

УДК 618.145-007.415-07:575

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD51149>

Особенности полиморфизма генов *NAT2* и *CYP1B1* у пациентов с наружным генитальным эндометриозом в зависимости от переносимости мелатонина

© Т.Э. Иващенко¹, М.И. Ярмолинская^{1, 2}, С.Ш. Тхазаплижева¹¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Наружный генитальный эндометриоз представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. Перспективным препаратом с потенциально лечебным эффектом в отношении наружного генитального эндометриоза является мелатонин.

Цель — провести сравнительный анализ полиморфизма отдельных генов, кодирующих ферменты, вовлеченные в метаболизм мелатонина.

Материалы и методы. Методом полимеразной цепной реакции и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов проанализированы полиморфизмы генов *NAT2* и *CYP1B1*, кодирующих ферменты, вовлеченные в метаболизм мелатонина, у пациентов с различной переносимостью данного препарата.

Результаты. У больных наружным генитальным эндометриозом аллель дикого типа (N) гена *NAT2* ассоциирован с плохой переносимостью мелатонина. Фенотип «быстрого» ацетилирования по *NAT2*(N/N) в сочетании с низкой каталитической активностью *CYP1B1*(C/C) встречался чаще у пациенток с наружным генитальным эндометриозом и плохой переносимостью мелатонина по сравнению с пациентками, хорошо переносившими терапию.

Заключение. Больным наружным генитальным эндометриозом с аллелем дикого типа (N) гена *NAT2* назначение мелатонина нецелесообразно в связи с развитием многочисленных побочных эффектов на фоне его применения.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз; мелатонин; побочные эффекты; полиморфизм генов; *NAT2*; *CYP1B1*.

Как цитировать:

Иващенко Т.Э., Ярмолинская М.И., Тхазаплижева С.Ш. Особенности полиморфизма генов *NAT2* и *CYP1B1* у пациентов с наружным генитальным эндометриозом в зависимости от переносимости мелатонина // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 4. С. 35–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD51149>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD51149>

NAT2 and CYP1B1 genetic polymorphisms in patients with genital endometriosis depending on tolerability of melatonin

© Tatyana E. Ivashchenko¹, Maria I. Yarmolinskaya^{1, 2}, Saimat Sh. Tk hazaplizheva¹

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

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Genital endometriosis is one of the most pressing problems of modern gynecology. Melatonin is a promising drug with a potentially curative effect on endometriosis.

AIM: The aim of this study was to conduct a comparative analysis of the genetic polymorphism of some genes encoding enzymes involved in melatonin metabolism.

MATERIALS AND METHODS: The genetic polymorphism in the *NAT2* and *CYP1B1* genes encoding enzymes involved in melatonin metabolism in patients with different tolerance to this drug was analyzed by PCR-RFLP analysis.

RESULTS: In patients with genital endometriosis, the presence of a wild-type allele (N) of the *NAT2* gene was associated with poor tolerance of melatonin. The *NAT2* (N / N) rapid acetylator phenotype combined with the low catalytic activity of *CYP1B1* (C / C) occurred more frequently in endometriosis patients having poor melatonin tolerability compared to the group of patients who tolerated the therapy well.

CONCLUSIONS: For patients with genital endometriosis with the wild-type (N) allele of the *NAT2* gene, melatonin administration is inappropriate due to numerous side effects during the drug use.

Keywords: genital endometriosis; melatonin; side effects; gene polymorphism; *NAT2*; *CYP1B1*.

To cite this article:

Ivashchenko TE, Yarmolinskaya MI, Tk hazaplizheva SSh. *NAT2* and *CYP1B1* genetic polymorphisms in patients with genital endometriosis depending on tolerability of melatonin. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(4):35–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD51149>

ОБОСНОВАНИЕ

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. Это обусловлено как высокой частотой встречаемости заболевания, так и многообразием его клинических проявлений: болевым синдромом, бесплодием, невынашиванием беременности, рецидивирующим характером заболевания. Эндометриоз выявляют у 70 % пациенток, обращающихся к врачу с жалобами на болевой синдром, и у 35–50 % пациенток, страдающих бесплодием [1, 2]. На сегодняшний день нет универсального метода, который бы гарантировал полное излечение и отсутствие рецидивов НГЭ. Несмотря на существующие методы комбинированного лечения, эндометриоз характеризуется высокой частотой рецидивов, что приводит к повторным хирургическим вмешательствам. Наряду с хирургическим удалением очагов, патогенетически обоснованная гормональная терапия занимает ведущее место в лечении заболевания [3]. Однако следует отметить недостатки схем гормонотерапии: невозможность наступления беременности на фоне лечения большинством препаратов, оказывающих антигонадотропное действие, наличие серьезных побочных эффектов, а также неэффективность стандартных схем лечения у части больных. В связи с этим дальнейшее изучение патогенеза заболевания, поиск новых препаратов с терапевтическим эффектом в отношении эндометриоза или описание таких эффектов у лекарственных средств является важной и актуальной задачей в современной гинекологии.

Одним из перспективных препаратов с потенциально лечебным эффектом в отношении генитального эндометриоза является мелатонин. Мелатонин — гормон индоламинового типа, синтезируемый секреторными клетками эпифиза из серотонина под действием N-ацетилтрансферазы (NAT) и оксиндол-О-метилтрансферазы [4]. Рецепторы к мелатонину присутствуют во многих органах репродуктивной системы, таких как молочная железа, миоэпителий, клетки гранулезы и т. д. [5]. Мелатонин — мощный антиоксидант [6, 7], он также оказывает противоопухолевое, онкостатическое действие. Экзогенное введение данного препарата приводит к снижению частоты возникновения опухолей, тогда как пинеалэктомия стимулирует рост опухолей [2, 8].

Известно, что развитие эндометриоза сопровождается неэффективной воспалительной реакцией, оксидативным стрессом, избыточной пролиферацией, неоангиогенезом, изменением выработки и рецепции стероидных гормонов. Терапевтический эффект мелатонина при эндометриозе может быть реализован путем нейтрализации свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие [6], а также путем подавления синтеза провоспалительных цитокинов, изменения

продукции матриксных металлопротеиназ и моделирования процессов ангиогенеза [9, 10]. Известно, что мелатонин снижает активность ароматазы, повышает экспрессию эстроген-сульфотрансферазы, что позволяет говорить об антиэстрогенном влиянии гормона эпифиза [2]. Т. J. Ness описали терапевтический эффект приема мелатонина в дозе 10 мг в день в течение 8 нед. для лечения эндометриоз-ассоциированной боли [11].

На основании изучения модели хирургически индуцированного эндометриоза у крыс линии Wistar были продемонстрированы высокая эффективность применения мелатонина, а также положительный дозозависимый эффект в отношении резорбции и уменьшения эндометриоидных гетеротопий [12]. В клинической практике у больных НГЭ наблюдался более выраженный положительный эффект мелатонина в составе комбинированной терапии в отношении уменьшения болевого синдрома и улучшения психоэмоционального фона по сравнению со стандартной гормонотерапией [13].

Полученные данные позволяют рассматривать мелатонин как перспективный и эффективный препарат при лечении эндометриоза. Антигонадотропный эффект мелатонина дозозависимый, но при применении препарата у части пациентов возникает ряд побочных эффектов, таких как головная боль, нарушения сна в виде частых пробуждений по ночам, бессонницы, тошнота, выраженная утренняя сонливость, которые являются причиной прекращения курса терапии.

Можно предположить, что плохая переносимость препарата связана с полиморфизмом генов, кодирующих ферменты, вовлеченные в метаболизм мелатонина.

Цель — провести сравнительный анализ полиморфизма некоторых генов, кодирующих ферменты, вовлеченные в метаболизм мелатонина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При выполнении работы образцы ДНК получены от 59 пациенток репродуктивного возраста с верифицированным НГЭ, который был установлен на основании операционной лапароскопии и подтвержден результатами гистологического исследования. Стадию распространенности процесса определяли согласно пересмотренной классификации Американского общества фертильности (R-AFS). Все пациентки получали терапию мелагеном в дозе 6 мг от 2 до 6 мес.

Экстракцию геномной ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили в соответствии с методикой, приведенной в руководстве J. Sambrook и соавт. с некоторыми модификациями [14].

Полиморфные варианты генов *NAT2*, *CYP1B1* определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) со специфическими олигопраймерами с последующим рестрикционным анализом. Для амплификации использовали программируемый термоциклер фирмы

Таблица 1. Условия проведения полимеразной цепной реакции

Ген	Денатурация	Денатурация	Отжиг	Синтез	Синтез
	32 цикла				
<i>NAT2</i>	94 °C — 7 мин	94 °C — 1 мин 10с	52 °C — 1 мин 15 с	68 °C — 1 мин 30 с	72 °C — 7 мин
<i>CYP1B1</i>	95 °C — 4 мин	95 °C — 40 с	60 °C — 40 с	72 °C — 40 с	72 °C — 5 мин

Таблица 2. Рестриктазы и анализ полиморфных вариантов генов метаболизма

Ген	Полиморфизм	Размер ПЦР-продукта	Эндонуклеаза	Аллель и размер фрагментов рестрикции
<i>CYP1B1</i>	L432V	227 п. о.	Pst I	I — 208 + 19 п. о. V — 227 п. о.
<i>NAT2</i>	C481T	547 п. о.	Kpn1	S1 — 547 п. о.
	G590A	547 п. о.	Taq1	S2 — 392 + 15 п. о.
	G857A	547 п. о.	BamH1	S3 — 547 п. о.

Примечание: п. о. — пары оснований; ПРЦ — полимеразная цепная реакция.

«ДНК-технология» (Москва). Смесь для амплификации объемом 25 мкл включала 15 нМ каждого праймера, 67 мМ трис-НСl (рН 8,8), 16,6 мМ сульфата аммония, 6,7 мМ MgCl₂, 6,7 мМ ЭДТА, 10 мМ меркаптоэтанол, 170 мкг BSA, 1,0 мМ каждого dNTP и 1U ДНК-полимеразы («Бион», Москва). Для амплификации фрагмента гена *CYP1A1* применяли праймеры: *CYP1B1* F CGTGGGAGGGACCGTCTGC, *CYP1B1* R TCTCCGGGTAGGCCACTGC. Для амплификации фрагмента гена *NAT2* использовали праймеры: *NAT2* F 5'<GCT GGG TCT GGA AGC TCC TC>3'; *NAT2* R 5'<TTG GGT GAT ACA TAC ACA AGG G>3'.

Условия проведения ПЦР представлены в табл. 1.

Рестриктирование амплифицированных ДНК-фрагментов проводили согласно рекомендации фирмы-изготовителя («Сибэнзим»).

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей гена *NAT2* у больных наружным генитальным эндометриозом

Генотипы/аллели	Наружный генитальный эндометриоз	
	n	%
N/N	4	6,78
S1/N	17	28,8
S2/N	3	5,1
S3/N	1	1,7
S1/S1	12	20,3
S1/S2	11	18,64
S1/S3	—	—
S2/S2	7	11,86
S2/S3	4	6,77
Всего	59	100
Аллели		
N	29	24,58
S1	52	44,1
S2	32	27,1
S3	5	4,2

ПЦР-продукты гидролизировали эндонуклеазой рестрикции (см. табл. 1) при 37 °C в течение 16 ч в 10 мкл реакционной смеси, содержащей 5 мкл амплификата, 3 мкл воды, 1 мкл ×10 буфера, рекомендованного производителем для каждой рестриктазы, и 10 ед. (0,5 мкл) рестриктазы.

Рестриктазы и анализ полиморфных вариантов генов метаболизма представлены в табл. 2.

Полноту гидролиза оценивали по результатам электрофореза в 7,5 % полиакриламидном геле (ПААГ).

ПААГ окрашивали водным раствором бромистого этидия (0,5 мкг/мл), просматривали в ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе Macrovue 50 (Pharmacia LKB, Великобритания) и регистрировали изображение с применением системы видео-гель-документации (Vilber Lourmat).

Статистическую обработку полученных результатов выполняли в программе Microsoft Excel 2002. Достоверность различий частот определяли с помощью точного двустороннего критерия Фишера по стандартной формуле с учетом поправки Йейтса для парных сравнений с контрольной группой и с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) по стандартной формуле с учетом поправки Йейтса для парных сравнений и поправки Бонферрони для множественных сравнений с контрольной группой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследовали полиморфизм генов ариламин-N-ацетилтрансферазы 2 (*NAT2*) и цитохрома P450 1B1 (*CYP1B1*). Образцы ДНК были получены из лимфоцитов периферической крови 59 пациенток с НГЭ I–IV стадий по классификации R-AFS, подтвержденным лапароскопически и гистологически, которые получали терапию мелатонином в дозе 6 мг от 2 до 6 мес. Хорошо переносили мелатонин 64 % ($n = 38$) пациенток, у 36 % ($n = 21$) женщин отмечены плохая переносимость препарата

Таблица 4. Распределение частот генотипов и аллелей гена *NAT2* в зависимости от переносимости мелатонина

Генотипы/аллели	Хорошая переносимость		Плохая переносимость		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<i>N/N</i>	1	2,6	3	14,3	>0,05
<i>S1/N</i>	9	23,7	8	38,1	>0,05
<i>S2/N</i>	1	2,6	2	9,5	>0,05
<i>S3/N</i>	1	2,6	–	–	>0,05
<i>S1/S1</i>	9	23,7	3	14,3	>0,05
<i>S1/S2</i>	10	26,3	1	4,76	>0,05
<i>S1/S3</i>	–	–	–	–	–
<i>S2/S2</i>	5	13,2	2	9,5	>0,05
<i>S2/S3</i>	2	5,3	2	9,5	>0,05
Всего	38	100	21	100	
<i>Аллели</i>					
<i>N</i>	13	17,1	16	38,1	0,02
<i>S1</i>	37	48,7	15	35,7	>0,05
<i>S2</i>	23	30,3	9	21,8	>0,05
<i>S3</i>	3	3,9	2	4,76	>0,05

и побочные эффекты (сонливость, частые просыпания по ночам, головные боли, бессонница), в связи с которыми препарат пришлось отменить.

Известно, что *NAT2* — ген, продукт которого играет важную роль в ацетилировании ароматических и гетероциклических аминов, лекарственных препаратов, содержащих ароматические аминные группы, а также участвует в метаболизме мелатонина.

Гомозиготное состояние по *N*-аллелю гена *NAT2* в группе пациенток с НГЭ отмечено в 6,78 % случаев (табл. 3).

Доля больных с НГЭ, гомо- и гетерозиготных (генотипы *S1/N*, *S2/N*, *S3/N*) по *N*-аллелю, относящихся к категории «быстрых» ацетиляторов, равнялась 42,37 %. Частота аллеля дикого типа (*N*) в группе больных НГЭ составила 24,58 %.

У пациенток с плохой переносимостью мелатонина частота аллеля дикого типа (*N*) была достоверно выше (38,1 %), чем у пациенток с хорошей переносимостью препарата (17,1 %) (табл. 4). Гомо- и гетерозиготы по *N*-аллелю (фенотип быстрого ацетилирования; генотипы *N/N*, *S1/N*, *S2/N*, *S3/N*) достоверно чаще встречались в группе пациенток с плохой переносимостью препарата по сравнению с женщинами, у которых не было побочных эффектов и переносимость мелаксена была хорошая (61,9 и 31,6 % соответственно, $p = 0,024$) (рис. 1). Согласно коэффициенту отношения шансов (ОШ) носительство аллеля дикого типа (*N*) в 3,5 раза увеличивает риск плохой переносимости мелатонина (ОШ 3,521, ДИ 1,154–10,742).

Цитохром P450 1B1 (*CYP1B1*) является членом семейства генов цитохрома P450 и кодирует один из основных ферментов, участвующих в гидроксилировании

эстрогенов и антиоксидантной защите (фермент первой фазы детоксикации). Данный фермент вовлечен в процесс деградации мелатонина. Существует несколько полиморфных вариантов гена *CYP1B1*, одним из которых является полиморфизм 4326 C/G (*L432V*, *rs1056836*), связанный с более высокой каталитической активностью по сравнению с аллелем дикого типа.

При анализе распределения частот генотипов и аллелей гена *CYP1B1* не было выявлено достоверных отличий в подгруппах с различной переносимостью мелатонина. Полиморфный аллель *G*, связанный с повышенной каталитической активностью, при плохой переносимости препарата встречался несколько чаще, чем при хорошей (47,6 и 38,2 % соответственно) (табл. 5).

Проанализированы частоты некоторых сочетанных генотипов *NAT2* и *CYP1B1*, характерные для различного

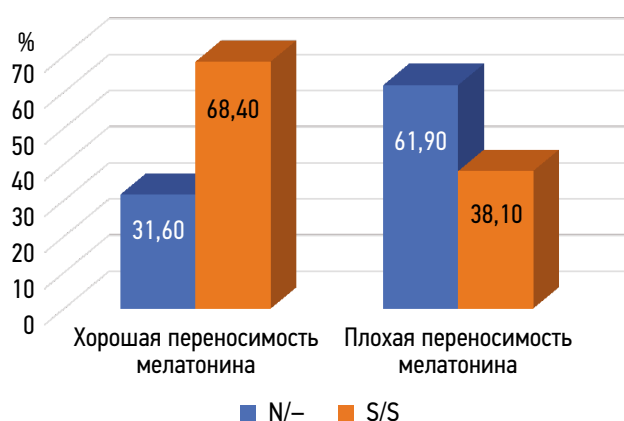
**Рис. 1.** Распределение частот генотипов *NAT2* в зависимости от переносимости мелатонина

Таблица 5. Распределение частот генотипов и аллелей гена *CYP1B1* у больных наружным генитальным эндометриозом в зависимости от переносимости мелатонина

Генотипы/аллели	Хорошая переносимость		Плохая переносимость	
	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>
<i>C/C</i>	42,1	16	28,6	6
<i>C/G</i>	39,4	15	47,6	10
<i>G/G</i>	18,4	7	23,8	5
Всего	100	38	100	21
<i>Аллели</i>				
<i>G</i>	38,2	29	47,6	20
<i>C</i>	61,8	47	52,4	22
Всего	100	76	100	42

уровня накопления мелатонина в организме. Для максимального накопления мелатонина наиболее характерны генотип, соответствующий фенотипу «быстрого» ацетилирования по *NAT2* (накопление эндогенного мелатонина), и низкая каталитическая активность *CYP1B1* (замедление деградации как эндогенного, так и экзогенного мелатонина), а для минимального — генотип, соответствующий фенотипу «медленного» ацетилирования по *NAT2* (накопление эндогенного мелатонина), и высокая каталитическая активность *CYP1B1* (замедление деградации как эндогенного, так и экзогенного мелатонина). Установлено достоверное повышение частоты встречаемости генотипа *N/N(NAT2)+C/C(CYP1B1)*, соответствующего фенотипу быстрого накопления мелатонина у пациентов с плохой переносимостью препарата (14 и 0 % соответственно, $p = 0,04$) (рис. 2).

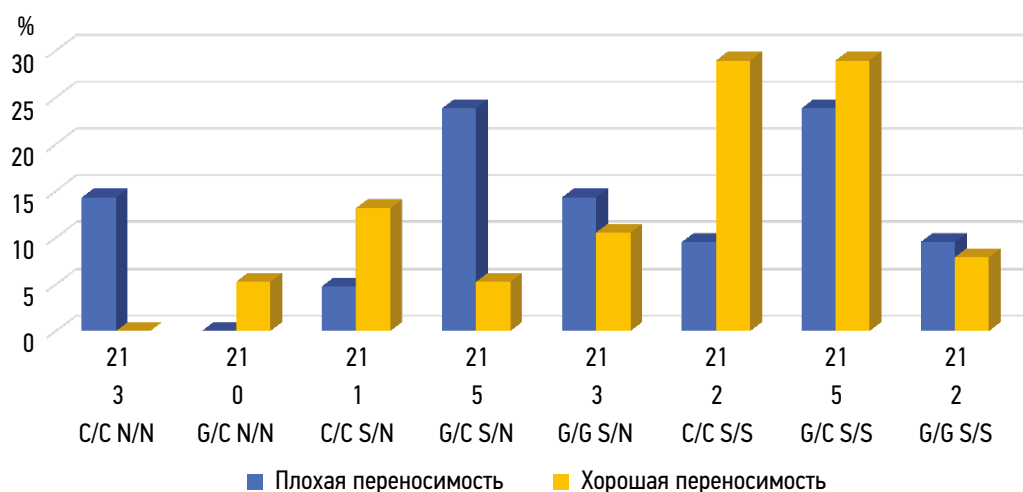
Согласно коэффициенту ОШ носительство сочетанного генотипа *N/N(NAT2)+C/C(CYP1B1)* в 14 раза увеличивает риск плохой переносимости мелатонина (ОШ 14,568, ДИ 1,002–100,742).

Таким образом, при исследовании полиморфизма генов *NAT2* выявлено, что аллель дикого типа (N) гена *NAT2*

у больных НГЭ ассоциирован с плохой переносимостью мелатонина. При анализе частот сочетанных генотипов *NAT2* и *CYP1B1* было также установлено, что фенотип «быстрого» ацетилирования по *NAT2(N/N)* в сочетании с низкой каталитической активностью *CYP1B1(C/C)* встречался чаще у пациенток с плохой переносимостью мелатонина по сравнению с пациентками, хорошо переносившими терапию. Можно предположить, что плохая переносимость препарата у индивидуумов с сочетанным генотипом *N/N(NAT2)+C/C(CYP1B1)* обусловлена недостаточным уровнем синтеза эндогенного мелатонина и недостаточно быстрой инактивацией как эндогенного, так и экзогенного мелатонина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение мелатонина у больных НГЭ с болевым синдромом, страдающих бесплодием, можно рассматривать в качестве эффективного компонента как в комбинированной терапии заболевания, так и в качестве монотерапии. Однако применение мелатонина в клинической практике у ряда женщин в качестве комбинированной терапии НГЭ

**Рис. 2.** Частоты сочетанных генотипов по генам *NAT2* и *CYP1B1* у пациентов с различной переносимостью мелатонина

не всегда представляется возможным в связи с рядом причин, основными из которых являлись плохая переносимость препарата и наличие побочных эффектов.

На основании полученных результатов исследования установлено, что у больных НГЭ аллель дикого типа (N) гена *NAT2* ассоциирован с плохой переносимостью мелатонина. Отмечено также, что фенотип «быстрого» ацетилирования по *NAT2(N/N)* в сочетании с низкой каталитической активностью *CYP1B1(C/C)* встречался чаще у пациенток с эндометриозом, плохо переносящих мелатонин, по сравнению с группой пациенток, которые хорошо переносили терапию.

Полученные результаты обосновывают необходимость продолжения исследований в данном направлении для углубленного понимания патогенеза

заболевания, а также применения мелатонина в качестве таргетной терапии. Однако у больных НГЭ с аллелем дикого типа (N) гена *NAT2* назначение мелатонина мы считаем нецелесообразным в связи с развитием многочисленных побочных эффектов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках темы фундаментальных научных исследований 2019–2021 гг.: АААА-А19-119030490009-6.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vanhie A., Tomassetti C., Peeraer K. et al. Challenges in the development of novel therapeutic strategies for treatment of endometriosis // *Expert Opin. Ther. Targets*. 2016. Vol. 20. No. 5. P. 593–600. DOI: 10.1517/14728222.2016.1118461
2. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2017.
3. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А. и др. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: клинические рекомендации. Москва, 2013. [дата обращения 12.05.2021]. Доступ по ссылке: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Endometrioz-diagnostika-i-lechenie.pdf>
4. Мелатонин: теория и практика / под ред. С.И. Рапопорт, В.А. Голиченкова. Москва: Медпрактика-М, 2009.
5. Tenorio F., Simões Mde J., Teixeira V.W., Teixeira Á.A. Effects of melatonin and prolactin in reproduction: review of literature // *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2015. Vol. 61. No. 3. P. 269–747. DOI: 10.1590/1806-9282.61.03.269
6. Yang H.L., Zhou W.J., Gu C.J. et al. Pleiotropic roles of melatonin in endometriosis, recurrent spontaneous abortion, and polycystic ovary syndrome // *Am. J. Reprod. Immunol*. 2018. Vol. 80. No. 1. P. e12839. DOI: 10.1111/aji.12839
7. Alpay Z., Saed G.M., Diamond M.P. Female infertility and free radicals: potential role in adhesions and endometriosis // *J. Soc. Gynecol. Investig*. 2006. Vol. 13. P. 390–398. DOI: 10.1016/j.jsg.2006.05.002
8. Menéndez-Menéndez J., Martínez-Campa C. Melatonin: an anti-tumor agent in hormone-dependent cancers // *Int. J. Endocrinol*. 2018. Vol. 2018. P. 30. DOI: 10.1155/2018/3271948
9. Bondy S.C., Campbell A. Mechanisms underlying tumor suppressive properties of melatonin // *Int. J. Mol. Sci*. 2018. Vol. 19. No. 8. P. e2205. DOI: 10.3390/ijms19082205
10. Ostjen C.A., Rosa C.G.S., Hartmann R.M. et al. Anti-inflammatory and antioxidant effect of melatonin on recovery from muscular trauma induced in rats // *Exp. Mol. Pathol*. 2019. Vol. 106. P. 52–59. DOI: 10.1016/j.yexmp.2018.12.001
11. Ness T.J. Not always lost in translation // *Pain*. 2013. Vol. 154. No. 6. P. 775. DOI: 10.1016/j.pain.2013.03.022
12. Ярмолинская М.И., Тхазаплизева С.Ш., Молотков А.С. и др. Эффективность мелатонина в лечении хирургически индуцированного эндометриоза у крыс // *Проблемы репродукции*. 2018. Т. 24. № 5. С. 33–40. DOI: 10.17116/repro20182405133
13. Патент РФ № 2693050, МПК А61К31/4045, А61Р15/0. № 2018132521; заявл. 11.09.2018; опубл. 01.07.2019. Бюл. № 19. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Тхазаплизева С.Ш. Способ лечения наружного генитального эндометриоза. [дата обращения 12.05.2021]. Доступ по ссылке: <https://patent.ru/patent/RU2693050C1.pdf>
14. Sambrook J., Fritsch E.P., Maniatis T. *Molecular cloning: a laboratory*. NY: Cold Spring Harbour, 1989.

REFERENCES

1. Vanhie A, Tomassetti C, Peeraer K, et al. Challenges in the development of novel therapeutic strategies for treatment of endometriosis. *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20(5): 593–600. DOI: 10.1517/14728222.2016.1118461
2. Yarmolinskaya MI, Aylamazyan EK. *Genital'nyy endometrioz. Razlichnye grani problem*. Saint Petersburg: Eko-vektor; 2017. (In Russ.)
3. Adamjan LV, Andreeva EN, Apolihina IA, et al. *Jendometrioz: diagnostika, lechenie i reabilitacija: klinicheskie rekomendacii*. Moscow; 2013. (In Russ.). [cited 2021 May 5]. Available from: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Endometrioz-diagnostika-i-lechenie.pdf>
4. Rapoport SI, Golichenkov VA, editors. *Melatonin: teoriya i praktika*. Moscow: Medpraktika-M; 2009. (In Russ.)
5. Tenorio F, Simões Mde J, Teixeira VW, Teixeira ÁA. Effects of melatonin and prolactin in reproduction: review of literature. *Rev Assoc Med Bras*. 2015;61(3):269–747. DOI: 10.1590/1806-9282.61.03.269
6. Yang HL, Zhou WJ, Gu CJ, et al. Pleiotropic roles of melatonin in endometriosis, recurrent spontaneous abortion, and polycystic ovary syndrome. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(1):e12839. DOI: 10.1111/aji.12839
7. Alpay Z, Saed GM, Diamond MP. Female infertility and free radicals: potential role in adhesions and endometriosis. *J Soc Gynecol Investig*. 2006;13:390–398. DOI: 10.1016/j.jsg.2006.05.002

8. Menéndez-Menéndez J, Martínez-Campa C. Melatonin: an anti-tumor agent in hormone-dependent cancers. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:30. DOI: 10.1155/2018/3271948
9. Bondy SC, Campbell A. Mechanisms underlying tumor suppressive properties of melatonin. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):e2205. DOI: 10.3390/ijms19082205
10. Ostjen CA, Rosa CGS, Hartmann RM, et al. Anti-inflammatory and antioxidant effect of melatonin on recovery from muscular trauma induced in rats. *Exp Mol Pathol.* 2019;106:52–59. DOI: 10.1016/j.yexmp.2018.12.001
11. Ness TJ. Not always lost in translation. *Pain.* 2013;154(6):775. DOI: 10.1016/j.pain.2013.03.022
12. Yarmolinskaya MI, Tk hazaplizheva SSh, Molotkov AS, et al. Effectiveness of melatonin in the treatment of surgically induced endometriosis in rats. *Problemy reprodukcii.* 2018;24(5):33–40. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20182405133
13. Patent RUS No. 2693050, MPK A61K31/4045, A61P15/0. No. 2018132521; zayavl. 11.09.2018; opubl. 01.07.2019 Bjul. No. 19. Jarmolinskaja MI, Molotkov AS, Thazaplizheva SSh. *Sposob lechenija naruzhnogo genital'nogo jendometrijoza.* (In Russ.). [cited 2021 May 5]. Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2693050C1.pdf>
14. Sambrook J, Fritsch EP, Maniatis T. *Molecular cloning: a laboratory.* NY: Coldspring Harbour; 1989.

ОБ АВТОРАХ

Татьяна Эдуардовна Иващенко, д-р биол. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8549-6505>;
Scopus Author ID: 7004724202; RSCI Author ID: 85567;
e-mail: tivashchenko2011@mail.ru

***Мария Игоревна Ярмолинская**, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН;
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;
Researcher ID: P-2183-2014; Scopus Author ID: 7801562649;
eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Саймат Шауаловна Тхазаплизева;
e-mail: Saim86@mail.ru

AUTHORS INFO

Tatyana E. Ivaschenko, Dr. Sci. (Biol.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8549-6505>;
Scopus Author ID: 7004724202; RSCI Author ID: 85567;
e-mail: tivashchenko2011@mail.ru

***Maria I. Yarmolinskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences;
address: 3 Mendeleevskaya Line, Saint Petersburg, 199034, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;
Researcher ID: P-2183-2014; Scopus Author ID: 7801562649;
eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Saimat Sh. Tk hazaplizheva, MD;
e-mail: Saim86@mail.ru