

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ
ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ГИНЕКОЛОГИИ

Громыко Н.Л.

Гомельский государственный медицинский университет

ассистент кафедры акушерства и гинекологии, к.м.н.

контактная информация: natatali@yandex.ru

Аннотация. Актуальность изучения сочетанной доброкачественной патологии матки и молочных желез обусловлена общими этиологией, патогенезом, клиникой и факторами риска развития заболеваний. Высокая вероятность рецидивирования гиперпластических процессов после отмены стандартной гормонотерапии диктует необходимость в изучении новых средств - природных фитохимических веществ, обладающих опухолеспецифической эпигенетической активностью. EGCG и I3C вовлечены во все процессы, которыми характеризуется гиперпластический рост тканей, и могут быть использованы в качестве дополнительной терапии, а также для профилактики возникновения патологии в репродуктивных органах. В статье представлены последние данные по использованию EGCG и I3C в схемах комплексного лечения заболеваний, в основе которых лежит гиперпластический синдром.

Ключевые слова: гиперпластический синдром, эпигенетические модификации, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), индол-3-карбинол (I3C).

ADDITIONAL OPPORTUNITIES IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF
HYPERPLASTIC SYNDROME IN GYNECOLOGY

Gromyko N. L.

Gomel state medical University

Abstract. The relevance of the study of combined benign pathology of the uterus and mammary glands is due to the general etiology, pathogenesis, clinic and risk factors for diseases. The high probability of recurrence of hyperplastic processes after the standard hormone therapy dictates the need for the study of new means - natural phytochemical substances with tumor-specific epigenetic activity. EGCG and I3C are involved in all processes that are characterized by hyperplastic tissue growth, and can be used as additional therapy, as well as to prevent the occurrence of pathology in the reproductive organs. The article presents the latest data on the use of EGCG and I3C in the schemes of complex treatment of diseases based on hyperplastic syndrome.

Keyword: hyperplastic syndrome, epigenetic modifications, epigallocatechin-3-gallate (EGCG), indole-3-carbinol (I3C).

Гиперпластический синдром в гинекологии - комплекс морфологических изменений в тканях-мишенях, характеризующийся избыточной, контролируемой пролиферацией клеток неопухолевой природы в виде гиперплазии, метаплазии и регенерации, без клеточной атипии, с сохранением нормальной гистоструктуры тканей [1].

К заболеваниям, которые включает понятие «гиперпластический синдром» в гинекологии, относят: миому матки, гиперпластические процессы в эндометрии, эндометриоз, дисгормональные заболевания молочных желез.

Высокая распространенность сочетанных пролиферативных заболеваний матки и молочных желез обусловлена общностью этиологии, патогенеза, схожими факторами риска. Миома матки и аденомиоз сочетаются в 80-85% случаев [2]. Гиперплазия эндометрия сочетается с миомой матки и аденомиозом в 38-70 % случаев [3]. Для женщин с сочетанной пролиферативной патологией описаны общие свойства: поздний репродуктивный или пременопаузальный возраст; генетические нарушения; внутриматочные хирургические вмешательства; повышенный или ациклический уровень фолликулостимулирующего гормона и/или пролактина; изменения в рецепторной активности тканей-мишеней, преобладание β -рецепторов эстрогена и В- типа рецепторов прогестерона в эндометрии и миометрии; неблагоприятное воздействие внешних факторов среды (курение, стресс, депрессия) [4].

Миома матки является часто встречающейся гинекологической патологией. В позднем репродуктивном возрасте 70-80% женщин имеют миому матки, 35-40% женщин имеют клиническую симптоматику, снижающую качество жизни [5,6]. Несмотря на широкое распространение миомы матки в общей популяции женщин, тонкости этиопатогенеза на данный момент до конца не изучены. Согласно современным данным, рост миомы матки происходит в результате появления клона опухолевых клеток на фоне сложных взаимодействий половых гормонов и их рецепторов в опухолевой ткани, в окружающем миометрии, ангиогенных факторов роста и цитокинов. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что эстрогены и прогестерон являются основными митогенными факторами [7]. Модулирующее действие половых гормонов на рост миоматозных узлов реализуется при участии ростовых факторов: инсулиноподобного фактора роста, эпидермального фактора роста и трансформирующего фактора роста β . Также в развитии миомы матки важная роль принадлежит нарушениям апоптоза клеток и генетическим мутациям (гены IRS1, COL4A1, COL4A2 и др.) [6,8].

В основе патогенеза эндометриоза лежит избыточная пролиферация клеток эндометрия на фоне системной иммуносупрессии, сопровождаемая усилением

ангиогенеза и локальной воспалительной реакцией. Патогенетические звенья эндометриоза включают: активацию провоспалительных процессов на фоне иммунного дисбаланса; изменение экспрессии и соотношения гормональных рецепторов; локальную гиперэстрогению и дисбаланс ферментных систем; резистентность к прогестерону; снижение апоптоза; неоангиогенез и нейрогенез, что объясняет выживание эндометриоидных клеток, инфильтративный рост, инвазию в окружающие ткани с последующей их деструкцией и распространение поражений. Для эндометриоза характерно снижение антиоксидантных реакций в условиях оксидативного стресса и хроническая воспалительная реакция [4,9].

Также доброкачественная избыточная пролиферация клеток, обусловленная обратимыми нарушениями регуляции клеточного цикла, характерна для гиперплазии эндометрия, в результате чего повышается соотношение железы/stroma по сравнению с нормальной тканью [3].

Для дисгормональных заболеваний молочных желез характерно повышение клеточной пролиферацией, снижение апоптотической активности и воспалительный процесс вследствие нарушения ритма секреции гонадотропных гормонов, гормонального дисбаланса. Эстрогены вызывают пролиферацию протокового альвеолярного эпителия и стромы, что приводит к obturации протоков и формированию кист. Прогестерон противодействует этим процессам, обеспечивает дифференцировку эпителия и прекращение митотической активности [10].

Таким образом, общими молекулярными механизмами внутриклеточных пролиферативных процессов при гиперпластическом синдроме являются: выраженный пролиферативный потенциал; увеличение ароматазной активности; устойчивость к апоптозу; системная иммуносупрессия; усиленный ангиогенез; локальная воспалительная реакция.

Существует множество исследований с применением гормональных препаратов различных групп для терапии гиперпластических процессов в гинекологии, в основе применения которых лежит гормональная модуляция патологических процессов (агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, гестагены, селективные модуляторы рецепторов прогестерона). Результаты этих исследований в большинстве своем демонстрируют положительный лечебный эффект. Но также свидетельствуют и о высокой частоте рецидивов заболеваний после прекращения лечения [11,12].

Суть гормональной терапии состоит в создании у пациенток «полноценной второй фазы» менструального цикла, в замещении естественного менструального цикла искусственным или в развитии у пациенток состояния «псевдобеременности» (эстроген-

гестагены; гестагены), или «псевдоменопаузы» (антигонадотропины), или «медикаментозной гипофизэктомии» (агонисты гонадотропин-релизинг-гормона). При этом следует отметить, что ни один препарат не устраняет морфологического субстрата ни одной из форм пролиферативных процессов в матке [5,11,13].

Положительный эффект гормонотерапии в отношении гиперпластических процессов в репродуктивной системе, а также отмеченная возможность их рецидива после прекращения лечения, свидетельствуют о том, что пролиферативный потенциал клетки не закреплен в ее геноме, а является продуктом эпигеномных «функциональных» сдвигов, не связанных с активацией онкогенов. По данным академика Ашрафяна Л.А. и профессора Киселева В.И., современная гормонотерапия позволяет блокировать течение хронического процесса, но при отмене препарата почти 65% женщин возвращаются к исходному состоянию. Добиться клинических изменений и успеха в лечении без воздействия на эпигенетическую программу практически невозможно [1,10,14,15].

В настоящее время доказано, что спектр генной экспрессии меняется на протяжении жизни человека под воздействием эпигенетических факторов. Факторы, «выключающие» и «включающие» гены (эпигенетические модификации), могут иметь различную природу: воспаление, стресс, неблагоприятная экологическая обстановка (в том числе воздействие некоторых канцерогенов), нарушения питания. Эти факторы способны изменять ферментативные системы ДНК клетки. Основными эпигенетическими механизмами являются: ДНК-метилирование, модификация белков гистонов, замалчивание микро-РНК. В результате эпигенетических изменений наблюдаются изменения в клетках: ингибирование ферментов детоксикации; ингибирование генов-супрессоров опухолей; изменения в работе сигнальных рецепторов и транскрипционных факторов, апоптоз генов, ответственных за репарацию ДНК [8,14,15].

В различных эпигенетических лабораториях мира активно продолжают работы по изучению функционирования генов при различных заболеваниях. Доказано, что аномалии метилирования ДНК играют значительную роль в возникновении и развитии миомы матки, доброкачественных заболеваний молочных желез, рака молочной железы [8,16]. Также в развитии аденомиоза в качестве ключевого этиологического фактора рассматриваются эпигенетические модификации генов, которые приводят к нарушению уровня половых стероидов и экспрессии их рецепторов на локальном уровне. Эпигенетические модификации коррелируют с выраженностью симптомов заболевания, с резистентностью к гормонотерапии и прогрессией заболевания [17,18,19,20].

Отсутствие полного клинического эффекта от гормонотерапии, высокая вероятность рецидивирования пролиферативных процессов в репродуктивных органах, а

также отсутствие средств профилактики диктует необходимость в разработке и изучении новых средств для лечения гиперпластического синдрома в гинекологии.

В связи с этим, значительный интерес представляют результаты исследования применения природных фитохимических веществ, обладающих опухолеспецифической эпигенетической активностью. Доказано, что растительные фитохимические вещества способны влиять на эпигенетические изменения путем модуляции активности или экспрессии ДНК-метилтрансфераз, гистоновых модифицирующих ферментов и микроРНК [20,21,22,23].

Среди фитохимических препаратов наиболее широко обсуждаются в литературе полифенолы – химические водорастворимые соединения растительного происхождения, характеризующиеся наличием нескольких фенольных групп. Всего насчитывают более 500 видов полифенолов. На данный момент широко изучена активность полифенолов при таких заболеваниях, как рак [24,25], диабет [26], воспаление [27], ожирение [2], нейродегенеративные расстройства [28], бактериальные и вирусные инфекции [29], сердечно-сосудистые заболевания [30].

Одним из интересных и перспективных полифенолов на сегодняшний день является **эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG)**. В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях показано, что EGCG обладает сильным антиоксидантным действием и выраженным антипролиферативным эффектом, тормозит неоангиогенез. Эпигенетическое действие EGCG основано на его способности восстанавливать активность генов-супрессоров опухолевого роста посредством специфического ингибирования ДНК-метилтрансферазы при взаимодействии с участком активного центра данного фермента. Антипролиферативное действие EGCG осуществляется путем блокировки цитокинов ИЛ-8, TNF- α , вовлеченных в процесс воспаления и пролиферации. Исследования EGCG свидетельствуют о его активности в отношении инвазивных свойств матриксных металлопротеиназ, что способствует снижению скорости клеточной инвазии, и может быть использовано при лечении не только опухолевых заболеваний, но и состояний, сопровождаемых избыточной клеточной пролиферацией [9,20].

Выраженная антиоксидантная активность EGCG доказана в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, проявляется в здоровых и опухолевых клетках за счет увеличения активности антиоксидантных ферментов и снижения выработки гидроксильных радикалов [31].

Согласно базе данных содержания полифенолов в продуктах питания (Phenol-Explorer-Database on phenolic contents in food) EGCG содержится: в зеленом чае – 27,16

мг/100мл; в черном чае – 9,12 мг/100мл; в авокадо – 0,15 мг/100г; в киви – 0,08 мг/10г; в фундуке – 1,10мг/100г.

Среди нетоксических веществ с эпигенетической активностью также широко изучен *in vivo* и *in vitro* **индол-3-карбинол (I3C)**.

Индол-3-карбинол - фитохимический препарат, присутствующий в крестоцветных овощах (брокколи, цветная капуста, горчица, редиска). I3C, являясь метаболитическим предшественником 3,3-дииндолилметана (DIM), оказывает деметилирующую активность, а также ингибирующую активность в отношении гистон-деацетилаз, тем самым оказывая высокую избирательную противоопухолевую активность в отношении многих типов клеток. I3C снижает активность клеточной пролиферации за счет конкурентного связывания с эстрогеновыми рецепторами на органах-мишенях и снижения активности эстрогеновых рецепторов в гормончувствительных тканях. DIM подавляет синтез эндотелиального фактора роста и фактора некроза опухоли, индуцирует апоптоз. Индол-3-карбинол также блокирует цитокиновые сигнальные механизмы, стимулирующие пролиферацию в тканях, посредством подавления сигнальных каскадов от соответствующих рецепторов. Основное свойство I3C, придающее ему антипролиферативный эффект, состоит в его способности восстанавливать нормальный баланс гидроксипроизводных эстрогена (слабого эстрогенового агониста 2-гидроксиэстрогена (2-OHE1) и агрессивного метаболита — 16а-гидроксиэстрогена (16а-OHE1)). 16а-OHE1 способен значительно пролонгировать эстроген-зависимый пролиферативный сигнал, а также вызывать опосредованные эстрогенами генотоксические повреждения наследственного аппарата. В ходе ряда рандомизированных клинических исследований на широкой выборке пациентов было показано, что после трехмесячного курса регулярного приема I3C в ежедневной дозе 300-400 мг у 85% женщин из основной опытной группы статистически достоверно улучшалось соотношение гидроксиметаболитов эстрогена 2-OHE1/16а-OHE1, причем данный эффект сохранялся на протяжении нескольких месяцев после отмены препарата. При этом долговременный прием I3C не вызывал каких-либо отрицательных побочных эффектов [32,33,34].

Таким образом, EGCG и I3C вовлечены во все процессы, которыми характеризуется гиперпластический рост тканей, и могут быть использованы в качестве дополнительной терапии, а также для профилактики возникновения патологии в репродуктивных органах.

Возможность и обоснованность применения препаратов, содержащих EGCG и I3C, при гиперпластическом синдроме в гинекологии доказана в научных публикациях последних лет.

В литературе опубликован ряд работ, посвященных исследованию влияния применения EGCG при миоме матки. Результаты свидетельствуют о том, что назначение EGCG в дозе 800 мг в сутки в течение 4 месяцев подавляет пролиферацию и активирует апоптоз в клетках миомы, тем самым уменьшая размер опухоли и клиническую симптоматику заболевания. При этом авторами отмечена хорошая переносимость препарата. В клетках миомы матки EGCG ингибирует пролиферацию, опосредованную ростовыми факторами, подавляет воспаление, индуцирует апоптоз через систему Вах-Bcl, ингибирует ангиогенез путем снижения экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста, обладает антиоксидантным действием [7, 13,35].

По данным Matsuzaki S. с соавт. (2014) EGCG может использоваться для лечения и профилактики эндометриоза за счет своего выраженного антифибротического, антипролиферативного действия, что проявляется в уменьшении инвазии и миграции эндометриальных клеток [36]. В работе Chen Y. с соавт. (2013) показано, что EGCG уменьшает инфильтрацию миометрия, снижает сократительную активность матки, снимает болевой синдром при эндометриозе. Действие EGCG и I3C основано на снижении эстроген-стимулированной активации, пролиферации и экспрессии VEGF клеток эндометрия [37,38].

Результаты ряда исследований указывают на благоприятное влияние EGCG при метаболическом синдроме, который часто является сопутствующей патологией у женщин с гиперпластическими процессами в репродуктивных органах. Прием EGCG в дозе 379 мг в сутки на протяжении 12 недель значительно снижает уровень глюкозы в крови, содержание общего холестерина и концентрацию липопротеидов низкой плотности, индекс массы тела и артериальное давление [27,26,39,40].

Результаты, опубликованные Martín-Ruiz A (2018) свидетельствуют о том, что прием I3C уменьшает пролиферацию и усиливает апоптоз опухолевых клеток в экспериментальной модели воспалительного рака молочной железы. Применение I3C и EGCG при доброкачественных дисгормональных заболеваниях молочных желез обладает доказанным профилактическим эффектом в отношении возникновения рака молочной железы [16,31,33].

Также давно известен факт противовирусного и иммуномодулирующего действия I3C в отношении вируса папилломы человека, что обосновывает его применение при поражениях шейки матки с доказанной эффективностью [41].

При совместном применении EGCG потенцирует действие ИЗС, что обусловлено комплексным воздействием данных веществ на максимальное количество звеньев патогенеза гиперпластических и опухолевых процессов в репродуктивной системе: воспаление, пролиферация, ангиогенез, апоптоз, метилирование генов-супрессоров опухолевого роста.

Без сомнения, гормонотерапия остается основным методом лечения гиперпластических процессов в гинекологии, однако большая доказательная база показывает, что включение EGCG и ИЗС в схемы комплексного лечения заболеваний, в основе которых лежит гиперпластический синдром, позволяет существенно снизить риск рецидивов и тем самым повысить эффективность лечения.

В 2018 году на фармацевтическом рынке Республики Беларусь появился новый препарат «Миомин» (производство «Complete-Pharma Europe», Финляндия), в состав которого входит индол-3-карбинол 100 мг и эпигаллокатехин-3-галлат 150 мг. Уникальное сочетание действующих веществ с хорошей переносимостью и высоким уровнем безопасности заслуживает особого внимания врачей акушеров-гинекологов.

Данный препарат следует назначать женщинам в комплексном терапевтическом лечении аденомиоза, миомы матки и гиперплазии эндометрия без атипии, при доброкачественных заболеваниях молочных желез, а также для профилактики рецидивов указанных заболеваний после хирургического лечения.

Литература:

1. Vishnevski A.S. (2013) Giperplasticheski sindrom v ginecologii [Hyperplastic syndrome in gynecology]. Saint-Petersburg:InformMed (in Russian).
2. Kumbak B, Oral E, Bukulmes O. (2012). Female obesity and assisted reproductive technologies. *Semin Reprod Med.*, vol 30, no6, pp.507-516.
3. Hannemann MM, Alexander HM, Cope NJ. (2010) Endometrial hyperplasia: clinicians review. *Obstet Gynecol Reprod Med* , vol 20, no 4, pp 116-120.
4. Adamyan L.V., Sonova M.M., Tionova U.S. (2011) Medicinskie i socialnie aspecty genitalnogo endometriosa [Medical and social aspects of endometriosis]. *Problemi reproductii*, №6, pp. 78-81.
5. Geum S. (2018) Current medical treatment of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Sci* , vol. 61, no 2, pp. 192-201.
6. Md.Soriful. (2013) Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. *J Clin Endocrinol Metab*, vol 98, no 3, pp. 921-934.

7. Islam MS. (2017) Molecular targets of dietary phytochemicals for possible prevention and therapy of uterine fibroids: Focus on fibrosis. *Crit Rev Food Sci Nutr.*, vol. 57, n17, pp 3383-3600.
8. Evseeva F., Kiselev V., Salimova L. (2016) Epigenetika i epigeneticheskie abberacii pri miome matki [Epigenetics and epigenetic aberrations in uterine myoma]. *Vestnik RUDN: Seria Medicina*, no 2, pp.160-170.
9. Alexis D. Green, Stephani A.Lang. (2016) Endometriosis: Where are we and Where are we go? *Reproduction*, vol.152, no3: doi: 1530/REP-16-0052.
10. Ashrafyan L.A., Kiselev V.I. (2007) Opuholi reproductivnih organov (etiologiya i patogenes) [Tumors of reproductive organs (etiology and pathogenesis)]. Moscow: Dimitrade graphic group.(in Russian).
11. Adamyan L.V., Andreeva E.N. (2011) Rol sovremennoi gormonmoduliruyushei terapii v kompleksnom lechenii genitalnogo enometriosa [The role of modern hormone-modulating therapy in the complex treatment of genital endometriosis]. *Problemi reproductii*. – 2011. – № 6. – С. 66–77.
12. Bulun SE, Cheng YH, Yin P. (2013) Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolism estradiol. *Mol. Cell Endocrinol*, Vol 248, p.94-103.
13. Md.Soriful. (2014) Use of dietary phytochemicals to target inflammation, fibrosis, proliferation, and angiogenesis in uterine tissues: Promising options for prevention and treatment of uterine fibroids? *Mol Nutr Food Res.*, vol. 58, no 8, pp. 1667–1684.
14. Kiselev V., Ashrafyan L., Bezhenar V., Cipurdeeva A. (2014) Chimioprofilaktika kak sposob kontrolya epigenetichesih izmenenii [Chemoprophylaxis as a way to control epigenetic changes]. *Zhurnal akusherstva I zhenskih boleznei*, no4, pp.74-78.
15. Nakajima, V.M., Moala, T., Caria, C, Moura, C.S., Amaya-Farfan, J., Gambero, A., Macedo, G.A., Neha B, Neelam P, Nirmal K, Pradyumna K. (2016) Epigenetics: a key paradigm in reproductive health. *Clin Exp Reprod Med*, vol 43, no 2, pp.59-81.
16. Sarmistha Mitra. (2018) Natural Products for the Management and Prevention of Breast Cancer. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2018, 2018:8324696. doi: 10.1155/2018/8324696
17. Dyson MT. (2014) Genome-wide DNA methylation analysis predicts an epigenetic switch for GATA factor expression in endometriosis. *PLoS Genet.*, vol 6, no10.
18. Bashti O, Noruzinia M, Garshasbi M, Abtahi M. (2018) miR-31 and miR-145 as Potential Non-Invasive Regulatory Biomarkers in Patients with Endometriosis. *Cell J.*, vol.20, no 1,pp.84-89.

19. Hsiao KY, Wu MH, Tsai SJ. (2017) Epigenetic regulation of the pathological process in endometriosis. *Reprod Med Biol.*, vol 16, no 4, pp.314-319.
20. Vijay S. Thakur. (2014) Plant Phytochemicals as Epigenetic Modulators: Role in Cancer Chemoprevention. *The AAPS Journal*, vol. 16, no. 1, pp.151-163.
21. Sabry M, Al-Hendy A. (2012) Innovative oral treatments of uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol Int.* 2012: 943635. doi: 10.1155/2012/943635.
22. Swapna Upadhyay, Madhulika Dixit. (2015) Role of Polyphenols and Other Phytochemicals on Molecular Signaling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015:504253. doi: 10.1155/2015/504253.
23. Edward A. Ratovitski. (2017) Anticancer Natural Compounds as Epigenetic Modulators of Gene Expression. *Curr Genomics*, vol. 18, no 2, pp 175–205.
24. Bae, J., Kumazoe, M., Yamashita, S., Tachibana, H. (2017) Hydrogen sulphide donors selectively potentiate a green tea polyphenol EGCG-induced apoptosis of multiple myeloma cells. *Sci. Rep.*, vol. 7.
25. Sethi S. (2013) Regulating miRNA by natural agents as a new strategy for cancer treatment *Curr. Drug. Targets.*, vol. 14,no 10, pp. 1167–1174.
26. Gothai, S., Ganesan, P., Park, S.Y., Fakurazi, S., Choi, D.K., Arulselvan, P. (2016) Natural phyto-bioactive compounds for the treatment of type 2 diabetes: Inflammation as a target. *Nutrients*, vol 8, pp.461.
27. Macedo, J.A. (2017) Biotransformed citrus extract as a source of anti-inflammatory polyphenols: Effects in macrophages and adipocytes. *Food Res. Int.*, vol. 97, pp. 37–44.
28. Molino, S., Dossena, M., Buonocore, D., Ferrari, F., Venturini, L., Ricevuti, G., Verri, M. (2016) Polyphenols in dementia: From molecular basis to clinical trials. *Life Sci.*, vol. 161, p.69–77.
29. Vazquez-Calvo, A., de Oya, N.J., Martin-Acebes, M.A., Garcia-Moruno, E., Saiz, J.C. (2017) Antiviral properties of the natural polyphenols delphinidin and epigallocatechin gallate against the flaviviruses west Nile virus, Zika virus, and dengue virus. *Front. Microbiol.*, vol. 8, p.1314.
30. Laidlaw M, Cockerline CA, Sepkovic DW. (2010) Effects of a breast-health herbal formula supplement on estrogen metabolism in pre- and post-menopausal women not taking hormonal contraceptives or supplements: a randomized controlled trial *Breast Cancer*, vol.4, pp.85-95, doi: 10.4137/BCBCR.S6505.
31. María Losada-Echeberriá. (2017) Polyphenols as Promising Drugs against Main Breast Cancer Signatures. *Antioxidants*, Vol. 6, 88; doi:10.3390/antiox6040088.

32. Licznarska B, Baer-Dubowska W.(2016) Indole-3-Carbinol and Its Role in Chronic Diseases. *Adv Exp Med Biol.*, vol.928, pp.131-154.
33. Martín-Ruiz A, Peña L, González-Gil A, Díez-Córdova LT, Cáceres S, Illera JC. (2018) Effects of indole-3-carbinol on steroid hormone profile and tumor progression in a mice model of canine inflammatory mammary cancer. *BMC Cancer.*, vol. 18(1):626. doi: 10.1186/s12885-018-4518-z.
34. Ampofo E, Schmitt BM, Menger MM, Laschke MW. (2018) Targeting the microcirculation by indole-3-carbinol: Effects on angiogenesis, thrombosis and inflammation. *Mini Rev Med Chem*, Mar 12. doi: 10.2174/1389557518666180313100144.
35. Roshdy E. (2013) Treatment of symptomatic uterine fibroids with green tea extract: a pilot randomized controlled clinical study. *Int J Womens Health*, vol. 5., pp. 477-486.
36. Matsuzaki S, Darcha C. (2014) Antifibrotic properties of epigallocatechin-3-gallate in endometriosis. *Hum Reprod*, vol 29, no 8, pp. 1677-1687.
37. Chen Y, Zhu B, Zhang H, Liu X, Guo SW. (2013) Epigallocatechin-3-gallate reduces myometrial infiltration, uterine hyperactivity, and stress levels and alleviates generalized hyperalgesia in mice induced with adenomyosis. *Reprod Sci.*, vol 20, pp.1478-1491.
38. Sai Kong, Yue-Hui Zhang, Chen-Fang Liu, Ilene Tsui, Ying Guo, Bei-Bei Ai, Feng-Juan Han. (2014) The Complementary and Alternative Medicine for Endometriosis: A Review of Utilization and Mechanism *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014:146383. doi: 10.1155/2014/146383.
39. Samuel Legeay, Marion Rodier, Laetitia Fillon Sébastien Faure (2015) Epigallocatechin Gallate: A Review of Its Beneficial Properties to Prevent Metabolic Syndrome. *Nutrients*, vol 7, pp. 5443-5468.
40. Keating E., Martel F. (2018) Antimetabolic Effects of Polyphenols in Breast Cancer Cells: Focus on Glucose Uptake and Metabolism. *Front. Nutr.*, vol 5, 25. doi: 10.3389/fnut.2018.00025.
41. Levon Ashrafian, Gennady Sukhikh, Vsevolod Kiselev, Mikhail Paltsev, Vadim Druk, Igor Kuznetsov, Ekaterina Muyzhnek, Inna Apolikhina, Evgeniya Andrianova. (2015) Double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial (phase IIa) on diindolylmethane's efficacy and safety in the treatment of CIN: implications for cervical cancer prevention *EPMA J*. vol. 6, 25. doi: 10.1186/s13167-015-0048-9.