



Иванишкина-Кудина О.Л.

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

Гиперпластические заболевания женской репродуктивной системы: новые направления терапии с применением препаратов – производных индола и его сочетаний

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 09.10.2024

Принята: 20.11.2024

Контакты: oxana.kudina@gmail.com

Резюме

Изучены литературные данные о проблеме гиперпластических заболеваний у женщин репродуктивного возраста и современные подходы к негормональному лечению и профилактике рецидивов, терапевтические вопросы применения препаратов на основе индолов в практике врачей – акушеров-гинекологов.

Ключевые слова: гиперплазия, гиперпролиферативные заболевания, эндометриоз, миома матки, индол-3-карбинол, альфа-галактозидаза

Ivaniskina-Kudina O.

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

Hyperplastic Diseases of the Female Reproductive System: New Directions of Therapy Using Drugs of Indole Derivatives and its Combination

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 09.10.2024

Accepted: 20.11.2024

Contacts: oxana.kudina@gmail.com

Abstract

The literature data on the problem of hyperplastic diseases 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 have been studied.

Keywords: hyperplasia, hyperproliferative diseases, endometriosis, uterine fibroids, indole-3-carbinol, alpha-galactosidase



До середины прошлого века лечение практически всех гиперпролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы рассматривалось специалистами исключительно с хирургической позиции. Все варианты гормональной и негормональной терапии оценивались как условно профилактические и/или противоречивые попытки отсрочить или отложить радикальные варианты вмешательств. Долгое время консервативная медикаментозная терапия воспринималась гинекологическим сообществом скептически и не оценивалась как полноценный метод лечения и подавления заболевания [8]. К сожалению, в настоящее время гиперпластические эстрогензависимые заболевания женской репродуктивной системы имеют тенденцию к росту во всем мире. Одновременно с этим радикально изменились возрастные рамки и возрастные риски развития этих заболеваний: если раньше принято было считать, что максимальная манифестация гиперпластических процессов приходится на средний и поздний репродуктивный возраст и возрастает в разы, то сегодня мы видим значительное увеличение количества этой патологии в молодом и раннем репродуктивном возрасте, и оно объективно сопровождается снижением репродуктивного потенциала. Для врачей – акушеров-гинекологов уже не являются шокирующими диагнозы миомы матки и эндометриоза у пациенток в 16–18-летнем возрасте.

Нередки случаи диагностики и гистологического подтверждения гиперплазии эндометрия у молодых женщин с нарушениями менструального цикла. Сместилась и заболеваемость наиболее часто встречающимися различными формами фиброзно-кистозной мастопатии: теперь до 45% случаев у женщин старше 40 лет и 45% у женщин моложе 30 лет. Проблемой медицинского ведения и терапии пациенток с наличием гиперпластических процессов нередко является общность механизмов патогенеза этих заболеваний, часто подразумевается 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. Зачастую это ставит врача перед сложным выбором методов медикаментозной терапии, накладывая определенные ограничения особенно на гормональную длительную терапию, необходимую пациенткам, не выполнившим еще свою репродуктивную функцию полностью и заинтересованным в органосохраняющей терапии и беременности [9].

Гиперплазия органов женской репродуктивной системы имеет достаточно сложную картину, связанную с разнообразием патогенетических механизмов их развития, а также с гормонозависимым механизмом развития заболевания, в основе которых в первую очередь лежит развитие относительной или абсолютной гиперэстрогении. Кроме того, определяется прямая связь с дисбалансом продукции факторов роста и цитокинов, что приводит к нарушению регуляции между факторами, стимулирующими пролиферацию и апоптоз в тканях (EGF, TNF, VEGF, IL-1 и др.), что вызывает их гиперплазию. 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. Не всегда в терапевтическом фокусе учитывается роль и последствия метилирования ДНК- и РНК-структур неопластических гиперпролиферативных клеток и их воздействие на окружающие ткани,

процессы развивающейся клеточной гипоксии, что играет особенно важную роль, если процесс затрагивает овариальную ткань в случае эндометриом яичника или при аденомиозе либо гиперплазии эндометрия, значимо снижая рецепторную чувствительность и овариальный резерв, приводя к репродуктивным нарушениям и потерям [10].

При этом стандартные подходы, основанные только на гормоноподавляющем базисе терапии, имеют значительные недостатки: в первую очередь это выраженный эффект рикошета по окончании терапии и возврат заболевания с еще большей степенью поражения тканей.

В связи с этим очевидной представляется необходимость разработки методов лечения, направленных на комплексную коррекцию всего спектра патогенетических механизмов гиперпластических процессов женской репродуктивной системы, которые могут применяться как эмпирически, так и в качестве сочетанной и адъювантной терапии для профилактики рецидивов [4]. Ожидается, что предполагает поиск новых стратегий комплексной терапии пациенток молодого репродуктивного возраста с эстрогензависимой гиперпластической патологией.

Среди исследований по этой тематике одним из перспективных направлений сегодня является подход с использованием лекарственных препаратов на основе индол-3-карбинола (I3C), обладающего антиэстрогенным и антипролиферативным действием, которое связано со способностью селективно индуцировать апоптоз, ингибировать факторы роста и цитокины, стимулирующие пролиферацию тканей, изменять метаболизм эстрогенов в направлении преобладания антиканцерогенного метаболита, связанный с модулированием цитохромной системы таким образом, что образующаяся изоформа цитохрома P450 гидроксилирует эстрогены с образованием 2-гидроксиэстронов (2-OHE1), который является антагонистом рецептора эстрогенов и блокирует его активацию самими эстрогенами. I3C достоверно влияет на соотношение 2-OHE1 и 16-альфа-гидроксиэстронов, являющееся индикатором пролиферации.

Циркулирующие в кровотоке эстрогены неизбежно проходят через печень, где подвергаются метаболизму при участии цитохрома P450. В метаболизм эстрогенов вовлечены преимущественно три изоформы цитохрома P450: CYP1A2, CYP1B1, CYP3A4. Первая катализирует присоединение гидроксила в положение 2 углерода в молекуле эстрадиола (E1) и образует 2-гидроксипроизводное (2-OHE1), вторая изоформа – в положение 4 и 4-гидроксипроизводное (4-OHE1) и третья изоформа – в положение 16 с образованием 16-альфа-гидроксипроизводного (16-альфа-OHE1). Известно, что эстрон и эстрадиол представляют собой только 10–15% от всего количества эстрогеновых производных, а 85–90% – это метаболиты эстрогенов (преимущественно гидроксипроизводные). К тому же метаболиты эстрогенов обладают большей пролиферативной активностью, чем сам эстроген. 2-гидроксиэстрогены синтезируются при участии фермента CYP1A1 в печени и других тканях, в наибольшем количестве они содержатся в ткани молочной железы. Эти метаболиты обладают слабым эстрогенным действием (48% активности эстрадиола) и именно в связи с этим не оказывают пролиферативного воздействия на клетки. 16-гидроксиэстрогены – при участии цитохрома 3A4 образуется 16-альфа-OHE1. Митогенность этого метаболита



в 8 раз выше таковой эстрадиола, так как 16-альфа-ОНЕ1 может ковалентно и необратимо связываться с локусами эндоплазматической сети, наряду со связыванием с ядерными эстрогеновыми рецепторами, что обеспечивает стимуляцию на протяжении дней, а не часов, при этом эффект сохраняется до момента деградации связывающихся белков. 4-гидроксистерон (4-ОНЕ), являющийся другим метаболитом эстрогена, так же как и 16-альфа-ОНЕ1, обладает эстрогенной активностью (79% активности эстрадиола). Канцерогенное мутагенное действие 4-ОНЕ может объясняться влиянием его токсичных хиноловых метаболитов, индукцией образования свободных супероксидных радикалов и повреждением ДНК клеток. Таким образом, увеличение продукции этих метаболитов рассматривается как свидетельство качественных изменений в стероидогенезе и фактор развития некоторых злокачественных новообразований.

В одном из первых исследований Q. Meng и соавт. 2000 г. "Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor-alpha signaling in human tumor cells" было показано, что индол-3-карбинол, соединение, встречающееся в природе в овощах семейства крестоцветных (все виды капусты, брокколи, репа), проявляет мощную противоопухолевую активность за счет регуляции активности и метаболизма эстрогенов. Это исследование было разработано для определения влияния И3С на способность ингибировать ER-альфа. Используя репортерный ген, управляемый рецептором эстрогена, И3С значительно репрессировал активируемую 17 β -эстрадиолом (Е2) передачу сигналов ER-альфа дозозависимым образом. Индол-3-карбинол и ген 1 предрасположенности к раку молочной железы (BRCA1) синергически ингибировали транскрипционную активность ER-альфа. Более того, И3С подавлял экспрессию генов, чувствительных к эстрогенам, pS2 и катепсина-D и повышал экспрессию BRCA1. Ингибирующее действие И3С не способствовало его цитотоксическому действию, поскольку эта активность наблюдалась при концентрациях ниже токсических. Эти результаты также показали, что противоопухолевая активность И3С связана не только с его регуляцией активности и метаболизма эстрогенов, но также с его модуляцией транскрипционной активности ER, что дало важный толчок для изучения применения препарата в терапии гиперпластических эстрогензависимых заболеваний женской репродуктивной системы.

В экспериментальном исследовании J. Rudzitis-Auth и соавт. 2022 г. "Indole-3-Carbinol Inhibits the Growth of Endometriotic Lesions by Suppression of Microvascular Network Formation" было показано, что И3С ингибировал васкуляризацию и рост эндометриотических поражений, не оказывая антиангиогенных и антипролиферативных побочных эффектов на репродуктивные органы. Это было связано со значительно меньшим количеством пролиферирующих стромальных и эндотелиальных клеток и более низкой экспрессией проангиогенных сигнальных молекул рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2), фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и фосфорилированной внеклеточной сигналируемой киназы (pERK) в поражениях, обработанных И3С, по сравнению с контролем. Эти данные показывали, что И3С эффективно ингибирует образование эндометриотических поражений. Данное исследование предположило высокую перспективность использования данного метода лечения у женщин с эндометриозом и аденомиозом.

Сегодня многочисленными исследованиями подтверждено, что I3C проявляет антиоксидантные, противовоспалительные, антипролиферативные, антиангиогенные и проапоптотические свойства. Это делает его перспективным в лечении и профилактике всех гиперпластических пролиферативных процессов.

В публикации А.А. Сметник, В.П. Сметник и соавт. «Отечественный и международный опыт применения индол-3-карбинола в лечении заболеваний молочной железы и профилактики рака молочной железы» показано, что I3C влияет на множественные сигнальные пути и молекулы, контролирующие клеточное деление, апоптоз, ангиогенез, а также миграционную и инвазивную клеточную активность, регуляция которой нарушена в опухолевых клетках. В последние годы появилось большое количество данных, указывающих на то, что ряд эпигенетических изменений, таких как метилирование ДНК, модификации гистонов, экспрессия некодирующих микроРНК, играют значимую роль в канцерогенезе [12, 24].

Известно, что в популяциях населения, потребляющих большое количество овощей семейства крестоцветных, снижена частота некоторых онкологических заболеваний, а также понижены некоторые параметры оксидативного стресса. Есть основания считать, что по крайней мере отчасти эти эффекты обусловлены биологической активностью I3C. Недавний метаанализ 13 исследований («случай – контроль» и проспективных когортных) и 18 673 случаев позволил сделать вывод, что большое потребление овощей семейства крестоцветных было значимо связано с 15%-м снижением риска РМЖ [3].

Эффекты индол-3-карбинола:

- 1) стимулирует 2-гидроксипуть детоксикации эстрогенов;
- 2) модулирует рецепторы эстрогенов (антагонист альфа-рецепторов эстрогенов); стимулирует апоптоз раковых клеток;
- 3) ингибирует ангиогенез опухолей;
- 4) оказывает антиоксидантное воздействие.

Необходимо отметить, что для достижения эффекта и удержания результатов терапии пациенты вынуждены принимать индол-3-карбинол на протяжении нескольких месяцев, лет, а иногда и дольше [22, 23]. Учитывая тот факт, что I3C содержится в овощах семейства крестоцветных с высоким газообразующим потенциалом, одной из самых частых жалоб пациентов, проходящих терапию I3C, является диспепсический синдром (вздутие живота, повышенное газообразование, боль в животе), который является частой причиной уменьшения дозы I3C или его отмены. При выборе I3C следует обращать внимание на дозу ИКС на один прием, кратность приема и наличие дополнительных составляющих, которые улучшают переносимость I3C, комплаентность и, как следствие, эффективность терапии. Также обращает на себя внимание комбинация индола с ферментом компании «Ламира» – Эндора. В состав Эндоры входит индол-3-карбинол в оптимальной дозе (300 мг) и альфа-галактозидаза – фермент, который помогает расщеплять сложные углеводы, улучшает пищеварение, уменьшает дискомфорт в животе, предотвращает газообразование в кишечнике и, как следствие, улучшает переносимость, комплаентность и эффективность приема I3C [18–20].

Таким образом, препарат индол-3-карбинол в комбинации с ферментом альфа-галактозидазой (Эндора, компания «Ламира») из терапевтического звена лечения

пролиферативных заболеваний молочной железы прочно занял свою заслуженную нишу в гинекологии.

Значительным преимуществом терапии ИЗС в комбинации с ферментом альфа-галактозидазой (Эндора) являются:

- 1) возможность длительного назначения как в сочетании с гормональной терапией, так и отдельно;
- 2) отсутствие клинико-фармакологических ограничений по возрасту и у женщин, планирующих беременность;
- 3) возможность сочетания с антибактериальными и противовоспалительными препаратами;
- 4) возможность назначения как в до-, так и в послеоперационном периоде;
- 5) возможность назначения у женщин с экстрагенитальной патологией.

Лучше всего это было продемонстрировано в период пандемии COVID-19, когда многие стандартные варианты терапии были отложены, учитывались постковидные осложнения, особенно тромботические риски, при этом женщины нуждались в поддерживающем лечении с положительной динамикой и облегчением симптоматики.

В заключение можно сказать, что 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. При этом будучи естественными с высокой степенью доступности для всех социально-экономических слоев населения, они предоставляют гораздо более широкий доступ для профилактического приема в целом.

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. Letyagin V.P., Vysotskaya I.V., Kim E.A., et al. (2008) *Phytotherapy of diffuse fibrocystic disease*. Moscow: ABC Press.
2. Mustafin C.K., Kuznetsova S.V. *Dyshormonal diseases of the breast. Clinical guidelines*. M., 2009.
3. Vasilevsky A.V., Kozlovskaya N.A., Ilkevich A.G., et al. (2008) *Benign and malignant breast diseases*. M.: Med. inform. agency.
4. Tikhomirov A.L., Sonina T.A., Osetskaya E.A. Effectiveness of complex therapy using indole-3-carbinol in patients with hormone-dependent uterine diseases. *Obstetrics and gynecology*. 2021;6:138–144.
5. Chistyakov S.S., Selchuk V.Yu., Grebennikova O.P., et al. (2009) *Cancer and benign breast tumors*. M.: The Author's Academy.
6. Vysotskaya I.V. Modern possibilities of therapy of fibrocystic disease. *Tumors of the female reproductive system*. 2009;1–2:44–46.
7. Vozny E.K., Belonogov A.V., Satirov E.F., et al. (2005) *Breast cancer (modern approaches). Clinical mammology. A thematic collection*. 1st edition. Moscow: Firm Strom. Pp. 181–189.
8. Adamson G.D. The modern role of reproductive surgery. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2011;54:710–719.
9. Falcone T., Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet. Gynecol.* 2018;131:557–571.
10. Rafique S., Decherney A.H. Medical Management of Endometriosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2017;60:485–496.
11. Speirs V., Atkin S.L. Production of VEGF and expression of the VEGF receptors Flt-1 and KDR in primary cultures of epithelial and stromal cells derived from breast tumors. *Br J Cancer*. 1999;80(5–6):898–903.
12. Kiselev I.V., Lyashenko A.A. (2008) *Indinol is a regulator of proliferative processes in the organs of the reproductive system*. Moscow: Miraxfarma.
13. Giudice L.C. Clinical practice. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2010;362:2389–2398.

14. Adamson G.D. The modern role of reproductive surgery. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2011;54:710–719.
15. Armour M., Lawson K., Wood A., et al. The cost of illness and economic burden of endometriosis and chronic pelvic pain in Australia: A national online survey. *PLoS ONE*. 2019;14:e0223316.
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. Becker C.M., Gattrell W.T., Gude K., et al. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: A systematic review. *Fertil. Steril.* 2017;108:125–136.
19. Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1244–1256.
20. Siracusa R., D'Amico R., Impellizzeri D., et al. Autophagy and Mitophagy Promotion in a Rat Model of Endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:5074.
21. Fusco R., D'Amico R., Cordaro M., et al. Absence of formyl peptide receptor 1 causes endometriotic lesion regression in a mouse model of surgically-induced endometriosis. *Oncotarget*. 2018;9:31355–31366.
22. Ono Y., Yoshino O., Hiraoka T., et al. CD206+ macrophage is an accelerator of endometriotic-like lesion via promoting angiogenesis in the endometriosis mouse model. *Sci. Rep.* 2021;11:853.
23. Chung M.S., Han S.J. Endometriosis-Associated Angiogenesis and Anti-angiogenic Therapy for Endometriosis. *Front. Glob. Womens Health.* 2022;3:856316.
24. Della Corte L., Noventa M., Ciebiera M., et al. Phytotherapy in endometriosis: An up-to-date review. *J. Complement. Integr. Med.* 2020;17:20190084.
25. Laschke M.W., Schwender C., Scheuer C., et al. 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.
26. Xu H., Lui W.T., Chu C.Y., et al. Anti-angiogenic effects of green tea catechin on an experimental endometriosis mouse model. *Hum. Reprod.* 2009;24:608–618.
27. Laschke M.W., van Oijen A.E.V., Körbel C., et al. In vitro and in vivo evaluation of the anti-angiogenic actions of 4-hydroxybenzyl alcohol. *Br. J. Pharmacol.* 2011;163:835–844.
28. Wang D., Liu Y., Han J., et al. Puerarin suppresses invasion and vascularization of endometriosis tissue stimulated by 17beta-estradiol. *PLoS ONE*. 2011;6:e25011.
29. Xu H., Becker C.M., Lui W.T., et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate inhibits angiogenesis and suppresses vascular endothelial growth factor C/vascular endothelial growth factor receptor 2 expression and signaling in experimental endometriosis in vivo. *Fertil. Steril.* 2011;96:1021–1028.
30. Zhang Y., Cao H., Hu Y.Y., et al. Inhibitory effect of curcumin on angiogenesis in ectopic endometrium of rats with experimental endometriosis. *Int. J. Mol. Med.* 2011;27:87–94.
31. Zhang Y., Cao H., Hu Y.Y., et al. Xanthohumol inhibits growth and vascularization of developing endometriotic lesions. *Hum. Reprod.* 2012;27:1735–1744.
32. 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.
33. Anderton M.J., Manson M.M., Verschöyle R.D., et al. 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.
34. 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.
35. Kunimasa K., Kobayashi T., Sugiyama S., et al. Indole-3-carbinol suppresses tumor-induced angiogenesis by inhibiting tube formation and inducing apoptosis. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2008;72:2243–2246.
36. Yuan F., Chen D.Z., Liu K., et al. Anti-estrogenic activities of indole-3-carbinol in cervical cells: Implication for prevention of cervical cancer. *Anticancer Res.* 1999;19:1673–1680.
37. Meng Q., Yuan F., Goldberg I.D., et al. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor-alpha signaling in human tumor cells. *J. Nutr.* 2000;130:2927–2931.
38. Rudzitis-Auth J., Christoffel A., Menger M.D., et al. Targeting sphingosine kinase-1 with the low MW inhibitor SKI-5C suppresses the development of endometriotic lesions in mice. *Br. J. Pharmacol.* 2021;178:4104–4118.
39. Laschke M.W., Körbel C., Rudzitis-Auth J., et al. High-resolution ultrasound imaging: A novel technique for the noninvasive in vivo analysis of endometriotic lesion and cyst formation in small animal models. *Am. J. Pathol.* 2010;176:585–593.
40. Rudzitis-Auth J., Nenicu A., Nickels R.M., et al. Estrogen Stimulates Homing of Endothelial Progenitor Cells to Endometriotic Lesions. *Am. J. Pathol.* 2016;186:2129–2142.
41. Becker C.M., Rohwer N., Funakoshi T., et al. 2-methoxyestradiol inhibits hypoxia-inducible factor-1(alpha) and suppresses growth of lesions in a mouse model of endometriosis. *Am. J. Pathol.* 2008;172:534–544.
42. Wu G., Luo J., Rana J.S., et al. Involvement of COX-2 in VEGF-induced angiogenesis via P38 and JNK pathways in vascular endothelial cells. *Cardiovasc. Res.* 2006;69:512–519.
43. Nagasawa-Masuda A., Terai K. ERK activation in endothelial cells is a novel marker during neovasclogenesis. *Genes Cells.* 2016;21:1164–1175.
44. Chantalat E., Valera M.-C., Vaysse C., et al. Estrogen Receptors and Endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:2815.
45. Auburn K.J., Fan S., Rosen E.M., et al. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen. *J. Nutr.* 2003;133:2470S–2475S.
46. Groothuis P., Nap A., Winterhager E., et al. Vascular development in endometriosis. *Angiogenesis.* 2005;8:147–156.
47. Kapoor R., Stratopoulou C.A., Dolmans M.-M. Pathogenesis of Endometriosis: New Insights into Prospective Therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:1700.
48. Lu H.-F., Tung W.-L., Yang J.-S., et al. In vitro suppression of growth of murine WEHI-3 leukemia cells and in vivo promotion of phagocytosis in a leukemia mice model by indole-3-carbinol. *J. Agric. Food Chem.* 2012;60:7634–7643.
49. Reagan-Shaw S., Nihal M., Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J.* 2008;22:659–661.
50. Reed G.A., Peterson K.S., Smith H.J., et al. A phase I study of indole-3-carbinol in women: Tolerability and effects. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2005;14:1953–1960.
51. Souli E., Machluf M., Morgenstern A., et al. Indole-3-carbinol (I3C) exhibits inhibitory and preventive effects on prostate tumors in mice. *Food Chem. Toxicol.* 2008;46:863–870.
52. Wang Y.-Q., Chen C., Chen Z., et al. Indole-3-carbinol inhibits cell proliferation and induces apoptosis in Hep-2 laryngeal cancer cells. *Oncol. Rep.* 2013;30:227–233.
53. 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.



54. Lee J., Lim H., Lee C., et al. 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.
55. Laschke M.W., Menger M.D. Basic mechanisms of vascularization in endometriosis and their clinical implications. *Hum. Reprod. Update.* 2018;24:207–224.
56. Kunimasa K., Kobayashi T., Kaji K., et al. 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.
57. Wang M.-L., Shih C.-K., Chang H.-P., et al. Antiangiogenic activity of indole-3-carbinol in endothelial cells stimulated with activated macrophages. *Food Chem.* 2012;134:811–820.
58. Hajra S., Patra A.R., Basu A., et al. 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.
59. Madanes D., Bilotas M.A., Bastón J.L., et al. PI3K/AKT pathway is altered in the endometriosis patient's endometrium and presents differences according to severity stage. *Gynecol. Endocrinol.* 2020;36:436–440.
60. Hennessy B.T., Smith D.L., Ram P.T., et al. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005;4:988–1004.
61. 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.
62. Franke T.F., Kaplan D.R., Cantley L.C. PI3K: Downstream AKTion blocks apoptosis. *Cell.* 1997;88:435–437.
63. Ahmad A., Biersack B., Li Y., et al. Targeted regulation of PI3K/Akt/mTOR/NF-kappaB signaling by indole compounds and their derivatives: Mechanistic details and biological implications for cancer therapy. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2013;13:1002–1013.