

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ПРОЦЕССЫ КЛЕТОЧНОГО ОБНОВЛЕНИЯ ПРИ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Качурина М.С.¹, Зайнетдинова Л.Ф.¹, Куренков Е.Л.¹

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: masha.kachurina@mail.ru

Эндометриоз является одной из важнейших медико-социальных проблем. Это приводит к функциональным и структурным расстройствам в репродуктивной системе, изменению психоэмоционального состояния женщины, сексуальным дисфункциям. При этом очень важно учитывать значительное снижение качества жизни пациенток. Существует множество теорий происхождения эндометриоза, однако ни одна теория не может полностью объяснить патогенез этого заболевания. Манифестация клинической картины заболевания и риск рецидивирования взаимосвязаны с изменениями определенных молекулярно-биологических маркеров. Особый интерес вызывают сообщения о снижении апоптоза при эндометриозе и повышении пролиферативной активности клеток как эктопического, так и эутопического эндометрия. Очевидно, что апоптоз индуцируется эндогенными факторами. В последние годы к одному из ключевых факторов паракринной системы относят мелатонин. Принимая во внимание большое количество мелатонин-продуцирующих клеток во многих органах, широкий спектр биологической активности мелатонина и его свойство регулятора биологических ритмов, было выдвинуто предположение, что мелатонин может играть ключевую роль в качестве паракринной сигнальной молекулы для локальной координации клеточных функций и межклеточных связей. Одним из важнейших биологических свойств мелатонина является его способность контролировать клеточное деление. В данной статье отражена роль процессов клеточного обновления при развитии эндометриоза и влияние на эти процессы мелатонина.

Ключевые слова: мелатонин, эндометриоз, пролиферация, апоптоз.

MELATONIN INFLUENCE ON THE PROCESSES OF CELL RENEWAL IN GENITAL ENDOMETRIOSIS.

Kachurina M.S.¹, Zaynetdinova L.F.¹, Kurenkov E.L.¹

¹FSBEI of Higher Education "South-Ural state medical university" of Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: masha.kachurina@mail.ru

Endometriosis is one of the most important medical and social problems. This leads to functional and structural disorders in the reproductive system, change of psychoemotional state of women, sexual dysfunctions. Thus it's very important to take into account a significant decline in the quality of patients life. There are many theories of the origin of endometriosis, however, no single theory can fully explain the pathogenesis of this disease. The manifestation of clinical picture of the disease and the risk of recurrence interrelated with changes in defined molecular biological markers. Of special interest are reports of reduced apoptosis in endometriosis and enhancing proliferative activity of cells as ectopic and of the eutopic endometrium. Obviously, apoptosis is induced by some endogenous factors. In recent years, one of the key factors in the paracrine system include melatonin. Taking into account a large number of melatonin-producing cells in many organs, the wide range of biological activity of melatonin and its regulator of biological rhythms, it has been suggested that melatonin may play a key role as a paracrine signal molecule for the local coordination of cellular functions and intercellular relationships. One of the most important biological properties of melatonin is its ability to control cell division. In this article reflects the role of the processes of cell renewal in the development of endometriosis and the influence on these processes of melatonin.

Keywords: melatonin, endometriosis, proliferation, apoptosis.

Несмотря на более чем вековую историю изучения, эндометриоз остаётся одной из главных загадок нашего времени. Среди гинекологической патологии в структуре он занимает третье место. Около 50% женщин с сохранённой менструальной функцией страдают эндометриозом. По данным ВОЗ, при обращении пациентки с болевым синдромом

к врачам общей практики, диагноз эндометриоза устанавливается только через 6 лет. В течение этого времени у пациенток увеличивается число и интенсивность боли (хроническая тазовая боль, дисменорея, диспареуния) [1].

Это приводит к функциональным и структурным расстройствам в репродуктивной системе, изменению психоэмоционального состояния, сексуальным дисфункциям, социальной дезадаптации женщины. При этом очень важно учитывать значительное снижение качества жизни пациенток [2; 3]. Кроме того, наличие эндометриоза негативно сказывается на функции яичников [4, 5]. Нарушаются процессы фолликуло-, оогенеза и раннего эмбриогенеза, что приводит к бесплодию [6; 7].

Впервые морфологически эндометриоз в научной литературе описал V. Rokitansky (1860), назвав его «аденомиома». Термин «эндометриоз» в клинической практике предложил J. Sampson в 1925 году.

По гистологическому строению эндометриоз характеризуется наличием эпителиальных и стромальных элементов эндометрия в эктопическом месте [8]. При этом соотношение железистого эпителия и стромы в различных эндометриозидных очагах отличается в зависимости от локализации процесса [2].

Многообразие локализаций эндометриоза и разнообразие клинической картины привело к большому числу теорий его происхождения. Однако ни одна из них не может полностью объяснить возникновение и разрастание эндометриозидных гетеротопий за пределами слизистой оболочки матки и особенности клинического течения эндометриоза. Остается открытым вопрос, почему часть клеток эндометрия сохраняет жизнеспособность вне полости матки и обладает способностью к инфильтративному росту в окружающие ткани [9].

В результате этого возникают трудности, с которыми сталкивается врач при выборе метода лечения пациентки и особенно в процессе профилактики и своевременной диагностики рецидива заболевания. При ведении пациенток с эндометриозом следует учитывать, что это хроническое заболевание, склонное к рецидивированию. Поэтому современный подход к лечению таких пациенток включает хирургическое лечение и длительную медикаментозную терапию, направленную на сохранение репродуктивной функции, улучшение качества жизни и предотвращение рецидивов заболевания. При этом терапия должна быть эффективной, безопасной при длительном применении, хорошо переносимой и финансово доступной.

От злокачественной опухоли эндометриоз отличает отсутствие клеточной атипии и зависимость клинической картины от менструального цикла [2; 3]. Установлено, что вариант эндометриоза яичников, при котором характерна чрезмерная пролиферация клеток и

устойчивость к апоптозу, коррелирует с повышением риска развития светлоклеточного и эндометриоидного рака яичников [10].

При эндометриозе в организме женщины развиваются определённые патологические процессы, протекающие на фоне ослабления Т-клеточного звена иммунитета, повышенной пролиферативной активности клеток гетеротопического и эутопического эндометрия при наличии эстрогенного влияния. При этом манифестация клинической картины заболевания и риск рецидивирования взаимосвязаны с изменениями определенных молекулярно-биологических маркёров. Следовательно, современные данные о происхождении и развитии эндометриоза указывают на то, что это заболевание мультифакторное и системное [2].

Имея в арсенале современные методы молекулярной диагностики, в последнее время активно изучаются новые аспекты патогенеза эндометриоза, а именно - роль нарушения регуляции пролиферации, апоптоза, неоангиогенеза и адгезии [11; 12]. Для эндометриоидного очага характерны признаки автономного роста и дисбаланс между пролиферативной и апоптотической активностью клеток [13]. В последние годы исследователи, используя возможности иммуногистохимического анализа, изучают роль различных биомолекулярных маркёров в прогнозировании течения эндометриоза [11; 14]. Представляет большой интерес изучение активности районов ядрышковых организаторов для оценки степени напряженности рибосомального синтеза в клетках эктопированных очагов эндометрия, а также в перифокальной зоне [15].

Эндометриоидные гетеротопии могут проникать в различные ткани, достигать кровеносных и лимфатических сосудов, а также способны диссеминировать. Отмечено, что соотношение железистого эпителия и стромы в очагах эндометриоза различной локализации неодинаково. Разрастание именно стромального компонента эндометриоидного очага вызывает инфильтрацию и дальнейшую деструкцию поражённой ткани. Достоверно установлено, что при аденомиозе и ретроцервикальном эндометриозе преобладает стромальный компонент. При этом в эктопиях при эндометриозе яичников, париетальной и висцеральной брюшины, связочного аппарата матки соотношение стромального и эпителиального компонента может быть различно [2].

Состав и количество стромы влияет на циклические изменения эпителия в очагах эндометриоза. Пролиферация эпителия невозможна без стромы, так как она играет важную роль в дифференцировке и функциональной активности эпителиального компонента [2].

Особый интерес вызывают сообщения о снижении апоптоза и повышении пролиферативной активности клеток как эктопического, так и эутопического эндометрия, что приводит к увеличению клеточности эндометриодных очагов [2; 16].

Очевидно, что апоптоз индуцируется какими-то эндогенными факторами. Оказалось,

что апоптоз многих клеток может быть вызван лишением их необходимых факторов роста или гормонов. Эффект факторов роста и гормонов на индукцию и подавление апоптоза обусловлен их действием на специфические рецепторы: мембранные (в случае большинства факторов роста) или ядерные (в случае половых гормонов и глюкокортикостероидов), причем реакция клеток зависит от уровня экспрессии ими этих рецепторов [17].

Определяя интенсивность апоптоза (CD-95, Bcl-2, bax), пролиферации (PCNA, Ki-67, c-myc), неоангиогенеза (CD-64), инвазии (MMPS) и экспрессии факторов роста (EGF, FGF, EGFR, IGF, PDGF) в эутопическом эндометрии и эндометриоидной гетеротопии, некоторые исследователи предполагают возникновение эндометриоза из клеток гиперплазированного эндометрия [14]. По данным Ищенко А.И., Кудриной Е.А. (2008), особенностью морфологической структуры эндометриоза является отсутствие корреляции между митотической активностью эктопий эндометриоза и морфологической характеристикой эндометрия. Кроме этого, отмечается полиморфизм железистого компонента очага эндометриоза. Железистый компонент у одной и той же пациентки может соответствовать разным фазам менструального цикла [2].

Cornillie F.J. et al. (1990) отмечают взаимосвязь между стромально-мезенхимальными соотношениями в очагах эндометриоза и состоянием стероидной рецепции в них. В ходе исследований отмечено снижение количества прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в эндометриоидных очагах. Имеются работы, указывающие на то, что по мере удаления эндометриоидного очага от матки в нем снижается количество рецепторов [2; 18]. Гормоны в большинстве случаев не оказывают прямого влияния на активность очага эндометриоза, а активируют различные факторы роста и другие компоненты паракринной системы [3].

В последние годы к одному из ключевых факторов паракринной системы относят мелатонин.

Мелатонин (МТ) впервые был обнаружен в эпифизе в 1958 году. Он является основным регулятором биологических ритмов в организме человека [19]. МТ представляет собой 5-метокси-N-ацетилированный дериват серотонина (N-ацетил-метокситриптамиин), а ключевыми ферментами его синтеза являются N-ацетилтрансфераза (НАТ) и гидроксиндол-О-метилтрансфераза (ГИОМТ).

В течение суток в организме человека вырабатывается около 30 мкг мелатонина. Порядка 80% этого количества синтезируется ночью. Максимальное количество мелатонина секретируется в 2.00 часа ночи [20].

За прошедшие годы было доказано, что МТ влияет на множество биологических процессов в организме человека [21]. Он участвует в созревании и развитии полового аппарата, пигментном обмене, работе иммунной системы, регуляции настроения и сна,

пролиферации и дифференцировке клеток [20; 22; 23]. Мелатонин является одним из самых мощных антиоксидантов в организме [24; 25]. Кроме того, уровень мелатонина влияет на развитие, течение и прогноз онкологических заболеваний [26; 27].

По данным литературы, за первую половину прошлого века средний вес эпифиза зрелого плода уменьшился почти в два раза [28]. По-видимому, это может быть связано с изменением условий жизни человека по мере развития цивилизации. Негативно на человека влияют высокая световая «загрязненность» ночных городов, шум от автомобилей и самолётов, использование телевидения и компьютера, а также нарушение естественных для человека циклов активности–покоя и сна–бодрствования. Принимая во внимание большое количество мелатонин-продуцирующих клеток во многих органах, широкий спектр биологической активности мелатонина и его свойство регулятора биологических ритмов, было выдвинуто предположение, что мелатонин может играть ключевую роль в качестве паракринной сигнальной молекулы для локальной координации клеточных функций и межклеточных связей [20; 29].

В настоящее время установлено, что мелатонин синтезируется не только в эпифизе, но и в мелатонин-продуцирующих клетках за его пределами [20]. Эти клетки являются составной частью диффузной нейроэндокринной системы (ДНЭС). Данная система играет важную роль в процессе адаптации и поддержания гомеостаза организма. В пределах ДНЭС выделяют 2 звена: центральное и периферическое. К центральному звену относятся мелатонин-продуцирующие клетки эпифиза и сетчатки. Выработка мелатонина в этих клетках зависит от ритма свет-темнота. К периферическому звену относятся все остальные мелатонин-продуцирующие клетки в других органах, продукция гормона в которых, по-видимому, не зависит от степени освещённости [30].

Клетки, вырабатывающие мелатонин, найдены в ЖКТ, дыхательных путях, поджелудочной железе, надпочечниках, щитовидной железе, тимусе, мозжечке, мочеполовой системе, плаценте, сетчатке, печени, яичниках, эндометрии и других органах [30-32]. Кроме того, даже тучные клетки, тромбоциты, эпителиоциты, НК-клетки, эозинофилы вырабатывают мелатонин [31].

Очень важным свойством мелатонина является его влияние на процессы деления клеток [33]. В ходе работ были получены данные, что мелатонин может ингибировать рост клеток, зависящих от половых стероидных гормонов [34-36].

Большое количество работ посвящено изучению факторов, оказывающих влияние на секрецию МТ. В ходе исследований не было выявлено явных половых различий в продукции МТ у человека в различные возрастные периоды жизни. Не были выявлены значимые различия в секреции мелатонина в разные фазы менструального цикла [20].

Доказано, что мелатонин влияет на активность репродуктивной системы. Он активирует центральное звено через рецепторы гипоталамо-гипофизарной области, оказывая антигонадотропное действие. Кроме того, мелатонин действует на периферическое звено репродуктивной системы, регулируя секрецию эстрогенов яичниками [37]. В ходе исследований рецепторы к мелатонину обнаружены на клетках антральных фолликулов и желтого тела в яичниках крыс. Таким образом, может реализовываться прямое влияние мелатонина на функцию яичников [38; 39]. Наличие рецепторов мелатонина в ЦНС и половых железах, а также рецепторов к эстрогенам в эпифизе отражает сложную двустороннюю взаимосвязь между секрецией мелатонина и эстрогенов.

Влияние мелатонина на функцию яичников у человека до сих пор изучено недостаточно. Однако в ходе наблюдений отмечено, что при дисфункции половой системы нарушается нормальная секреция мелатонина. А при изменении секреции этого гормона происходят нарушения в репродуктивной системе [40-42].

Мелатонин является самым сильным эндогенным антиоксидантом, поглощая свободные радикалы. Он модулирует иммунный ответ, стимулируя выработку цитокинов и интерферона, усиливая цитотоксическую функцию NK-клеток. Кроме того, доказано, что мелатонин способен подавлять клеточную пролиферацию и индуцировать апоптоз [24].

Антиопухолевые эффекты мелатонина, по мнению исследователей, заключаются в его влиянии на синтез и секрецию гипофизарных и половых гормонов, вовлечённых в рост опухолей, модуляцию иммунного ответа на наличие опухолевых клеток, действие как эндогенного антиоксиданта и его прямые цитотоксические эффекты на опухолевые клетки [43; 44].

При исследовании злокачественных опухолей молочной железы отмечено, что мелатонин увеличивает процент гибели их в форме апоптоза [45].

Guney M. et al. (2008), а также Cetinkaya N. (2015) провели проспективное, плацебо-контролируемое исследование, в ходе которого показали, что мелатонин приводит к регрессии и атрофии эндометриодных гетеротопий у крыс [37; 46; 47].

В 2014 г. группой исследователей были изучены показатели 6-COMT и CA-125 у пациенток с эндометриозом. По результатам работы, различий в уровне 6-COMT в группе пациенток с эндометриодными кистами яичников и без эндометриоза не выявлено. При этом наблюдалась отрицательная корреляция между уровнем 6-COMT и CA-125, но статистически не значимая [37; 46; 48].

Гены, регулирующие апоптоз, относят к 3 группам: гены-супрессоры апоптоза (типа bcl-2 и bcl-x); гены, которые кодируют исполнительные элементы апоптоза (bax); промежуточные гены (Fas\Fаслиганд, p53, mус и WAF1). Онкосупрессорный ген p53

задерживает прогрессию опухолевых клеток на стадии G1. На фоне этого происходит повреждение ДНК, а далее - апоптоз клеток [49]. Обнаружено, что экспрессия p53 и WAF1 генов в MCF-7 опухолевых клетках увеличивается при действии мелатонина [49]. Взаимосвязи между уровнем мелатонина и экспрессией bcl-2, bcl-x и bax в ходе исследований пока получено не было, что представляет большой интерес для ученых [20].

Lisoni P. et al. (1994) изучили концентрацию МТ в 8 часов утра в сыворотке крови пациенток с локально ограниченными опухолями молочной железы, не получавших лечения. Кроме того, была оценена пролиферативная активность клеток опухоли с использованием экспрессии маркера Ki-67. Более высокие уровни мелатонина были у пациенток со слабой пролиферативной активностью клеток и отрицательной реакцией Ki-67, что может указывать на антипролиферативное действие мелатонина [50].

При раке яичника было продемонстрировано снижение концентраций мелатонина наряду с усилением экспрессии гена p53, что подтверждает предположение об экстрапинеальном мелатонине как местном паракринном факторе, препятствующем опухолевому росту [23; 27].

Известно, что синтез МТ имеет чётко выраженный суточный ритм. Он зависит от степени освещенности, приема определённых лекарственных препаратов, соблюдения ритма сон-бодрствование. Поэтому при изучении мелатонина необходимо соблюдение строгих правил забора биологических жидкостей. Уже упоминалось, что максимальное количество мелатонина вырабатывается в организме человека в 2 часа ночи, что создаёт трудности при его определении. Забор крови в данной ситуации нарушает естественный процесс сна и сам, непосредственно, влияет на процесс выработки мелатонина. Поэтому более удобно определение ночной экскреции его основного метаболита, которым является 6-сульфатоксимелатонин (6-COMT), в моче. Пробы мочи для анализа 6-COMT собирают у пациентов с 23 часов вечера до 7 утра. Установлено, что уровень 6-COMT, измененный в данной порции мочи, отражает ночное содержание мелатонина в крови, измеренное в 2 часа ночи. При этом следует отметить, что этот метод не нарушает сон, что важно для получения корректных результатов определения мелатонина. Для достоверного определения МТ и его метаболитов имеет значение отмена за 5-7 дней некоторых лекарственных препаратов (альфа- и бета-блокаторов, успокоительных средств, инсулина, нейролептиков, антидепрессантов) [20].

Таким образом, представляет интерес исследование роли мелатонина как местного паракринного фактора, влияющего на процесс клеточного обновления в гетеротопических очагах при эндометриозе яичников. Это может позволить внедрить в практику новые методики прогнозирования течения и лечения эндометриоза с учетом особенностей

патогенеза, что может снизить частоту рецидивов данного заболевания.

Список литературы

1. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. - М., 2013. – 86 с.
2. Ищенко А.И. Эндометриоз: современные аспекты / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина. – М.: МИА, 2008. – 176 с.
3. Адамян Л.В. Эндометриозы / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
4. Sanchez A.M., Viganò P., Somigliana E. et al. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary // Hum Reprod Update. 2014. Vol. 20, № 2. P. 217-230.
5. Giacomini E., Sanchez A.M., Sarais V. et al. Characteristics of follicular fluid in ovaries with endometriomas // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017. Vol. 209. P. 34-38.
6. Xu B., Guo N., Zhang X.M. et al. Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis // Sci Rep. 2015. Vol. 5. P. 10779.
7. Da Broi M.G., Navarro P.A. Oxidative stress and oocyte quality: ethiopathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility // Cell. Tissue Res. 2016. Vol. 364. P. 1-7.
8. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. – СПб.: СОТИС, 1994. – 480 с.
9. Vercellini P., Viganò P., Somigliana E., Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment // Nat. Rev. Endocrinol. 2014. Vol. 10, № 5. P. 261-275.
10. Давыдов А.И. Эндометриоидные кисты (эндометриомы) яичников: риск озлокачествления, его причины и методы профилактики / А.И. Давыдов, О.В. Чабан // Онкогинекология. – 2012. – № 2. – С. 39-48.
11. Экспрессия ароматазы цитохрома P-450 в эктопическом и эутопическом эндометрии при эндометриозе / О.В. Зайратьянц [и др.] // Архив патологии. – 2008. – Т. 70, № 5. – С. 16-20.
12. Маркеры пролиферации и апоптоза при наружном генитальном эндометриозе / И.В. Маркарьян [и др.] // Таврический медико-биологический вестн. – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 145-149.
13. Мовтаева Х.Р. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометриоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 23 с.

14. Молекулярно-биологические особенности эктопического и эутопического эндометрия при генитальном эндометриозе / О.В. Зайратьянц [и др.] // Архив патологии. – 2010. – Т. 72, № 5. – С. 6-12.
15. Содержание рибонуклеопротеидов в эритробластических островках костного мозга при различных функциональных состояниях эритропоэза / Е.Л. Куренков [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2006. – Т. 92, № 11. – С. 1339-1344.
16. Бурлев В.А. Апоптоз и пролиферативная активность в эндометрии при перитонеальном эндометриозе / В.А. Бурлев, С.В. Павлович, Н.А. Ильясова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 141, № 2. – С. 165-168.
17. Лушников Е.Ф. Гибель клетки (апоптоз) / Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов. – М.: Медицина, 2001. – 189 с.
18. Cornillie F.J., Oosterlynck D., Lauweryng J.M., Koninckx P.R. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance // FertilSteril. 1990. Vol. 53. P. 978-83.
19. Lerner A.B., Case J.D., Takahashi Y. et al. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes // Am. Chem. Soc. 1958. Vol. 80. № 10. P. 2587.
20. Кветная Т.В. Мелатонин – нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии / Т.В. Кветная, И.В. Князькин, И.М. Кветной. – СПб.: Деан, 2005. – 144 с.
21. Арушанян Э.Б. Мелатонин: биология, фармакология, клиника / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер. – Ставрополь: Изд-во Ставропольский гос. мед. ун-т, 2015. – 396 с.
22. Мелатонин как маркер старения и возрастной патологии / Т.В. Кветная [и др.] // Вестн. РУДН. – 2012. – № S7. – С. 125-126. – (Серия «Медицина»).
23. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: в 2 т.- 2-е изд., перераб. и доп. - СПб.: Наука, 2008. - Т. 1. - 481 с.; Т. 2. - 434 с.
24. Tamura H., Takasaki A., Taketani T. et al. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle // Endocrine Journal. 2013. Vol. 60, № 1. P. 1-13.
25. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X. et al. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers // J Pineal Res. 2016. Vol. 61, № 3. P. 253-278.
26. Majidinia M., Sadeghpour A., Mehrzadi S. et al. Melatonin: A pleiotropic molecule that modulates DNA damage response and repair pathways // J. Pineal. Res. 2017. Vol. 63, № 1. Epub 2017 May 18.
27. Reiter R.J., Rosales-Corral S.A., Tan D.X. et al. Melatonin, a Full Service Anti-Cancer Agent: Inhibition of Initiation, Progression and Metastasis // Int.J. Mol. Sci. 2017. Vol. 18, № 4. pii: E843.
28. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла

«бодрствование-сон». – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – 272 с.

29. Арушанян Э.Б. Мелатонин как лечебное средство: состояние вопроса сегодня и грядущие перспективы // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76, № 9. – С. 32-37.

30. Райхлин Н.Т. АПУД-система: общепатологические и онкологические аспекты: в 2-х ч. / Н.Т. Райхлин, И.М. Кветной, М.Ф. Осадчук. – Обнинск, 1993. - Ч. 1. – 127 с. Ч. 2. – 109 с.

31. Кветной И.М. Диффузная эндокринная система / И.М. Кветной, В.В. Южаков // Руководство по гистологии: в 2 т. – СПб.: СпецЛит, 2001. – Т. 2. – С. 509-541.

32. Akbulut K.G., Akbulut H., Akgun N., Gonul B. Melatonin decreases apoptosis in gastric mucosa during aging // Aging. Clin.Exp.Res. 2012. Vol. 24, № 1. P. 15-20.

33. Reiter R.J., Rosales-Corral S.A., Manchester L.C., Ta D.-X. Peripheral Reproductive Organ Health and Melatonin: Ready for Prime Time // Int. J. Mol. Sci. 2013. Vol. 14. P. 7231-7272.

34. Кос О., Gunduz B., Topcuoglu A. et al. Effects of pinealectomy and melatonin supplementation on endometrial explants in a rat model // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010. Vol. 153, № 1. P. 72-76.

35. Гарипова Г.Х. Клиническое значение мелатонина в течении и прогрессировании гиперпластических процессов эндометрия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Казань, 2007. – 24 с.

36. Бурчаков Д.И. Мелатонин – адаптоген женской репродуктивной системы // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 5. – С. 14-18.

37. Guney M., Oral B., Karahan N., Mungan T. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with melatonin // Fertil. Steril. 2008. Vol. 89. P. 934-942.

38. Banerjee J., Maitra D., Diamond M.P., Abu-Soud H.M. Melatonin prevents hypochlorous acid-induced alterations in microtubule and chromosomal structure in metaphase-II mouse oocytes // J. Pineal. Res. 2012. Vol. 53, № 2. P. 122-128.

39. Tamura H., Nakamura Y., Korkmaz A. et al. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications // FertilSteril. 2009. Vol. 92, № 1. P. 328-343.

40. 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. – 40 с.

41. Ярмолинская М.И. Мелатонин и генитальный эндометриоз – новые возможности терапии / М.И. Ярмолинская, Д.В. Зайцев, С.Ш. Тхазапличева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, № 1. – С. 67-75.

42. Ермоленко К.С. Современное состояние проблемы реализации фертильной функции женщин позднего репродуктивного возраста / К.С. Ермоленко, В.Е. Радзинский, С.И.

Рапопорт // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 1. – С. 10-15.

43. Callaghan B.D. Does the pineal gland have a role in the psychological mechanisms involved in the progression of cancer? // *Med Hypotheses*. 2002. Vol. 59. № 3. P. 302-311.

44. Ермаченков М.Н. Мелатонин и рак толстой кишки / М.Н. Ермаченков, А.В. Гуляев, В.Н. Анисимов // *Вестн. Северо-западного гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова*. – 2012. – № 1. – С. 78-83.

45. Alonso-González C., Menéndez-Menéndez J., González-González A. et al. Melatonin enhances the apoptotic effects and modulates the changes in gene expression induced by docetaxel in MCF-7 human breast cancer cells // *Int. J. Oncol.* 2017. Nov 28 [Epub ahead of print].

46. Cetinkaya N., Attar R., Yildirim G. et al. The effects of different doses of melatonin treatment on endometrial implants in an oophorectomized rat endometriosis model // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015. Vol. 291. № 3. P. 591-598.

47. 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. Vol. 49, № 2. P. 156-168.

48. Слесарева К.В. Клиническое значение факторов антиоксидантной защиты и клеточной регуляции у пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2015. – 22 с.

49. Программированная клеточная гибель / под ред. В.С. Новикова. – СПб.: Наука, 1996. – 276 с.

50. Lissoni P., Barni S., Cazzaniga M. et al. Efficacy of the concomitant administration of the pineal hormone melatonin in cancer immunotherapy with low-dose IL-2 in patients with advanced solid tumors who had progressed on IL-2 alone // *Oncology*. 1994. Vol. 51. № 4. P. 344-347.