

МЕЛАТОНИН И ГЕНИТАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ — НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

© М. И. Ярмолинская¹, Д. В. Зайцев², С. Ш. Тхазаплизева¹

¹ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

■ В представленном обзоре литературы описываются антиэстрогенный, противовоспалительный, антиоксидантный, антиангиогенный, проапоптотический, антипролиферативный и анальгезирующий эффекты мелатонина, что позволяет рассматривать его в качестве патогенетически обоснованного препарата для лечения наружного генитального эндометриоза.

■ **Ключевые слова:** шишковидная железа; мелатонин; генитальный эндометриоз.

MELATONIN AND GENITAL ENDOMETRIOSIS — NEW POSSIBILITIES OF THERAPY

© M. I. Yarmolinskaya¹, D. V. Zaytsev², S. Sh. Tkhazaplizheva¹

¹D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

■ Presented literature review describes anti-estrogenic, anti-inflammatory, antioxidant, antiangiogenic, proapoptotic, antiproliferative and analgesic effects of melatonin, that allow to consider it as pathogenetically proved medication for treatment of genital endometriosis.

■ **Key words:** pineal gland; melatonin; genital endometriosis.

Одним из наиболее загадочных и наименее изученных гормонов является мелатонин, синтезирующийся практически во всех организмах, начиная от бактерий и низших растений и заканчивая человеком, и вырабатывающийся в различных концентрациях в зависимости от собственных суточных ритмов. Это показывает участие мелатонина в качестве регулятора различных биохимических процессов и реакций. Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что действие мелатонина значительно шире, чем это было принято считать несколько десятилетий назад. Однако механизмы, контролирующие выработку мелатонина, а также непосредственного его влияния на различные органы и ткани, остаются до сих пор не до конца изученными [8, 41].

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) — гормон индоламинового ряда, синтезируемый пинеалоцитами шишковидной железы непосредственно из серотонина. В свою очередь, серотонин, являющийся в том числе и нейромедиатором, и в значительных концентрациях обнаруживаемый в шишковидной железе, синтезируется из незаменимой аминокислоты триптофана путем его 5-гидроксилирования, а затем декарбоксилирования получившегося гидрокситриптофана. В шишковидной железе серотонин ацетируется под влиянием N-ацетилтрансферазы, а затем

подвергается метилированию под действием оксиндол-О-метилтрансферазы с образованием мелатонина. Следует отметить, что именно оксиндол-О-метилтрансфераза является основным фактором, определяющим производство мелатонина и, по сути, его ограничивающим [8, 9, 26].

Известно, что синтез мелатонина зависит от освещенности. Так, в светлое время наблюдаются низкие концентрации мелатонина в плазме, которые увеличиваются до пиковых значений в темноте. Это связано с наличием многочисленных нейронных проводящих путей, связывающих ганглиозные клетки сетчатки и эпифиз. Информация от сетчатки глаза первично передается на нейроны супрахиазматического ядра гипоталамуса, область мозга хорошо известную, как область-координатор биологических циркоральных и циркадных реакций. Далее нервные волокна из гипоталамуса спускаются к спинному мозгу, а затем переключаются на нейронах верхнего шейного симпатического узла, от которого в составе постганглионарных нейронов поднимаются обратно к эпифизу. Таким образом, шишковидная железа является аналогичной мозговому слою надпочечников, в том смысле, что преобразовывает сигналы, поступающие со стороны симпатической нервной системы, в гормональный ответ [26]. Помимо шишковидной железы,

мелатонин также производят и депонируют ткани сетчатки, хрусталика, яичники, костный мозг, энтерохромаффинные клетки ЖКТ, однако плазменную концентрацию мелатонина создает именно эпифиз, а гормон, содержащийся в клетках других различных тканей и органов, реализует свое действие исключительно местно [26].

Известно, что мелатонин выполняет множество различных функций. Данный гормон является триггером процесса сна и одним из ключевых регуляторов естественного цикла сна. Он регулирует циркадный ритм, поддерживаемый с помощью различных механизмов биологических часов в области супрахиазматического ядра головного мозга. Отмечено нейропротективное и нейрорегенеративное действие данного гормона [26]. Мелатонин как прямо, так и косвенно проявляет антиоксидантную активность. Прямой антиоксидантный эффект проявляется за счет непосредственной инактивации свободных радикалов, в частности гидроксильных радикалов, образующихся в ходе жизнедеятельности клетки. Непрямой эффект реализуется путем стимуляции синтеза антиоксидантных ферментов клетки, таких как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза, а также за счет увеличения общего уровня глутатиона. Таким образом, как антиоксидант мелатонин защищает ядерную ДНК, мембранные липиды и цитозольные белки от свободнорадикального окислительного повреждения [19, 21].

Данные литературы показывают, что мелатонин обладает противоопухолевой активностью [1, 10, 29]. В настоящее время общепризнано, что экспериментальные воздействия, которые активизируют функцию пинеальной железы, или экзогенное введение мелатонина, сокращают число случаев возникновения и развития опухолей, в то время как пинеалэктомия стимулирует рост опухолей [40]. Кроме того, гормон эпифиза может оказывать онкостатический эффект посредством своего иммуномодулирующего действия [12], антиоксидантного эффекта, наличием способности блокировать митогенные эффекты пролактина [2], а также способностью влиять на синтез и секрецию гормонов, регулирующих репродуктивную функцию, в частности, воздействуя на гипоталамо-гипофизарную систему [14, 26].

Таким образом, учитывая множество разнообразных эффектов мелатонина, возможность терапевтического применения данного гормона представляет большой интерес для медицины. В частности, актуальной проблемой является изучение влияния мелатонина на патогенез наружного генитального эндометриоза (НГЭ) и возможность его применения в клинической практике при данном заболевании.

Генитальный эндометриоз представляет собой эстроген-зависимый патологический процесс, характеризующийся имплантацией, ростом и развитием ткани, сходной по структуре с эндометрием, за пределами границ нормальной локализации слизистой оболочки матки [3]. Данное заболевание встречается, по разным данным, у 10–15% женщин репродуктивного возраста и является одной из ведущих причин тазовых болей, бесплодия и невынашивания беременности [3]. Этиология и патогенез НГЭ до сих пор остаются недостаточно изученными, однако такие факторы как ретроградная менструация, наследственная предрасположенность, нарушение функции иммунной системы, экзо- и эндогенные токсины являются причастными к возникновению и развитию данного патологического состояния [18, 49].

Известно, что эндометриоз является гормонально-зависимым заболеванием, характеризующимся нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, с развитием абсолютной и относительной гиперэстрогемии [3, 36, 49]. У различных видов млекопитающих мелатонин способен регулировать репродуктивную функцию через активацию рецепторов гипоталамо-гипофизарной области, которая, как известно, управляет активностью гонад посредством выработки гонадотропных гормонов, а также через регуляцию секреции эстрогенов яичниками [22, 23]. Кроме того, наличие рецепторов к мелатонину в клетках антральных фолликулов и желтого тела в яичниках крысы [24] также предполагает прямое регулирующее действие этого гормона на функцию яичников. Наличие рецепторов мелатонина в ЦНС и половых железах, а также рецепторов к эстрогенам в эпифизе, отражают сложную двустороннюю взаимосвязь между секрецией мелатонина и эстрогенов. У человека роль мелатонина на функцию яичников до сих пор недостаточно изучена, а наиболее явное свидетельство прямой взаимосвязи между уровнем мелатонина и функцией яичников, следует из наблюдений, отражающих нарушение нормальной секреции этого гормона при дисфункциях половой системы, или, наоборот, нарушениях со стороны репродуктивной системы при изменениях секреции гормона эпифиза. В лютеоцитах человека экспрессируются две формы рецепторов к мелатонину. В этих клетках мелатонин модулирует экспрессию рецепторов ЛГ и ГнРГ. В эксперименте с культивированными гранулезными человеческими клетками мелатонин снижает ЛГ- и ФСГ-стимулированную секрецию эстрадиола, что свидетельствует в пользу возможного подавления функции яичников данным гормоном [24]. Тем не менее, по данным некоторых ав-

торов, мелатонин не оказывает эффекта на синтез и секрецию эстрадиола гранулезными клетками [47, 48], а высокие концентрации мелатонина в фолликулярной жидкости являются результатом не повышения уровня его локального синтеза, а результатом активного поглощения гормона фолликулярными клетками [22]. Доказанным является факт антиэстрогенного эффекта мелатонина, путем блокады цитозольных α -эстрогеновых рецепторов. Механизм блокады данных рецепторов связан с инактивацией внутриклеточного комплекса-мессенджера — Ca^{2+} /кальмодулин, который в норме способствует фосфорилированию эстрогенового рецептора, что облегчает связывание комплекса эстроген-рецептор с AP-1 промоторным участком транскрипционного аппарата, а также с уменьшением концентрации цАМФ (через рецепторы к мелатонину MT1) и одновременным увеличением уровня цГМФ, что препятствует пути реализации передачи сигналов эстрогена на транскрипционный аппарат ядра [22]. Важным фактом является отсутствие блокады других форм рецепторов эстрогена [22], что делает возможным применение мелатонина в течение длительного периода без опасности стимуляции яичников, в отличие, например, от препаратов группы ингибиторов ароматазы, которые не могут в связи с этим назначаться в качестве монотерапии. Кроме того, некоторыми исследователями отмечено изменение активности фермента ароматазы, ответственного за конверсию андрогенов в эстрогены, под влиянием мелатонина, что требует дополнительных исследований [22, 25]. Отмечено, что мелатонин снижает активность и экспрессию ароматазы, сульфатазы и 17β -гидроксистероиддегидрогеназы и повышает активность и экспрессию эстроген-сульфотрансферазы, а также прямо взаимодействует с рецепторами к эстрогену, являясь селективным модулятором эстрогеновых рецепторов [16, 39]. Данные факты позволяют говорить об антиэстрогенном эффекте действия мелатонина, что может являться темой для дальнейших исследований в области применения мелатонина в лечении эстрогензависимых заболеваний, в том числе и эндометриоза.

Эндометриоз является мультифакториальным заболеванием, связанным с развитием эстрогензависимой воспалительной реакции [20]. Окислительный стресс был предложен как один из важных факторов в патогенезе заболевания [22]. Индукторами окислительного стресса могут являться эритроциты, клетки эндометрия, подвергающиеся апоптозу, отторгнутые клетки эндометрия менструальной крови. Активированные макрофаги запускают механизм окислительного стресса, в результате которого активируется це-

почка окислительно-восстановительных и свободно-радикальных реакций, с образованием активных форм кислорода, перекисных соединений, а также продуктов перекисного окисления белков и липидов. Основной активной формой кислорода, наличие которой необходимо учитывать, является супероксиданион, преимущественно производимый митохондриями, перекись водорода, образуемая из супероксиданиона под действием супероксиддисмутазы и разрушаемая другим ферментом — каталазой, а также пероксинитрит, образуемый путем взаимодействия двух молекул кислорода с молекулой оксида азота [30, 36]. Было определено, что активные формы кислорода непосредственно повреждают клеточные макромолекулы, такие как белки, липиды и нуклеиновые кислоты [45]. Данные процессы являются ключевыми факторами поддержания воспалительной реакции, являющейся одним из главных патогенетических механизмов развития эндометриоза. Во многих работах было показано, что объем перитонеальной жидкости у больных НГЭ увеличен, а ее состав изменен [30]. Отмечено повышение концентрации активных форм кислорода, производимых макрофагами [38], увеличение окисления липопротеидов низкой плотности [42], повышение содержания конечного продукта перекисного окисления липидов — малонового диальдегида, уменьшение уровня антиоксидантных ферментов, а также более низкие уровни витамина Е в перитонеальной жидкости при эндометриозе по сравнению со здоровыми женщинами [30]. Помимо прямого повреждающего действия активных форм кислорода на клетки, они способны и косвенно поддерживать процесс воспаления путем стимуляции выброса макрофагами различного рода цитокинов и медиаторов воспаления, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей- α (TNF- α) [36].

Отмечено повышение в перитонеальной жидкости больных НГЭ уровней интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-8, TNF- α , фактора, ингибирующего миграцию макрофагов и белка-1 хемоаттрактанта моноцитов (MCP-1), RANTES (хемокина, регулирующего активацию, экспрессию и секрецию нормальных Т-клеток), MIG (монокина, индуцированного интерфероном- γ), а также некоторых других цитокинов [4, 50]. Интерлейкин-1 и TNF- α являются главными провоспалительными цитокинами, повышающими экспрессию множества других хемокинов, например таких, как интерлейкины-6, -8, -18, и стимулирующими процессы ангиогенеза в эндометриодных гетеротопиях [50]. Установлена связь между повышением уровня цитокинов, в част-

ности интерлейкина-1 и тяжестью хронических тазовых болей при эндометриозе [7]. Однако прямое влияние интерлейкина-1 на нервные окончания и его влияние на возникновение и характер тазовых болей ассоциированных с эндометриозом еще предстоит уточнить [50]. Интерлейкин-6 совместно с интерфероном- γ участвует в стимуляции выработки различных факторов роста, а также в процессе адгезии клеток эктопического эндометрия [50]. Интерлейкин-8 является мощным хемоаттрактантом лейкоцитов, стимулятором ангиогенеза, а также потенциальным аутокринным фактором роста, способствующим пролиферации эндометриoidных стромальных клеток [50]. Таким образом, эндометриоз может считаться аутоиммунным заболеванием в связи с локальным повышением уровня некоторых провоспалительных цитокинов, а также повышенным уровнем продукции аутоантител (антиэндометриальных и т. д.) и нарушениями местного и системного клеточно-опосредованного иммунитета [50]. Тем не менее неизвестно, могут ли быть процессы воспаления в малом тазу и нарушения функции иммунной системы причиной или пусковым механизмом, способствующим росту эндометрия в эктопичных очагах за пределами матки [50].

Мелатонин, обладая выраженным антиоксидантным эффектом, способен инактивировать активные формы кислорода, повышать и стимулировать активность антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза и каталаза, таким образом, препятствуя образованию свободных радикалов и развитию окислительного стресса [9]. Об этом свидетельствует значимое снижение продукции активных форм кислорода, продуктов перекисного окисления липидов, в частности малонового диальдегида, повышение антиоксидантного потенциала клеток на фоне применения мелатонина [34]. Ингибирование процесса окислительного стресса ведет к угасанию воспалительной реакции и, следовательно, препятствует развитию эндометриоза. Это подтверждается регрессией эндометриoidных очагов у крыс с экспериментально моделированным эндометриозом на фоне применения мелатонина [36]. В исследовании, проведенном в 2009 году, был отмечен более выраженный регресс хирургически индуцированных эндометриoidных очагов на модели у крыс в группе, получавшей мелатонин, по сравнению с группой, в которой применялся ингибитор ароматазы третьего поколения — летрозол. Кроме того, после прекращения приема препаратов, частота рецидивов в группе, получавшей мелатонин, была статистически ниже, чем в группе, в которой применялся летрозол [43]. Некоторые исследователи [13] отмечают достоверно более

высокий уровень активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), обнаруживаемый в эктопических эндометриoidных очагах, по сравнению с нормальным эндометрием [13]. Уменьшение активности данного фермента является одной из терапевтических мишеней в лечении эндометриоза [37]. Мелатонин является избирательным ингибитором ЦОГ-2 (в отличие от активно применяющихся в большинстве случаев неселективных ингибиторов ЦОГ, таких как большинство НПВС), угнетает выработку простагландинов, и оказывает тем самым противовоспалительный эффект [37]. Кроме того, существуют косвенные свидетельства того, что мелатонин подавляет выработку молекул клеточной адгезии, которые способствуют прилипанию лейкоцитов к эндотелиальной клетке, тем самым препятствуя развитию местной воспалительной реакции и прогрессированию эндометриоза [35].

Мелатонин способен приводить к регрессу эндометриoidных эктопических очагов, оказывая ингибирующее влияние на активность матриксных металлопротеаз, а также к запуску в эндометриoidных клетках процесса апоптоза [44, 46]. Матриксные металлопротеиназы представляют собой цинк-зависимые эндопептидазы, принимающие участие в деструкции внеклеточного матрикса, обеспечении инвазии клеток эндометрия в эктопичной области, аутокринном типе регуляции апоптоза [5, 44]. Несколько металлопротеиназ, такие как матриксные металлопротеазы -1, -2, -3, -7, -9 привлекают к себе особое внимание, как ключевые игроки в патогенезе эндометриоза. Особого упоминания заслуживает матриксная металлопротеаза-9 (ММП-9), чья роль в процессе инвазии эндометриoidных клеток подтверждена многочисленными исследованиями [15, 32]. Другая металлопротеиназа — ММП-3 — является центральным звеном протеолитической системы, так как обладает способностью активировать другие металлопротеиназы и связана с различными патологическими процессами [44]. Роль ММП-3 в патогенезе эндометриоза изучена недостаточно, однако уже имеются данные о высокой концентрации ММП-3 и связанным с ней транскрипционным фактором AP-1 белком, а также повышение экспрессии протоонкогенного гена *c-Fos* на ранних этапах развития эндометриоза, в отличие от ММП-9, концентрация которой повышается на более поздних стадиях заболевания [44]. Данный факт позволяет предположить значение ММП-3 как одного из пусковых механизмов процесса инвазии эндометриoidных клеток, ремоделирования эндометриoidных очагов и активации других матриксных металлопротеиназ, таких, как например проММП-9. На фоне применения

мелатонина наблюдается значимое снижение экспрессии c-Fos, снижение ДНК-связывающей активности AP-1 и уменьшение активности как ММП-9, так и ММП-3 [44]. Одновременно с этим в очагах эндометриоидных гетеротопий наблюдается увеличение экспрессии тканевого ингибитора ММП-3 (ТИММП-3), что коррелирует с уменьшением концентрации TNF- α . Согласно проведенным исследованиям [6, 11], ТИММП-3 является одним из факторов, участвующим в инициации процесса апоптоза, через классический путь активации каспазы-3, не зависящий от Fas-L-опосредованного пути [44]. Предполагается, что мелатонин оказывает свой терапевтический эффект, проявляющийся в виде регресса эндометриоидных очагов, путем усиления апоптоза через классический митохондриальный путь, что связано со снижением экспрессии антиапоптотических белков Bcl-2 и одновременным повышением экспрессии проапоптотических белков Вах и каспазы-9 [44]. Данный митохондриальный путь апоптоза в отсутствие мелатонина является недостаточным в очагах эндометриоза, что приводит к замедленной регрессии эндометриоидных очагов [44].

Проведенное в 2013 году исследование [31] показывает эффективность применения мелатонина в качестве препарата, уменьшающего интенсивность хронических тазовых болей у пациенток с эндометриозом. Мелатонин снижает выраженность болевого синдрома, способствует уменьшению дозы применяемых анальгетиков, а также улучшает качество сна [31]. Существует предположение о том, что мелатонин снижает секрецию мозгового нейротрофического фактора (НМФ) [31]. НМФ является нейромедиатором гипералгезии и центральным сенсбилизатором спинного мозга к болевым сигналам. Известно, что концентрация данного фактора увеличивается под действием эстрогенов, что и отмечается при эндометриозе. Именно этот процесс — увеличение концентрации НМФ на фоне гиперэстрогемии, является одним из важных звеньев патогенеза хронической тазовой боли у пациенток с НГЭ. Механизм влияния мелатонина на нейротрофический фактор не изучен, но очевидно, что он не связан с блокадой образования мелатонином простагландинов и его противовоспалительным действием. Кроме того, мелатонин снижает активность местных факторов роста нервов, что препятствует разрастанию в очаге эндометриоза С-ноцицептивных нервных волокон и также оказывает влияние на уменьшение интенсивности тазовых болей [31].

Выявлено подавление опухолевого неангиогенеза на фоне применения мелатонина [27]. Данный эффект реализуется посредством как

прямого подавления ангиогенеза под действием мелатонина, так и за счет подавления выработки тканевых факторов, иницирующих и реализующих процессы клеточной пролиферации [27]. Прямое антипролиферативное действие обусловлено повышением активности внутриклеточных белков p53 и Вах, с одновременным снижением белка Bcl-2 [17]. На фоне применения мелатонина наблюдается снижение концентрации фактора роста эндотелия сосудов — VEGF [28] как прямо, так и за счет снижения выработки фактора, индуцированного гипоксией — HIF [27].

Таким образом, обладая антиэстрогенным, противовоспалительным, антиоксидантным и анальгезирующим действиями, мелатонин может рассматриваться как один из препаратов для лечения наружного генитального эндометриоза. Дальнейшие экспериментальные и клинические исследования помогут более детально изучить механизм влияния данного гормона на развитие или регресс эндометриоидных очагов, определят показания, эффективные дозы и длительность терапии, а также ответят на вопрос об эффективности применения мелатонина в качестве патогенетически обоснованного метода лечения эндометриоза.

Статья представлена В. В. Потиним,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

1. Веснушкин Г. М., Плотникова Н. А., Анисимов В. Н. Угнетающее влияние мелатонина на канцерогенез кожи, индуцируемый бенз (а)пиреном у мышей. Вопросы онкологии. 2007; 1: 60–5.
2. Кветная Т. В., Князькин И. В. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии. СПб.: Медицина; 2003.
3. Ярмолинская М. И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии. Автореф. дис... д-ра мед. наук; СПб., 2009.
4. Ярмолинская М. И. Цитокиновый профиль перитонеальной жидкости и периферической крови больных с наружным генитальным эндометриозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2008; 3: 30–4.
5. Ярмолинская М. И., Молотков А. С., Денисова В. А. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе генитального эндометриоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2012; 2: 92–100.
6. Ahonen M., Poukkula M., Baker A. H. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-3 induces apoptosis in melanoma cells by stabilization of death receptors. Oncogene. 2003; 22 (14): 2121–34.
7. Akoum A., Al-Akoum M., Lemay A. et al. Imbalance in the peritoneal levels of interleukin 1 and its decoy inhibitory receptor

- type II in endometriosis women with infertility and pelvic pain. *Fertil Steril*; 2008; 89 (6): 1618–24.
8. Alpay Z., Saed G.M., Diamond M.P. Female infertility and free radicals: potential role in adhesions and endometriosis. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2006; 13: 390–8.
 9. Barker S. Anti-estrogens in the treatment of breast cancer: current status and future directions. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2003; 4: 652–7.
 10. Blask D.E., Dauchy R.T., Sauer L.A., Krause J.A. Carcinogenesis Melatonin uptake and growth prevention in rat hepatoma 7288CTC in response to dietary melatonin: melatonin receptor-mediated inhibition of tumor linoleic acid metabolism to the growth signaling molecule 13-hydroxyoctadecadienoic acid and the potential role of phytemelatonin. *Carcinogenesis.* 2004; 25 (6): 951–60.
 11. Bond M., Murphy G., Bennett M.R. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-3 induces a Fas-associated death domain-dependent type II apoptotic pathway. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 13787–95.
 12. Cardinali D.P., Garcia A.P., Cano P., Esquifino A.I. Melatonin role in experimental arthritis. *Curr. Drug. Immune Endocr. Metabol. Disord.* 2004; 4 (1): 1–10.
 13. Chishima F., Hayakawa S., Sugita K. et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2002; 48 (1): 50–6.
 14. Claustrat B., Brun J., Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med. Rev.* 2005; 9: 11–24.
 15. Collette T., Maheux R., Mailloux J., Akoum A. Press on behalf of the European Society of Human Reproduction and Embryology. metalloproteinase-9 in the eutopic endometrial tissue of women with endometriosis. *Human Reproduction.* 2006; 21 (12): 3059–67.
 16. Cos S., González A., Martínez-Campa C., Mediavilla M.D. et al. Melatonin as a selective estrogen enzyme modulator. *Curr. Cancer Drug. Targets.* 2008; 8 (8): 691–702.
 17. Cui P., Luo Z., Zhang H. et al. Effect and mechanism of melatonin's action on the proliferation of human umbilical vein endothelial cells. *J. Pineal. Res.* 2006; 4: 358–62.
 18. Dubocovich M.L. Rivera-Bermudez M.A. Gerdin M.J., Masana M.I. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. *Front. Biosci.* 2003; 8: 1093–108.
 19. Erol F.S., Topsakal C., Ozveren M.F. et al. Meningocele with cervical dermoid sinus tract presenting with congenital mirror movement and recurrent meningitis. *Yonsei Medical J.* 2004; 45: 568–72.
 20. Giudice L.C., Evers J.L.H., Healy D.L. *Endometriosis: Science and Practice.* London: Wiley-Blackwell; 2012.
 21. Gorgun F.M., Kokoglu E., Gumustas M.K. et al. Effects of melatonin on plasma S-nitrosoglutathione and glutathione in streptozotocin-treated rats. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2004; 67 (13): 979–86.
 22. Guney M., Oral B., Karahan N., Mungan T. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with melatonin. *Fertil. Steril.* 2008; 89: 934–42.
 23. Gupta S., Agarwal A., Krajcir N., Alvarez J.G. Role of oxidative stress in endometriosis. *Reprod.* 2006; 13: 126–34.
 24. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals, other reactive species and disease. In: Halliwell B., Gutteridge J.M.C. eds. *Free radicals in biology and medicine.* 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1999.
 25. Ilie I., Ilie R. Cytokines and endometriosis — the role of immunological alterations. *Biotechnology, molecular biology and nanomedicine.* 2013; 1 (2).
 26. Jain A., Bhatnagar M. Melatonin — a “magic biomolecule”. *Annals of Neurosciences.* 2007; 14
 27. Jardim-Perassi B.V., Arbab A., Ferreira L.C. et al. Effect of melatonin on tumor growth and angiogenesis in xenograft model of breast cancer. *PLoS One.* 2014; 9 (1).
 28. Lissoni P., Rovelli F., Malugani F. et al. Anti-angiogenic activity of melatonin in advanced cancer patients. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2001; 22: 45–7.
 29. Moore C.B., Siopes T.D. Spontaneous ovarian adenocarcinoma in the domestic turkey breeder hen (*Meleagris gallopavo*): effects of photoperiod and melatonin. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004; 25 (1–2): 94–101.
 30. Murphy A.A., Palinski W., Rankin S. et al. Evidence for oxidatively modified lipid-protein complexes in endometrium and endometriosis. *Fertil. Steril.* 1998; 69: 1092–4.
 31. Paul S., Bhattacharya P., Das Mahapatra P., Swarnakar S. Melatonin protects against endometriosis via regulation of matrix metalloproteinase-3 and an apoptotic pathway. *J. Pineal. Res.* 2010; 49 (2): 156–68.
 32. Paul S., Sharma A.V., Mahapatra P.D. et al. Role of melatonin in regulating matrix metalloproteinase-9 via tissue inhibitors of metalloproteinase-1 during protection against endometriosis. *J. Pineal. Res.* 2008; 44: 439–49.
 33. Polak G., Koziol-Montewka M., Gogacz M. et al. Total antioxidant status of peritoneal fluid in infertile women. *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2001; 94: 261–3.
 34. Reiter R.J., Calvo J.R., Karbownik M. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 917: 376–86.
 35. Reiter R.J., Tan D.X., Osuna C., Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative status. *J. Biomed Sci.* 2000; 7: 444–58.
 36. Reiter R.J., Tan D.X., Terron M.P. et al. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *Acta. Biochimica Polonica.* 2007; 54 (1): 1–9.
 37. Reppert S.M., Weaver D.R., Ebisawa T. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron.* 1994; 13: 1177–85.
 38. Sánchez-Barceló E.J., Mediavilla M.D., Cos S. et al. Melatonin: An Endogenous Antiestrogen with Oncostatic Properties. In: Pandi-Perumal S.R., Cardinali D.P. eds. *Melatonin: From Molecules to Therapy.* N.Y.; 2007
 39. Sánchez-Barceló E.J., Cos S., Mediavilla D. et al. Melatonin-estrogen interactions in breast cancer. *J. Pineal Res.* 2005; 38: 217–22.

40. Schernhammer E. S., Schulmeister K. Melatonin and cancer risk: does light at night compromise physiologic cancer protection by lowering serum melatonin levels. *Br. J. Cancer.* 2004; 90: 941–3.
 41. Schwertner A., Claudia C. Conceição dos Santos et al. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.*—2013; 154: 874–81.
 42. Soares J. M., Masana M. I., Ersahin C., Duvocovich M. L. Functional melatonin receptors in rat ovaries at various stages of the estrous cycle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003; 306: 694–702.
 43. Somigliana E., Viganò P., Vignali M. Endometriosis and unexplained recurrent spontaneous abortion: pathological states resulting from aberrant modulation of natural killer cell function? *Hum. Reprod. Update.* 1999; 5: 40–51.
 44. Spuijbroek M. D., Dunselman G. A., Menheere P. et al. Early endometriosis invades the extracellular matrix. *Fertil. Steril.* 1992; 58: 929–33.
 45. Tan D. X., Reiter R. J., Manchester L. C. et al. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Curr. Top Med. Chem.* 2002; 2: 181–97.
 46. Wang Y., Sharma R. K., Falcone T. et al. Importance of reactive oxygen species in the peritoneal fluid of women with endometriosis or idiopathic infertility. *Fertil. Steril.* 1997; 68: 826–30.
 47. Webley G. E., Luck M. R. Melatonin directly stimulates the secretion of progesterone by human and bovine granulosa cells in vitro. *J. Reprod. Fertil.* 1986; 78 (2): 711–7.
 48. Yie S. M., Niles L. P., Younglai E. V. Melatonin receptors on human granulosa cell membranes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80 (5): 1747–9.
 49. Yildirim G., Attar R., Ozkan F. et al. The effects of letrozole and melatonin on surgically induced endometriosis in a rat model: a preliminary study. *Fertil. Steril.* 2010; 93: 1787–92.
 50. Zeller J. M., Henig I., Radwanska E., Dmowski W. P. Enhancement of human monocyte and peritoneal macrophage chemiluminescence activities in women with endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol.* 1987; 13: 78–82.
- References**
1. Vesnushkin G. M., Plotnikova N. A., Anisimov V. N. Ugnetajushhee vliyanie melatonina na kancerogenez kozhi, induciroemyj benz (a)pirenom u myshej [Inhibitory influence of melatonin on skin cancerogenesis induced by benzo (a) pyrene in mice]. *Voprosy onkologii.* 2007; 1: 60–5. (in Russian).
 2. Kvetnaja T. V., Knjaz'kin I. V. Melatonin: rol' i znachenie v vozrastnoj patologii [Century Melatonin: role in age-related pathology]. SPb.: Medicina; 2003. (in Russian).
 3. Jarmolinskaja M. I. Genital'nyj jendometrioz: vliyanie gormonal'nyh, immunologicheskikh i geneticheskikh faktorov na razvitiye, osobennosti techenija i vybor terapii [Genital endometriosis: effect of hormonal, immunological and genetic factors on its development, peculiarities of course and choice of therapy: Dissertation of the doctor of medical sciences]. Avtoref. dis... d-ra med.nauk; SPb., 2009. (in Russian).
 4. Jarmolinskaja M. I. Citokinovyj profil' peritoneal'noj zhidkosti i perifericheskoj krovi bol'nyh s naruzhnyh genital'nyh jendometriozom [Cytokine profile of peritoneal fluid and peripheral blood of patients with genital endometriosis]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* 2008; 3: 30–4. (in Russian).
 5. Jarmolinskaja M. I., Molotkov A. S., Denisova V. A. Rol' matriksnyh metalloproteinaz v patogeneze genital'nogo jendometriosa [Role of matrix metalloproteinases in pathogenesis of genital endometriosis]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* 2012; № 2: 92–100. (in Russian)
 6. Ahonen M., Poukkula M., Baker A. H. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-3 induces apoptosis in melanoma cells by stabilization of death receptors. *Oncogene.* 2003; 22 (14): 2121–34.
 7. Akoum A., Al-Akoum M., Lemay A. et al. Imbalance in the peritoneal levels of interleukin 1 and its decoy inhibitory receptor type II in endometriosis women with infertility and pelvic pain. *Fertil Steril;* 2008; 89 (6): 1618–24.
 8. Alpay Z., Saed G. M., Diamond M. P. Female infertility and free radicals: potential role in adhesions and endometriosis. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2006; 13: 390–8.
 9. Barker S. Anti-estrogens in the treatment of breast cancer: current status and future directions. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2003; 4: 652–7.
 10. Blask D. E., Dauchy R. T., Sauer L. A., Krause J. A. Carcinogenesis Melatonin uptake and growth prevention in rat hepatoma 7288CTC in response to dietary melatonin: melatonin receptor-mediated inhibition of tumor linoleic acid metabolism to the growth signaling molecule 13-hydroxyoctadecadienoic acid and the potential role of phytomelatonin. *Carcinogenesis.* 2004; 25 (6): 951–60.
 11. Bond M., Murphy G., Bennett M. R. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-3 induces a Fas-associated death domain-dependent type II apoptotic pathway. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 13787–95.
 12. Cardinali D. P., Garcia A. P., Cano P., Esquifino A. I. Melatonin role in experimental arthritis. *Curr. Drug. Immune Endocr. Metabol. Disord.* 2004; 4 (1): 1–10.
 13. Chishima F., Hayakawa S., Sugita K. et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. *American journal reproductive immunology.* 2002; 48 (1): 50–6.
 14. Claustat B., Brun J., Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med. Rev.* 2005; 9: 11–24.
 15. Collette T., Maheux R., Mailloux J., Akoum A. Press on behalf of the European Society of Human Reproduction and Embryology. metalloproteinase-9 in the eutopic endometrial tissue of women with endometriosis. *Human Reproduction.* 2006; 21(12): 3059–67.
 16. Cos S., González A., Martínez-Campa C., Mediavilla M. D. et al. Melatonin as a selective estrogen enzyme modulator. *Curr. Cancer Drug. Targets.* 2008; 8 (8): 691–702.

17. Cui P., Luo Z., Zhang H. et al. Effect and mechanism of melatonin's action on the proliferation of human umbilical vein endothelial cells. *Journal of Pineal Research*. 2006; 4: 358–62.
18. Dubocovich M. L., Rivera-Bermudez M. A., Gerdin M. J., Masana M. I. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. *Front. Biosci.* 2003; 8: 1093–108.
19. Erol F. S., Topsakal C., Ozveren M. F. et al. Meningocele with cervical dermoid sinus tract presenting with congenital mirror movement and recurrent meningitis. *Yonsei Medical J.* 2004; 45: 568–72.
20. Giudice L. C., Evers J. L. H., Healy D. L. *Endometriosis: Science and Practice*. London: Wiley-Blackwell; 2012.
21. Gorgun F. M., Kokoglu E., Gumustas M. K. et al. Effects of melatonin on plasma S-nitrosoglutathione and glutathione in streptozotocin-treated rats. *J. Toxicol. Environ. Health A*. 2004; 67 (13): 979–86.
22. Guney M., Oral B., Karahan N., Mungan T. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with melatonin. *Fertil. Steril.* 2008; 89: 934–42.
23. Gupta S., Agarwal A., Krajcir N., Alvarez J. G. Role of oxidative stress in endometriosis. *Reprod.* 2006; 13: 126–34.
24. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. Free radicals, other reactive species and disease. In: Halliwell B., Gutteridge J. M. C. eds. *Free radicals in biology and medicine*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1999.
25. Ilie I., Ilie R., Cytokines and endometriosis — the role of immunological alterations. *Biotechnology, molecular biology and nanomedicine*. 2013; 1 (2).
26. Jain A., Bhatnagar M. Melatonin — a “magic biomolecule”. *Annals of Neurosciences*. 2007; 14
27. Jardim-Perassi B. V., Arbab A., Ferreira L. C. et al. Effect of melatonin on tumor growth and angiogenesis in xenograft model of breast cancer. *PLoS One*. 2014; 9 (1).
28. Lissoni P., Rovelli F., Malugani F. et al. Anti-angiogenic activity of melatonin in advanced cancer patients. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2001; 22: 45–7.
29. Moore C. B., Siopes T. D. Spontaneous ovarian adenocarcinoma in the domestic turkey breeder hen (*Meleagris gallopavo*): effects of photoperiod and melatonin. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004; 25 (1–2): 94–101.
30. Murphy A. A., Palinski W., Rankin S. et al. Evidence for oxidatively modified lipid-protein complexes in endometrium and endometriosis. *Fertil. Steril.* 1998; 69: 1092–4.
31. Paul S., Bhattacharya P., Das Mahapatra P., Swarnakar S. Melatonin protects against endometriosis via regulation of matrix metalloproteinase-3 and an apoptotic pathway. *J. Pineal. Res.* 2010; 49 (2): 156–68.
32. Paul S., Sharma A. V., Mahapatra P. D. et al. Role of melatonin in regulating matrix metalloproteinase-9 via tissue inhibitors of metalloproteinase-1 during protection against endometriosis. *J. Pineal. Res.* 2008; 44: 439–49.
33. Polak G., Koziol-Montewka M., Gogacz M. et al. Total antioxidant status of peritoneal fluid in infertile women. *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2001; 94: 261–3.
34. Reiter R. J., Calvo J. R., Karbownik M. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 917: 376–86.
35. Reiter R. J., Tan D. X., Osuna C., Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative status. *J. Biomed Sci.* 2000; 7: 444–58.
36. Reiter R. J., Tan D. X., Terron M. P. et al. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *Acta. Biochimica Polonica*. 2007; 54 (1): 1–9.
37. Reppert S. M., Weaver D. R., Ebisawa T. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron*. 1994; 13: 1177–85.
38. Sánchez-Barceló E. J., Mediavilla M. D., Cos S. et al. Melatonin: An Endogenous Antiestrogen with Oncostatic Properties. In: Pandi-Perumal S. R., Cardinali D. P. eds. *Melatonin: From Molecules to Therapy*. N. Y.; 2007
39. Sánchez-Barceló E. J., Cos S., Mediavilla D. et al. Melatonin-estrogen interactions in breast cancer. *J. Pineal Res.* 2005; 38: 217–22.
40. Schernhammer E. S., Schulmeister K. Melatonin and cancer risk: does light at night compromise physiologic cancer protection by lowering serum melatonin levels. *Br. J. Cancer*. 2004; 90: 941–3.
41. Schwertner A., Claudia C. Conceição dos Santos et al. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2013; 154: 874–81.
42. Soares J. M., Masana M. I., Ersahin C., Duvocovich M. L. Functional melatonin receptors in rat ovaries at various stages of the estrous cycle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003; 306: 694–702.
43. Somigliana E., Viganò P., Vignali M. Endometriosis and unexplained recurrent spontaneous abortion: pathological states resulting from aberrant modulation of natural killer cell function? *Human Reproduction Update*. 1999; 5: 40–51.
44. Spuijbroek M. D., Dunselman G. A., Menheere P. et al. Early endometriosis invades the extracellular matrix. *Fertil. Steril.* 1992; 58: 929–33.
45. Tan D. X., Reiter R. J., Manchester L. C. et al. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Curr. Top Med. Chem.* 2002; 2: 181–97.
46. Wang Y., Sharma R. K., Falcone T. et al. Importance of reactive oxygen species in the peritoneal fluid of women with endometriosis or idiopathic infertility. *Fertil. Steril.* 1997; 68: 826–30.
47. Webley G. E., Luck M. R. Melatonin directly stimulates the secretion of progesterone by human and bovine granulosa cells in vitro. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1986; 78 (2): 711–7.
48. Yie S. M., Niles L. P., Younglai E. V. Melatonin receptors on human granulosa cell membranes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80 (5): 1747–9.

49. Yildirim G., Attar R., Ozkan F. et al. The effects of letrozole and melatonin on surgically induced endometriosis in a rat model: a preliminary study. *Fertil. Steril.* 2010; 93: 1787–92.
50. Zeller J.M., Henig I., Radwanska E., Dmowski W.P. Enhancement of human monocyte and peritoneal macrophage chemiluminescence activities in women with endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol.* 1987; 13: 78–82.

■ Адреса авторов для переписки

Ярмолинская Мария Игоревна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Зайцев Даниил Владиславович — студент педиатрического факультета. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. **E-mail:** zaicev_daniil@mail.ru.

Тхазаплизева Саимат Шауаловна — аспирант. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** saim86@mail.ru.

Yarmolinskaya Marya Igorevna — leading research assistant of department of endocrinology of reproduction, Doctor of medical sciences, FSBSI “Ott’s Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction”. 199034, St Petersburg, Mendeleevskaya line, 3, Russia. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Zaytsev Daniil Vladislavovich — student. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. **E-mail:** zaicev_daniil@mail.ru.

Tkhazaplizheva Saimat Shaulovna — postgraduate student, FSBSI “Ott’s Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction”. 199034, St Petersburg, Mendeleevskaya line, 3, Russia. **E-mail:** m.yarsaim86@mail.ru.