

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 циркальных 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 эндометриоидных 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 эндометриоидных 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 эндометриоидных 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 эндометриоидных 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 эндометриоидных эктопических очагов, оказывая ингибирующее влияние на активность матриксных металлопротеаз, а также к запуску в эндометриоидных 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 эндометриоидных 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 эндометриоидных клеток, ремоделирования эндометриоидных 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.
- 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.

References

1. Vesnushkin G. M., Plotnikova N. A., Anisimov V. N. Ugnetajushhee vlijanie melatonina na kancerogenez kozhi, induciruemyj 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: vlijanie gormonal'nyh, immunologicheskikh i geneticheskikh faktorov na razvitiye, osobennosti techenija i vybor terapii [Genital endometriosis: effect of hormonal, immunological and genetic factors

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.