и фиброзно-кистозной мастопатии рекомендуется принимать внутрь по 1 капсуле в день во время еды в течение 3–6 месяцев.

В составе комбинированной терапии (гиперплазия эндометрия без атипии, эндометриоз, аденомиоз, миома матки) 1 капсула 2 раза в день во время еды в течение 2–3–6 месяцев. Возможно более длительное применение по рекомендации врача.

При заболеваниях генитальной сферы, ассоциированных с вирусом папилломы человека, рекомендуется принимать внутрь по 1 капсуле 1 раз в день 2–3–6 мес.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препаратов индол-3-карбинола в терапии гиперпролиферативных заболеваний, особенно в молодом возрасте, позволяет минимизировать риски развития неопластических процессов и рецидивов заболеваний, уменьшить количество хирургических вмешательств, тем самым оказывая прямое положительное влияние на сохранение овариального резерва и репродуктивные перспективы женщин. Профилактика рака либо с помощью химиопрофилактических стратегий, основанных на встречающихся в природе агентах, либо просто путем пропаганды здоровых пищевых привычек должна иметь далеко идущие последствия для снижения заболеваемости раком и уменьшения социально-экономической нагрузки, поскольку эти стратегии являются наиболее экономически эффективными и практичными в своем роде [19, 20].

Лекарственные препараты на основе встречающихся в природе фитохимических веществ продемонстрировали многообещающие химиопрофилактические эффекты в различных моделях *in vitro* и доклинических исследованиях, и в некоторых случаях были охарактеризованы механизмы их действия на молекулярном уровне.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Andreeva E., Sheremet'yeva E. The role of estriol in the treatment of atrophy of the mucous membrane of the lower genitourinary tract in postmenopausal women. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2022;68(6):157–163. (in Russian). doi: 10.14341/probl13198
2. Letyagin V., Vysotskaya I., Kim E., Pogodina E., Maksimov K. *Phytotherapy of diffuse fibrocystic disease*. Moscow: ABV-press, 2008. 28 p.
3. Borovikov I., Kutsenko I., Bulgakova V., Borovikova O. Non-hormonal therapy of patients with fibrocystic mastopathy in combination with endometrial hyperplasia. *MS*. 2021;21–1.
4. Gilyazutdinov I., Khaskhanov R. *Benign tumors of the mammary glands: A guide for doctors*. Kazan: Medical literature, 2007. 216 p.
5. Vysotskaya I. Current Possibilities of Fibrocystic Disease Therapy. *Tumors of the Female Reproductive System*. 2009;1–2:44–46.

6. Vozny E., Belonogov A., Satirov E., Yurgina O. *Breast Cancer (Current Approaches). Clinical Mammology. Thematic Collection. 1st Edition.* Moscow: OOO Firma Strom, 2005:181–189.
7. Speirs V., Atkin S.L. Production of VEGF and expression of the VEGF receptors Ade-1 and KDR in primary cultures of epithelial and stromal cells derived from breast tumors. *Br J Cancer.* 1999;80(5–6):898–903.
8. Kiselev I., Lyashenko A. *Indinol – a regulator of proliferative processes in the reproductive system organs.* Moscow: ZAO MiraxPharma, 2008. 48 p.
9. Sidorenko L. *Mammary gland. How to protect yourself from cancer. A book for every woman.* St. Petersburg: Folio-Press. 1998. 704 p.
10. Sviridova N., Tkachenko L., Yakhontova M., Gritsenko I., Maksimov S., Puryaseva K. Hyperplastic processes of the endometrium: modern approaches to diagnostics and treatment. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2024;18(1):83–95.
11. Tikhomirov A., Sonina T., Osetskaya E. Efficiency of combination therapy using indole-3-carbinol in patients with hormone-dependent uterine diseases. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;6:138–144.
12. Rakhimzhanova R., Suleimenova E., Mayer K., Solomonova A. *Experience of using indinol in the treatment of various forms of mastopathy in Kazakhstan. Organizational, medical and technical aspects of clinical mammology. Proc. 5 All-Russian scientific and practical. conf. with international. participation.* M., 2007:130–132.
13. Missmer S.A., Cramer D.W. The epidemiology of endometriosis. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 2003;30:1–19.
14. Giudice L.C. Clinical practice. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2010;362:2389–2398.
15. Adamson G.D. The modern role of reproductive surgery. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2011;54:710–719.
16. Falcone T., Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet. Gynecol.* 2018; 131:557–571.
17. Rafique S., Decherney A.H. Medical Management of Endometriosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2017;60:485–496.
18. Chung M.S., Han S.J. Endometriosis-Associated Angiogenesis and Anti-angiogenic Therapy for Endometriosis. *Front. Glob. Womens Health.* 2022;3:856316.
19. Della Corte L., Noventa M., Ciebiera M., Magliarditi M., Sleiman Z., Karaman E., Catena U., Salvaggio C., Falzone G., Garzon S. Phytotherapy in endometriosis: An up-to-date review. *J. Complement. Integr. Med.* 2020;17:20190084.
20. Laschke M.W., Schwender C., Scheuer C., Vollmar B., Menger M.D. Epigallocatechin-3-gallate inhibits estrogen-induced activation of endometrial cells in vitro and causes regression of endometriotic lesions in vivo. *Hum. Reprod.* 2008;23:2308–2318.
21. Zhang Y., Cao H., Hu Y.Y., Wang H., Zhang C.J. Inhibitory effect of curcumin on angiogenesis in ectopic endometrium of rats with experimental endometriosis. *Int. J. Mol. Med.* 2011;27:87–94.
22. Rudzitis-Auth J., Menger M.D., Laschke M.W. Resveratrol is a potent inhibitor of vascularization and cell proliferation in experimental endometriosis. *Hum. Reprod.* 2013;28:1339–1347.
23. Anderton M.J., Manson M.M., Verschoyle R.D., Gescher A., Lamb J.H., Farmer P.B., Steward W.P., Williams M.L. Pharmacokinetics and tissue disposition of indole-3-carbinol and its acid condensation products after oral administration to mice. *Clin. Cancer Res.* 2004;10:5233–5241.
24. Wu H.-T., Lin S.-H., Chen Y.-H. Inhibition of cell proliferation and in vitro markers of angiogenesis by indole-3-carbinol, a major indole metabolite present in cruciferous vegetables. *J. Agric. Food Chem.* 2005;53:5164–5169.
25. Kunimasa K., Kobayashi T., Sugiyama S., Kaji K., Ohta T. Indole-3-carbinol suppresses tumor-induced angiogenesis by inhibiting tube formation and inducing apoptosis. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2008;72:2243–2246.
26. Yuan F., Chen D.Z., Liu K., Sepkovic D.W., Bradlow H.L., Auburn K. Anti-estrogenic activities of indole-3-carbinol in cervical cells: Implication for prevention of cervical cancer. *Anticancer Res.* 1999;19:1673–1680.
27. Meng Q., Yuan F., Goldberg I.D., Rosen E.M., Auburn K., Fan S. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor- α signaling in human tumor cells. *J. Nutr.* 2000;130:2927–2931.
28. Becker C.M., Rohwer N., Funakoshi T., Cramer T., Bernhardt W., Birsner A., Folkman J., D'Amato R.J. 2-methoxyestradiol inhibits hypoxia-inducible factor-1[α] and suppresses growth of lesions in a mouse model of endometriosis. *Am. J. Pathol.* 2008;172:534–544.
29. Auburn K.J., Fan S., Rosen E.M., Goodwin L., Chandrasekaran A., Williams D.E., Chen D., Carter T.H. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen. *J. Nutr.* 2003;133:2470S–2475S.
30. Groothuis P., Nap A., Winterhager E., Grümmer R. Vascular development in endometriosis. *Angiogenesis.* 2005;8:147–156.
31. Reed G.A., Peterson K.S., Smith H.J., Gray J.C., Sullivan D.K., Mayo M.S., Crowell J.A., Hurwitz A. A phase I study of indole-3-carbinol in women: Tolerability and effects. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2005;14:1953–1960.
32. Wang Y.-Q., Chen C., Chen Z., Xu Y., Wang Y., Xiao B.-K., Chen S.-M., Tao Z.-Z. Indole-3-carbinol inhibits cell proliferation and induces apoptosis in Hep-2 laryngeal cancer cells. *Oncol. Rep.* 2013;30:227–233.
33. Lee C.M., Park S.-H., Nam M.J. Anticarcinogenic effect of indole-3-carbinol (I3C) on human hepatocellular carcinoma SNU449 cells. *Hum. Exp. Toxicol.* 2019;38:136–147.
34. Lee J., Lim H., Lee C., Park S.-H., Nam M. Indole-3-carbinol inhibits the proliferation of colorectal carcinoma LoVo cells through activation of the apoptotic signaling pathway. *Hum. Exp. Toxicol.* 2021;40:2099–2112.
35. Kunimasa K., Kobayashi T., Kaji K., Ohta T. Antiangiogenic effects of indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane are associated with their differential regulation of ERK1/2 and Akt in tube-forming HUVEC. *J. Nutr.* 2010;140:1–6.
36. Hajra S., Patra A.R., Basu A., Saha P., Bhattacharya S. Indole-3-Carbinol (I3C) enhances the sensitivity of murine breast adenocarcinoma cells to doxorubicin (DOX) through inhibition of NF-kappabeta, blocking angiogenesis and regulation of mitochondrial apoptotic pathway. *Chem. Biol. Interact.* 2018;290:19–36.
37. Hung W.-C., Chang H.-C. Indole-3-carbinol inhibits Sp1-induced matrix metalloproteinase-2 expression to attenuate migration and invasion of breast cancer cells. *J. Agric. Food Chem.* 2009;57:76–82.