

УДК 618.145-007.415-06:618.177:612.017/.062:612.438

<https://doi.org/10.52420/umj.23.2.41><https://elibrary.ru/IHMIGH>

## Уровень мелатонина и активность районов ядрышковых организаторов в прогнозе бесплодия у женщин с эндометриозом яичников

Мария Станиславовна Качурина<sup>1</sup>✉, Лариса Фоатовна Зайнетдинова<sup>1</sup>, Евгений Леонидович Куренков<sup>1</sup>, Борис Иванович Медведев<sup>1</sup>, Татьяна Николаевна Шамаева<sup>1</sup>, Лариса Фёдоровна Телешева<sup>1</sup>, Анна Юрьевна Канайкина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

<sup>2</sup> Областной перинатальный центр, Челябинск, Россия

✉ masha.kachurina@mail.ru

### Аннотация

**Введение.** Эндометриоз — многофакторное заболевание, которым страдает около 10% женщин репродуктивного возраста.

**Цель работы** — прогнозирование развития бесплодия у женщин с эндометриозом яичников с помощью определения уровня мелатонина мочи и показателей активности районов ядрышковых организаторов в эндометриодных гетеротопиях яичников.

**Материалы и методы.** В Клинике ЮУГМУ с 2018 по 2020 г. исследовано 2 группы женщин с эндометриозом яичников: 1 группа — с бесплодием ( $n = 22$ ); 2 группа — без него ( $n = 27$ ). Определяли уровень 6-СОМТ мочи и активность рибосомального синтеза.

**Результаты.** Уровень 6-СОМТ снижен у пациенток с I стадией эндометриоза яичников. При II и III стадиях уровень 6-СОМТ ниже у женщин с бесплодием, чем без него: II стадия —  $(38,82 \pm 1,49)$  нг/мл и  $(93,04 \pm 3,64)$  нг/мл ( $p < 0,001$ ); III стадия —  $(42,84 \pm 1,85)$  нг/мл и  $(58,06 \pm 1,65)$  нг/мл ( $p = 0,340$ ). Активность рибосомального синтеза в эпителиоцитах эндометриодных гетеротопий повышается при III стадии. В фибробластах стромы эндометриодных гетеротопий активность рибосомального синтеза выше у женщин с бесплодием при III стадии, а в гистиоцитах — у женщин с бесплодием при II стадии. Проведен логистический пошаговый регрессионный анализ, определены наиболее важные предикторы, влияющие на развитие бесплодия.

**Обсуждение.** Снижение мелатонина у женщин с эндометриозом яичников, страдающих бесплодием, а также при I стадии эндометриоза яичников согласуется с исследованиями М. И. Ярмолинской и др. (2019). При наличии бесплодия активация гистиоцитов соединительной ткани начинается с ранних стадий. Полученные результаты, возможно, отражают иммуномодулирующий эффект мелатонина, который выражается в усилении функциональной активности соединительнотканых гистиоцитов и фибробластов.

**Заключение.** С помощью математического анализа определены наиболее важные показатели, влияющие на репродуктивный прогноз у женщин с эндометриозом яичников (активность районов ядрышковых организаторов, уровень 6-СОМТ мочи), что позволяет составить модель для расчета индивидуально репродуктивного прогноза.

**Ключевые слова:** эндометриоз, мелатонин, бесплодие, активность районов ядрышковых организаторов

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

**Соответствие принципам этики.** Исследование получило одобрение локального этического комитета Южно-Уральского государственного медицинского университета (протокол № 10 от 9 октября 2018 г.). От всех включенных в исследование пациентов получено добровольное информированное согласие.

**Для цитирования:** Уровень мелатонина и активность районов ядрышковых организаторов в прогнозе бесплодия у женщин с эндометриозом яичников / М. С. Качурина, Л. Ф. Зайнетдинова, Е. Л. Куренков [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 2. С. 41–54. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.41>. EDN: <https://elibrary.ru/IHMIGH>.

## Melatonin Level and Activity of Nucleolar Organizer Regions in the Prognosis of Infertility in Women with Ovarian Endometriosis

Maria S. Kachurina<sup>1</sup>✉, Larisa F. Zainetdinova<sup>1</sup>, Yevgeny L. Kurenkov<sup>1</sup>, Boris I. Medvedev<sup>1</sup>, Tatyana N. Shamaeva<sup>1</sup>, Larisa F. Telesheva<sup>1</sup>, Anna Yu. Kanaykina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

<sup>2</sup> Regional Perinatal Center, Chelyabinsk, Russia

✉ masha.kachurina@mail.ru

### Abstract

**Introduction.** Endometriosis is a multifactorial disease, affecting about 10% of women of reproductive age.

**The purpose of the work** is predicting the development of infertility in women with ovarian endometriosis by determining urine melatonin levels and activity indicators of nucleolar organizer regions in endometrioid ovarian heterotopias

**Materials and methods.** In the Clinic of South Ural State Medical University from 2018 to 2020, 2 groups of women with ovarian endometriosis were studied: group 1 — with infertility ( $n = 22$ ); group 2 — without it ( $n = 27$ ). The level of urinary 6-SMT and the activity of ribosomal synthesis were determined.

**Results.** The level of 6-SMT is reduced in patients with stage I ovarian endometriosis. At stages II and III, the level of 6-SMT is lower in women with infertility than without it: Stage II —  $(38.82 \pm 1.49)$  ng/ml and  $(93.04 \pm 3.64)$  ng/ml ( $p < 0.001$ ); Stage III —  $(42.84 \pm 1.85)$  ng/ml and  $(58.06 \pm 1.65)$  ng/ml ( $p = 0.340$ ). The activity of ribosomal synthesis in epithelial cells of endometrioid heterotopias increases at stage III. In fibroblasts of the stroma of endometrioid heterotopias, the activity of ribosomal synthesis is higher in women with stage III infertility, and in histiocytes — in women with stage II infertility. A logistic stepwise regression analysis was carried out and the most important predictors influencing the development of infertility were identified.

**Discussion.** The decrease in melatonin in women with ovarian endometriosis, suffering from infertility, as well as in stage I ovarian endometriosis is consistent with the research of M. I. Yarmolinskaya et al. (2019). In the presence of infertility, activation of connective tissue histiocytes begins in the early stages. The results obtained may reflect the immunomodulatory effect of melatonin, which is expressed in increased functional activity of connective tissue histiocytes and fibroblasts.

**Conclusion.** Using mathematical analysis, the most important indicators that influence the reproductive prognosis in women with ovarian endometriosis (activity of nucleolar organizer regions, urine 6-SMT level) were determined, which makes it possible to create a model for calculating an individual reproductive prognosis.

**Keywords:** endometriosis, melatonin, infertility, activity of nucleolar organizer regions

**Conflicts of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

**Conformity with the principles of ethics.** The study received approval from the local ethics committee of the South Ural State Medical University (protocol No. 10 dated 9 October 2018). Voluntary informed consent was obtained from all patients included in the study.

**For citation:** Kachurina MS, Zainetdinova LF, Kurenkov YL, Medvedev BI, Shamaeva TN, Telesheva LF, et al. Melatonin level and activity of nucleolar organizer regions in the prognosis of infertility in women with ovarian endometriosis. *Ural Medical Journal*. 2024;23(2):41–54. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.41>. EDN: <https://elibrary.ru/IHMIGH>.

©Качурина М. С., Зайнетдинова Л. Ф., Куренков Е. Л., Медведев Б. И., Шамаева Т. Н., Телешева Л. Ф., Канайкина А. Ю., 2024

© Maria S. Kachurina, Larisa F. Zainetdinova, Yevgeny L. Kurenkov, Boris I. Medvedev, Tatyana N. Shamaeva, Larisa F. Telesheva, Anna Yu. Kanaykina

### Введение

Эндометриоз — патологический процесс, при котором определяется наличие ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию вне полости матки [1]. Это многофакторное заболевание, этиология и патогенез которого полностью не ясны. В последние годы изучается роль мелатонина при разных патологических состояниях организма, в т. ч. при эндометриозе. Мела-

тонин — гормон, преимущественно синтезируемый в эпифизе и являющийся основным регулятором биологических ритмов [2, 3]. Результаты исследований секреции мелатонина при эндометриозе неоднозначны. М. И. Ярмолинской и др. выявлено снижение уровня мелатонина у женщин с наружным генитальным эндометриозом и показана его эффективность в лечении болевого синдрома и бесплодия при этом заболевании [4]. Однако в исследовании Н. Сетинкая и др. (англ. N. Cetinkaya) не выявлено различий в уровне 6-сульфатоксимелатонина (6-SOMT) в группе пациенток с эндометриозом яичников (ЭЯ) и без эндометриоза [5]. Известно, что мелатонин влияет на процессы пролиферации и апоптоза, является мощным антиоксидантом и иммуномодулятором, обладает противовирусной, нейропротекторной активностью, а также анальгезирующим, противовоспалительным действием [6–14]. Кроме этого, мелатонин участвует в репродуктивной функции организма. Он проявляет антигонадотропную активность, регулирует уровень эстрогенов, участвует в фолликулогенезе [15–23]. Однако в литературе мало представлены сведения о роли мелатонина в формировании наружного генитального эндометриоза и его участии в развитии бесплодия у женщин.

Научный и практический интерес вызывает влияние функциональной активности рибосомных генов на процессы опухолевой пролиферации. Районы ядрышковых организаторов — это участки дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) хромосом, кодирующие рибосомную рибонуклеиновую кислоту (РНК), которая ответственна за сборку рибосом. Под контролем ядрышковых организаторов 18S и 28S субъединицы рибосом объединяются с образующимися вне ядрышка 5S-субъединицами, которые транспортируются через ядерные поры для образования зрелых рибосом. У человека ядрышковые организаторы располагаются на коротких плечах 13, 14, 15, 21, 22 пар акроцентрических хромосом. Процесс транскрипции ядрышковых организаторов регулируется аргентаффинными кислотными протеинами: РНК-полимеразой 1, белками С23, В23, 80 К, 100 К и фосфопротеином pp135 [24]. Активность рибосомального синтеза характеризуют клетки 1, 2 и 3 типов. При низкой активности рибосомального синтеза выявляются аргентаффинные включения внутри ядрышек или диффузно окрашенные ядрышки (клетки 1 типа). Высокая активность рибосомального синтеза характеризуется наличием не только целиком прокрашенных ядрышек и интрануклеарных включений (ИНК), но и экстрануклеарных аргентаффинных включений (ЭНК) (клетки 2 типа). Для злокачественных процессов характерно наличие диспергированных в кариоплазме включений различных форм и размеров при отсутствии ядрышек (клетки 3 типа) [25–30]. Количество аргентаффинных белков зон ядрышковых организаторов (англ. Argurophilic Nucleolar Organiser Regions, AgNORs) коррелирует с показателем фактора пролиферации Ki-67. AgNORs и Ki-67 отражают разные аспекты пролиферативной активности клеток: AgNORs — скорость клеточной пролиферации, Ki-67 — фракцию роста (количество пролиферирующих клеток) [30]. Особый интерес представляет изучение районов ядрышковых организаторов при эндометриозе. Исследования на эту тему немногочисленны [25–28]. Имеются данные о стимулирующем действии на экспрессию белков зон ядрышковых организаторов различных митогенов.

**Цель работы** — прогнозирование развития бесплодия у женщин с эндометриозом яичников с помощью определения уровня мелатонина мочи и показателей активности районов ядрышковых организаторов в эндометриодных гетеротопиях яичников.

## Материалы и методы

Исследование проведено в Клинике Южно-Уральского государственного медицинского университета (ЮУГМУ) с 2018 по 2020 г. Набор пациенток осуществляли методом сплошной выборки. Пациентки поступили в гинекологическое отделение Клиники ЮУГМУ для проведения оперативного лечения и дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Всего в исследование включено 49 женщин. Сформированы две группы: группа 1 — женщины с эндометриозом яичников и бесплодием ( $n = 22$ ), группа 2 — женщины с эндометриозом яичников без бесплодия ( $n = 27$ ). Длительность бесплодия у женщин группы 1 —  $(4,13 \pm 0,07)$  года. Средний возраст пациенток в группе 1 составил  $(31,82 \pm 0,81)$  года, в группе 2 —  $(30,45 \pm 1,11)$  года. Все женщины обследованы амбулаторно для планового оперативного лечения. В стационаре проводили сбор анамнеза, гинекологическое исследование, лечебно-диагностическую лапароскопию, определяли уровень 6-сульфатоксимелатонина (6-SOMT) в утренней порции мочи.

Определение уровня 6-COMT осуществляли методом иммуноферментного анализа (*англ.* Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) реактивами фирмы BUNLMANN (Германия) на базе Научно-исследовательского института (НИИ) иммунологии ЮУГМУ. Пробы мочи для анализа 6-COMT собирали у пациентов с 23:00 до 07:00, т.к. установлено, что уровень 6-COMT, измеренный в порции мочи в этот временной промежуток, отражает ночное содержание мелатонина в крови, измеренное в 02:00 [2, 31, 32].

Активность районов ядрышковых организаторов изучали в эпителиоцитах эндометриоидных гетеротопий (ЭГ), гистиоцитах и фибробластах стромы ЭГ яичника при разных стадиях эндометриоза яичников, а также при наличии и отсутствии бесплодия. Для изучения районов ядрышковых организаторов проводилось окрашивание тканей 50 % коллоидным раствором нитрата серебра. В окрашенных препаратах визуализировались ядрышки и ИНК аргентаффинные белковые гранулы, ассоциированные с зонами нуклеолярной транскрипции. Количество и характер распределения внутриядерных аргентаффинных белков являются морфологическими эквивалентами выраженности транскрипционной активности ядрышковых организаторов клеток различных тканей [24–30]. Для выявления активности ядрышковых организаторов тканевые срезы окрашивали по методу Дж. Крокера и П. Нара (*англ.* J. Crocker и P. Nar) [24]. Активность оценивали при  $\times 1\,000$  с масляной иммерсией, используя микроскоп Nikon E-200. В эпителиальных клетках ЭГ, фибробластах и гистиоцитах стромы ЭГ подсчитывали число ядрышек, ИНК и ЭНК включений. Содержание ядрышек и аргентаффинных включений определяли в 50 клетках в каждом случае, выражая их в абсолютных значениях на 1 клетку. Представительство клеток 1 и 2 типов выражали в процентах от общего числа изученных клеток.

Лапароскопию проводили с использованием оборудования Karl Storz (Германия). После наложения пневмоперитонеума осматривали органы малого таза, отмечали наличие и степень выраженности спаечного процесса, локализацию и количество очагов эндометриоза. Стадию эндометриоза яичников оценивали по классификации Л. В. Адамян [1].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 19. Для количественных показателей рассчитывали среднее значение (*англ.* Mean, M) и стандартную ошибку среднего (m). Для проверки гипотезы о соответствии распределения признаков нормальному закону применялся критерий Шапиро — Уилка. Для выявления статистически значимых различий между двумя независимыми группами применяли критерий Манна — Уитни. При анализе категориальных (номинальных) признаков указывали абсолютную и относительную частоту (%). При этом сравнение групп проводили с помощью  $\chi^2$ -критерия Пирсона или точного критерия Фишера (если доля ячеек таблиц сопряженности, в которых ожидаемая частота меньше 5, была больше 20 %). Для выявления взаимосвязи между количественными признаками рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости 0,05.

## Результаты

Из 49 женщин с эндометриозом яичников, включенных в исследование, жалобы предъявляли 47 (90 %).

В группе 1 все женщины страдали бесплодием. Кроме этого, пациентки предъявляли жалобы на наличие тазовой боли. Дисменорею наблюдали у 4 пациенток (19 %), диспареунию — у 4 (19 %), хроническую тазовую боль — у 7 (35 %).

У женщин в группе 2 основной жалобой был болевой синдром. Дисменорею наблюдали у 16 пациенток (59,3 %) ( $p = 0,008$ ), диспареунию — у 5 (18,5 %) ( $p = 0,581$ ), хроническую тазовую боль — у 18 (66,7 %) ( $p = 0,031$ ). Обильное менструальное кровотечение отмечали 4 женщины (19 %) в группе 1, 7 пациенток (25,9 %) — в группе 2 ( $p = 0,73$ ).

Возраст менархе составил  $(13,24 \pm 0,23)$  и  $(13,07 \pm 0,24)$  года в группах 1 и 2 соответственно; продолжительность менструального цикла —  $(28,57 \pm 0,19)$  и  $(28,19 \pm 0,42)$  дня; длительность менструации —  $(5,00 \pm 0,22)$  и  $(4,85 \pm 0,26)$  дня.

Начало половой жизни женщины обеих групп отметили в возрасте  $(18,00 \pm 0,25)$  года.

Перенесенные гинекологические заболевания у женщин с эндометриозом яичников представлены на рис. 1.

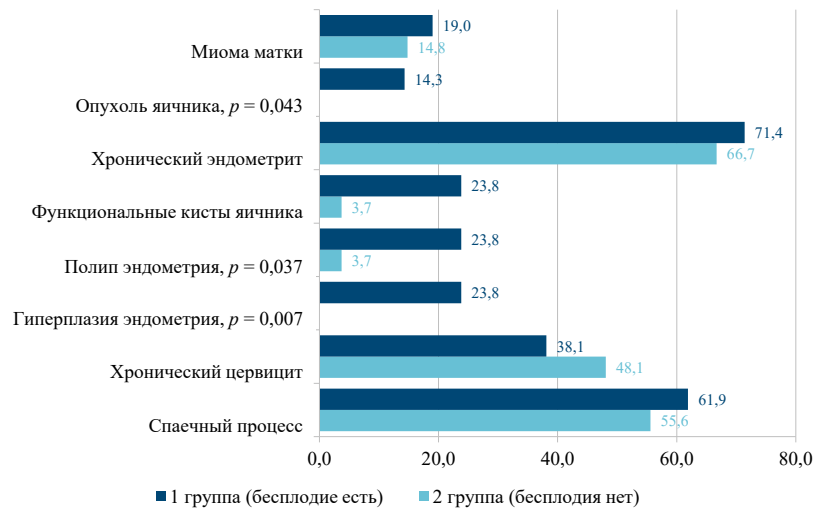


Рис. 1. Особенности гинекологического анамнеза женщин с эндометриозом яичников

По данным гинекологического анамнеза установлено, что у пациенток с эндометриозом яичников в обеих группах среди перенесенной гинекологической патологии преобладали цервицит и хронический эндометрит. У пациенток с эндометриозом яичников и бесплодием чаще встречалась в анамнезе патология эндометрия (гиперплазия или полипы эндометрия, хронический эндометрит) и опухоли яичников.

Соматические заболевания были у 47 женщин с эндометриозом яичников: аллергия бытовая и лекарственная — 4 (19,4%) и 8 (29,6%) в группах 1 и 2 соответственно, хроническая железодефицитная анемия — 5 (23,8%) и 7 (25,9%), патология мочевыводящих путей — 2 (9,5%) и 6 (22,2%), сердечно-сосудистые заболевания — 3 (14,3%) и 2 (7,7%). Обращает на себя внимание большое число заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациенток обеих групп: 13 (61,9%) и 18 (66,7%) соответственно. Гипотиреоз (2 (9,5%)) и мигрень (1 (4,8%)) отметили только пациентки с бесплодием.

Среди женщин, страдающих бесплодием, 7 пациенток (31,8%) были с I стадией эндометриоза яичников, 11 (50%) — со II стадией, 4 (18,2%) — с III стадией. Среди женщин группы 2 с I стадией пациенток не было, со II стадией — 17 (62,7%), с III стадией — 10 (37,9%).

Уровень 6-СОМТ мочи у женщин с бесплодием и без него при разных стадиях эндометриоза яичников представлен на рис. 2.

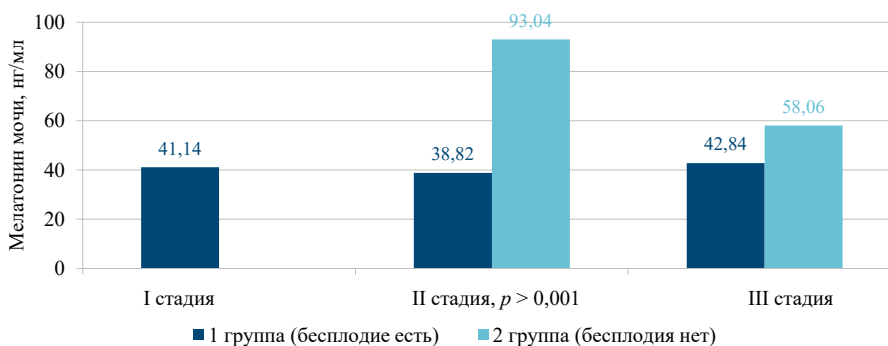


Рис. 2. Уровень 6-СОМТу женщин с бесплодием и без него при разных стадиях эндометриоза яичников

В результате исследования выявлено, что уровень 6-СОМТ мочи у пациенток с I стадией эндометриоза яичников составил  $(41,14 \pm 1,80)$  нг/мл. При II и III стадиях эндометриоза яичников уровень 6-СОМТ был ниже у женщин с бесплодием, чем у женщин без него: II стадия —  $(38,82 \pm 1,49)$  нг/мл и  $(93,04 \pm 3,64)$  нг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ), III стадия —  $(42,84 \pm 1,85)$  нг/мл и  $(58,06 \pm 1,65)$  нг/мл соответственно ( $p = 0,340$ ).



Показатели активности ядрышковых организаторов у пациенток с эндометриозом яичников в сочетании с бесплодием и без него представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Показатели активности районов ядрышковых организаторов в эпителиальных клетках ЭГ, фибробластах и гистиоцитах стромы ЭГ у женщин с бесплодием и без него,  $M \pm m$**

Показатель	1 группа (есть бесплодие), $n = 22$	2 группа (нет бесплодия), $n = 27$	Значимость, $p$
Эпителиоциты			
Количество ядрышек	1,850±0,032	1,790±0,026	0,165
ИНК	3,320±0,059	3,330±0,050	0,992
ЭНК	0,270±0,024	0,440±0,028	<0,001*
ИНК + ЭНК	3,580±0,024	3,750±0,061	0,118
Фибробласты соединительной ткани			
Количество ядрышек	1,720±0,025	1,800±0,022	0,030*
ИНК	2,700±0,046	3,010±0,046	<0,001*
ЭНК	0,380±0,025	0,360±0,020	0,438
ИНК + ЭНК	3,040±0,058	3,440±0,056	<0,001*
Гистиоциты			
Количество ядрышек	1,370±0,017	1,310±0,011	0,001*
ИНК	2,150±0,037	1,880±0,028	<0,001*
ЭНК	0,410±0,022	0,350±0,018	0,530
ИНК + ЭНК	2,560±0,046	2,230±0,037	<0,001*

Примечание:  $p$  — критерий Манна — Уитни.

При исследовании активности районов ядрышковых организаторов в эпителиоцитах ЭГ яичников количество ядрышек значительно не отличалось у женщин с бесплодием и без него ( $p = 0,165$ ). У 18 пациенток (82 %) группы 1 выявлены только аргентаффиновые включения внутри ядрышек или диффузно окрашенные ядрышки, характеризующие низкую активность рибосомального синтеза (клетки 1 типа — ИНК); у 4 женщин (18 %) присутствовали не только целиком прокрашенные ядрышки и ИНК включения, но и ЭНК аргентаффиновые включения, характеризующие высокую активность рибосомального синтеза (клетки 2 типа — ЭНК). У пациенток группы 2 в 20 случаях (72,8 %) выявлены только клетки 1 типа и в 7 (27,2 %) — клетки 2 типа. В обеих группах в эпителиоцитах ЭГ яичников преобладали клетки 1 типа. ЭНК включений (клеток 2 типа) было больше у пациенток группы 2 ( $p < 0,001$ ), что характеризует активный рибосомальный синтез.

При исследовании фибробластов стромы ЭГ у пациенток группы 1 в 16 случаях (74,9 %) выявлены только клетки 1 типа и в 6 (25,1 %) — клетки 2 типа. У пациенток группы 2 в 21 случае (76,5 %) выявлены только клетки 1 типа, у 6 (23,5 %) — 2 типа. В фибробластах у пациенток с бесплодием было достоверно меньше количество ядрышек ( $p = 0,030$ ), ИНК включений ( $p < 0,001$ ), ИНК + ЭНК включений ( $p < 0,001$ ) в сравнении с пациентками без бесплодия.

При исследовании гистиоцитов стромы ЭГ у пациенток группы 1 в 15 случаях (67,3 %) выявлены только клетки 1 типа и в 7 (32,7 %) — клетки 2 типа. У пациенток группы 2 в 18 случаях (67,5 %) выявлены только клетки 1 типа, в 9 (32,5 %) — клетки 2 типа. У пациенток с бесплодием количество ядрышек ( $p = 0,001$ ), ИНК аргентаффиновых включений ( $p < 0,001$ ), ИНК + ЭНК включений ( $p < 0,001$ ) в гистиоцитах стромы было значительно больше, чем у женщин без бесплодия.

Активность районов ядрышковых организаторов у пациенток с бесплодием и без него представлена на рис. 3.

Анализ активности районов ядрышковых организаторов продолжен у женщин с бесплодием и без него при разных стадиях эндометриоза яичников.

Все пациентки с I стадией эндометриоза яичников, среди которых проводили исследование, страдали бесплодием, и сравнительный анализ не проводился. Среди них эпителиоциты 1 типа (ИНК) были в 5 случаях (78,7 %), 2 типа (ЭНК) — в 2 (21,3 %). При II стадии у женщин с бесплодием клетки 1 типа были в 10 случаях (88 %), 2 типа — в 1 (12 %). У женщин, не страдающих бесплодием, клетки 1 типа на-

блюдали в 13 случаях (77,4%), клетки 2 типа — в 4 (22,6%) ( $p < 0,001$ ). При III стадии у женщин с бесплодием клетки 1 типа были выявлены в 3 случаях (75,3%), клетки 2 типа — в 1 (24,7%). У женщин, не страдающих бесплодием, клетки 1 типа — в 7 случаях (65,6%), 2 типа — в 3 (34,5%) ( $p = 0,027$ ).

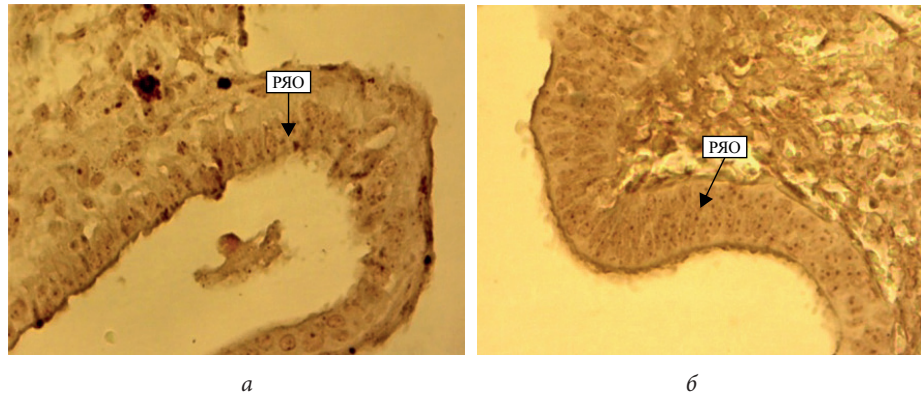


Рис. 3. Активность районов ядрышковых организатор (РЯО) у пациенток с ЭГ яичников с бесплодием и без него. Аргентаффинная реакция с 50% коллоидным раствором азотнокислого серебра.  $\times 1000$ :

*a* — группа 1 (есть бесплодие); *б* — группа 2 (нет бесплодия)

Результаты исследования активности районов ядрышковых организаторов в эпителиоцитах ЭГ яичников, фибробластах и гистиоцитах стромы ЭГ при разных стадиях эндометриоза яичников у женщин с бесплодием и без него представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Активность районов ядрышковых организаторов в эпителиоцитах ЭК, фибробластах и гистиоцитах стромы ЭГ при разных стадиях эндометриоза яичников у женщин с бесплодием и без него, ед.**

Показатель	I стадия		II стадия		III стадия		Значимость, $p$
	Есть бесплодие, $n = 7$	Нет бесплодия, $n = 0$	Есть бесплодие, $n = 11$	Нет бесплодия, $n = 17$	Есть бесплодие, $n = 4$	Нет бесплодия, $n = 10$	
Эпителиоциты							
Ядрышки	1,890 $\pm$ 0,054	—	1,790 $\pm$ 0,049	1,77 $\pm$ 0,03	1,910 $\pm$ 0,072	1,830 $\pm$ 0,041	$p_{II-III}^* = 0,136$ $p_{I-II}^{**} = 0,122$ $p_{II-III}^{**} = 0,176$ $p_{I-III}^{**} = 0,955$
	—	—	$p^{***} = 0,695$		$p^{***} = 0,456$		
ИНК	3,28 $\pm$ 0,09	—	3,07 $\pm$ 0,09	3,06 $\pm$ 0,06	3,86 $\pm$ 0,11	3,760 $\pm$ 0,084	$p_{II-III}^* < 0,001$ $p_{I-II}^{**} = 0,040$ $p_{II-III}^{**} < 0,001$ $p_{I-III}^{**} < 0,001$
	—	—	$p^{***} = 0,857$		$p^{***} = 0,225$		
ЭНК	0,280 $\pm$ 0,039	—	0,22 $\pm$ 0,04	0,280 $\pm$ 0,023	0,35 $\pm$ 0,060	0,700 $\pm$ 0,061	$p_{II-III}^* < 0,001$ $p_{I-II}^{**} = 0,007$ $p_{II-III}^{**} = 0,001$ $p_{I-III}^{**} = 0,416$
	—	—	$p^{***} < 0,001$		$p^{***} = 0,007$		
ИНК + ЭНК	3,560 $\pm$ 0,105	—	3,280 $\pm$ 0,111	3,340 $\pm$ 0,068	4,210 $\pm$ 0,128	4,430 $\pm$ 0,107	$p_{II-III}^* < 0,001$ $p_{I-II}^{**} = 0,003$ $p_{II-III}^{**} < 0,001$ $p_{I-III}^{**} < 0,001$
	—	—	$p^{***} = 0,177$		$p^{***} = 0,702$		

Продолжение табл. 2

Показатель	I стадия		II стадия		III стадия		Значимость, <i>p</i>
	Есть бесплодие, <i>n</i> = 7	Нет бесплодия, <i>n</i> = 0	Есть бесплодие, <i>n</i> = 11	Нет бесплодия, <i>n</i> = 17	Есть бесплодие, <i>n</i> = 4	Нет бесплодия, <i>n</i> = 10	
Фибробласты стромы							
Ядрышки	1,57±0,04	—	1,87±0,05	1,93±0,03	1,82±0,06	1,79±0,04	$p_{II-III}^* = 0,868$ $p_{I-II}^{**} < 0,001$ $p_{II-III}^{**} = 0,387$ $p_{I-III}^{**} = 0,008$
	—		$p^{***} = 0,828$		$p^{***} = 0,351$		
ИНК	2,45±0,09	—	2,79±0,07	3,42±0,07	2,96±0,14	2,79±0,06	$p_{II-III}^* = 0,538$ $p_{I-II}^{**} = 0,009$ $p_{II-III}^{**} < 0,001$ $p_{I-III}^{**} < 0,001$
	—		$p^{***} < 0,001$		$p^{***} = 0,436$		
ЭНК	0,26±0,03	—	0,300±0,036	0,39±0,03	0,56±0,06	0,300±0,033	$p_{II-III}^* = 0,833$ $p_{I-II}^{**} = 0,022$ $p_{II-III}^{**} < 0,001$ $p_{I-III}^{**} < 0,001$
	—		$p^{***} = 0,376$		$p^{***} < 0,001$		
ИНК + ЭНК	2,700±0,109	—	3,07±0,09	3,79±0,09	3,52±0,17	3,08±0,08	$p_{II-III}^* = 0,644$ $p_{I-II}^{**} = 0,037$ $p_{II-III}^{**} < 0,001$ $p_{I-III}^{**} < 0,001$
	—		$p^{***} < 0,001$		$p^{***} = 0,003$		
Гистиоциты стромы							
Ядрышки	1,37±0,03	—	1,49±0,04	1,25±0,01	1,41±0,03	1,47±0,04	$p_{II-III}^* = 0,644$ $p_{I-II}^{**} = 0,037$ $p_{II-III}^{**} < 0,001$ $p_{I-III}^{**} < 0,001$
	—		$p = 0,008$		$p = 0,819$		
ИНК	2,33±0,08	—	2,70±0,08	1,57±0,02	2,04±0,06	2,65±0,08	$p_{II-III}^* < 0,001$ $p_{I-II}^{**} < 0,001$ $p_{II-III}^{**} = 0,259$ $p_{I-III}^{**} < 0,001$
	—		$p < 0,001$		$p = 0,021$		
ЭНК	0,16±0,02	—	0,54±0,06	0,33±0,01	0,47±0,05	0,49±0,05	$p_{II-III}^* = 0,044$ $p_{I-II}^{**} = 0,228$ $p_{II-III}^{**} < 0,001$ $p_{I-III}^{**} < 0,001$
	—		$p = 0,801$		$p < 0,001$		
ИНК + ЭНК	2,49±0,09	—	3,25±0,11	1,9±0,031	2,51±0,09	3,13±0,10	$p_{II-III}^* < 0,001$ $p_{I-II}^{**} < 0,001$ $p_{II-III}^{**} = 0,266$ $p_{I-III}^{**} < 0,001$
	—		$p < 0,001$		$p = 0,009$		

Примечания: *p* — критерий Манна — Уитни; \* — сравнение между стадиями при отсутствии бесплодия; \*\* — сравнение между стадиями при бесплодии; \*\*\* — сравнение внутри стадии при наличии и отсутствии бесплодия.

В эпителиоцитах ЭГ количество ядрышек, ИНК и ИНК + ЭНК у женщин с бесплодием и без него достоверно не отличалось при II и III стадиях эндометриоза яичников. Количество ЭНК было значительно снижено у женщин с бесплодием при II ( $p < 0,001$ ) и III ( $p = 0,007$ ) стадиях. При сравнении между стадиями выявлено, что количество ядрышек не отличалось при разных стадиях эндометриоза яичников как у женщин с бесплодием, так и без него. При наличии бесплодия было повышено количества ИНК ( $p_{II-III} < 0,001$ ,  $p_{I-III} < 0,001$ ), ЭНК ( $p_{II-III} < 0,001$ ,  $p_{I-III} = 0,416$ ), ИНК + ЭНК ( $p_{II-III} < 0,001$ ,  $p_{I-III} < 0,001$ )



при III стадии. Минимальные значения были при II стадии (ИНК —  $p_{I-II} = 0,040$ , ЭНК —  $p_{I-II} = 0,007$ , ИНК + ЭНК —  $p_{I-II} = 0,003$ ). При отсутствии бесплодия количество ИНК ( $p < 0,001$ ), ЭНК ( $p < 0,001$ ), ИНК + ЭНК ( $p < 0,001$ ) было выше также при III стадии эндометриоза яичников.

В фибробластах стромы ЭГ количество ядрышек, как и в эпителиоцитах, не отличалось при разных стадиях у женщин с бесплодием и без него. У женщин с бесплодием, при сравнении с показателями у женщин без него, при II стадии были достоверно снижены ИНК ( $p < 0,001$ ) и ИНК + ЭНК ( $p < 0,001$ ), а при III стадии значительно повышены ЭНК ( $p < 0,001$ ) и ИНК + ЭНК ( $p = 0,003$ ). При сравнении между стадиями установлено, что количество ИНК, ЭНК, ИНК + ЭНК при наличии бесплодия было значительно выше при III стадии в сравнении с I и II. Минимальные значения наблюдались при I стадии эндометриоза яичников. При отсутствии бесплодия достоверных различий между II и III стадиями не получено.

В гистиоцитах стромы ЭГ у женщин с бесплодием, в сравнении с результатами у женщин без него, при II стадии наблюдалось наиболее высокое количество ядрышек ( $p = 0,008$ ), повышение количества ИНК ( $p < 0,001$ ), ИНК + ЭНК ( $p < 0,001$ ), при III стадии — снижение ИНК ( $p = 0,021$ ), ЭНК ( $p < 0,001$ ), ИНК + ЭНК ( $p = 0,009$ ). При сравнении между стадиями установлено: у женщин с бесплодием при II стадии количество ядрышек ( $p_{I-II} = 0,037$ ,  $p_{II-III} < 0,001$ ,  $p_{I-III} < 0,001$ ), ЭНК ( $p_{II-III} < 0,001$ ,  $p_{I-III} < 0,001$ ) было значительно выше, чем при I и III стадиях; количество ИНК ( $p_{I-II} < 0,001$ ,  $p_{II-III} = 0,259$ ,  $p_{I-III} < 0,001$ ), ИНК + ЭНК ( $p_{I-II} < 0,001$ ,  $p_{II-III} = 0,259$ ,  $p_{I-III} < 0,001$ ) статистически значимо не отличалось при II и III стадиях, но было больше, чем при I стадии эндометриоза яичников. При отсутствии бесплодия количество ИНК ( $p < 0,001$ ), ЭНК ( $p = 0,044$ ), ИНК + ЭНК ( $p < 0,001$ ) было значительно больше при III стадии эндометриоза яичников в сравнении со II.

В ходе исследования изучены корреляции между 6-COMT мочи и активностью районов ядрышковых организаторов у женщин с ЭГ яичников.

При наличии бесплодия у женщин с эндометриозом яичников 6-COMT мочи имел положительную слабую связь с ИНК ( $r = 0,289$ ,  $p < 0,001$ ) и положительную умеренную связь с ИНК + ЭНК ( $r = 0,301$ ,  $p < 0,001$ ) фибробластов стромы ЭГ.

При отсутствии бесплодия у женщин с эндометриозом яичников 6-COMT мочи имел отрицательные слабые связи со всеми показателями рибосомального синтеза в фибробластах стромы ЭГ.

У женщин с бесплодием выявлена только одна слабая положительная корреляция между 6-COMT мочи и ядрышками гистиоцитов (ядрышки  $r = 0,188$ ,  $p < 0,001$ ).

У женщин без бесплодия выявлены положительные слабые корреляции со всеми показателями рибосомального синтеза в гистиоцитах стромы ЭГ.

Для оценки влияния на репродуктивный прогноз у женщин с эндометриозом яичников показателей активности районов ядрышковых организаторов, а также уровня 6-COMT мочи проведена множественная логистическая регрессия с помощью программы статистической обработки данных IBM SPSS Statistics 19.0 (табл. 3).

Таблица 3

## Результаты логистического регрессионного анализа

Показатели	Коэффициенты регрессии, $\beta$	Стандартная ошибка	Значимость	ОШ	95 % ДИ для ОШ	
					Нижняя	Верхняя
ЭНК (эпителиоциты) ( $x_1$ )	-0,475	0,075	0,000	0,622	0,537	0,720
Мелатонин ( $x_2$ )	-0,013	0,001	0,000	0,987	0,984	0,990
ИНК (фибробласты) ( $x_3$ )	-0,212	0,035	0,000	0,809	0,756	0,867
Тип клеток (фибробласты) ( $x_4$ ): 0 — первый тип клеток; 1 — второй тип клеток	0,312	0,129	0,016	1,367	1,061	1,760
Ядрышки (гистиоциты) ( $x_5$ )	-0,341	0,121	0,005	0,711	0,561	0,902
ИНК (гистиоциты) ( $x_6$ )	0,426	0,056	0,000	1,531	1,372	1,709
Тип клеток (гистиоциты) ( $x_7$ ): 0 — первый тип клеток; 1 — второй тип клеток	-0,277	0,119	0,020	0,758	0,601	0,957
Константа	0,591	0,188	0,002	1,807	—	—

Примечания: ОШ — отношение шансов; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал;  $\chi^2$  — 259,45,  $p < 0,001$ ; критерий согласия Хосмера — Лемешева  $p = 0,347$ , чувствительность — 66,2 %, специфичность — 62,5 %, процент правильно классифицированных — 64 %; пороговое значение:  $P \geq 0,4$ , площадь под кривой (англ. Area Under Curve, AUC) — 0,717 (0,693;0,741).

Рассчитанные в процессе регрессионного анализа коэффициенты В для статистически значимых предикторов, позволяют составить уравнение расчета вероятности развития бесплодия ( $P$ ):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(0,591 - 0,475x_1 - 0,013x_2 - 0,212x_3 + 0,312x_4 - 0,341x_5 + 0,426x_6 - 0,277x_7)}}$$

где  $x_1$  — количество ЭНК в эпителиоцитах ЭГ;  $x_2$  — уровень 6-СОМТ мочи;  $x_3$  — количество ИНК в фибробластах стромы ЭГ;  $x_4$  — тип клеток фибробластов стромы ЭГ;  $x_5$  — количество ядрышек в гистиоцитах стромы ЭГ;  $x_6$  — количество ИНК в гистиоцитах стромы ЭГ;  $x_7$  — тип клеток гистиоцитов стромы ЭГ; 0 — первый тип клеток; 1 — второй тип клеток.

Подставляя в уравнение значения переменных  $x_1$ – $x_7$  для конкретной пациентки, можно рассчитать вероятность развития бесплодия.

Если  $P \geq 0,4$ , то с чувствительностью 66,2 % и специфичностью 62,5 % прогнозируется развитие бесплодия. Под чувствительностью в нашем случае подразумевается доля правильно классифицированных пациенток с бесплодием, под специфичностью — доля пациенток без бесплодия, правильно идентифицированных моделью. Для оценки качества модели используется площадь под ROC-кривой<sup>1</sup> (AUC). Значение равное 0,717 говорит о хорошем качестве модели.

## Обсуждение

Известно, что гормон мелатонин влияет на множество биологических процессов в организме человека. Он участвует в созревании и развитии полового аппарата, пигментном обмене, работе иммунной системы, регуляции настроения и сна, пролиферации и дифференцировке клеток, является одним из самых мощных антиоксидантов в организме, модулирует иммунный ответ, стимулируя выработку цитокинов и интерферона, усиливая цитотоксическую функцию НК-клеток<sup>2</sup> [2, 3, 15, 31, 32]. В настоящее время мелатонин относят к основному паракринному сигнальному фактору для локальной координации клеточных функций и межклеточных связей [2, 3, 32]. Исследования мелатонина при эндометриозе немногочисленные, результаты противоречивые. Роль мелатонина в репродукции начали изучать недавно. Доказано, что мелатонин оказывает антигонадотропное действие, регулирует секрецию эстрогенов яичниками [2–4]. При дисфункции половой системы нарушается нормальная секреция мелатонина и при изменении секреции этого гормона происходят нарушения в репродуктивной системе [4, 15–23]. В нашем исследовании установлено, что значительно более низкий уровень мелатонина был у женщин с эндометриозом яичников, страдающих бесплодием. По данным литературы, концентрация мелатонина у женщин с эндометриозом зависит от стадии заболевания [33]. В исследовании М. И. Ярмолинской и др. выявлены наиболее низкие значения мелатонина при I стадии наружного генитального эндометриоза [4]. Результаты проведенного исследования показали наиболее низкие значения 6-СОМТ в утренней порции мочи при I стадии эндометриоза яичников в сравнении со II и III. Полученные результаты подтверждают исследования К. В. Слесаревой и др., которые выявили, что уровень 6-СОМТ в моче у пациенток с I–II стадиями НГЭ ниже по сравнению с его уровнем у пациенток контрольной группы [33]. При II и III стадиях уровень 6-СОМТ был ниже у женщин с бесплодием, чем у женщин без него.

Исследование активности районов ядрышковых организаторов у женщин с эндометриозом яичников мы проводили, исходя из доказанной взаимосвязи между экспрессией аргентаффинных белков зон ядрышковых организаторов и пролиферативной активностью клеток, основой которой является участие белков этого класса в механизмах контроля вступления клеток в цикл и регуляции скорости прохождения фаз клеточного цикла [15]. У женщин с бесплодием, в сравнении женщинами без него, в эпителиоцитах ЭГ яичников, а также фибробластах стромы ЭГ наблюдалась низкая активность рибосомального синтеза. Однако в гистиоцитах стромы ЭГ количество ядрышек, ИНК аргентоффинных включений, ИНК + ЭНК включений было значительно больше у женщин с бесплодием, чем у женщин без него. Эти данные характеризуют активный воспалительный процесс в соединительной ткани у женщин с бесплодием.

По данным нашего исследования при разных стадиях эндометриоза яичников в эпителиоцитах ЭГ не установлены статистически значимые различия количества ядрышек как у женщин с бесплодием, так и без него. Активность рибосомального синтеза (количество ИНК, ЭНК, ИНК + ЭНК) при наличии и отсутствии бесплодия была наиболее высокой при III стадии.

<sup>1</sup> ROC — рабочая характеристика приемника (англ. Receiver Operating Characteristic).

<sup>2</sup> НК — естественные киллеры (англ. Natural Killer).

В фибробластах стромы ЭГ яичника количество ядрышек, как и в эпителиоцитах ЭГ, не отличалось при разных стадиях у женщин с бесплодием и без него, однако активность рибосомального синтеза (количество ИНК, ЭНК, ИНК + ЭНК) была значительно выше у женщин с бесплодием при III стадии в сравнении с I и II. При отсутствии бесплодия достоверных различий между стадиями не получено.

В гистиоцитах стромы ЭГ у женщин с бесплодием при II стадии наблюдалась более высокая активность рибосомального синтеза (количество ядрышек, ИНК, ИНК + ЭНК) в сравнении с результатами у женщин без него. Кроме этого, у женщин с бесплодием при II и III стадиях количество ядрышек ЭНК было значительно выше, чем при I. При отсутствии бесплодия количество ИНК, ЭНК, ИНК + ЭНК было больше при III стадии эндометриоза яичников в сравнении со II. Таким образом, активность рибосомального синтеза возрастает при III стадии эндометриоза яичников, при этом в гистиоцитах при бесплодии она возрастает уже со II стадии.

При корреляционном анализе у женщин с эндометриозом яичников и бесплодием в фибробластах стромы ЭГ выявлена положительная слабая связь 6-СОМТ мочи с ИНК и положительная умеренная связь с ИНК + ЭНК. При отсутствии бесплодия у женщин с эндометриозом яичников 6-СОМТ мочи имел отрицательные слабые связи с активностью рибосомального синтеза. Наибольшее количество корреляций между 6-СОМТ мочи и показателями рибосомального синтеза выявлено при III стадии эндометриоза яичников. При III стадии, как и при I, мелатонин усиливает рибосомальный синтез преимущественно в фибробластах и гистиоцитах стромы ЭГ. Полученные результаты, возможно, отражают иммуномодулирующий эффект мелатонина, который выражается в усилении функциональной активности соединительнотканых гистиоцитов и фибробластов. При наличии бесплодия активация гистиоцитов стромы ЭГ начинается с ранних стадий эндометриоза яичников, а при III стадии повышение функциональной активности эпителиоцитов ЭГ, а также фибробластов и гистиоцитов стромы ЭГ установлено независимо от наличия бесплодия.

## Заключение

С помощью математического анализа определены наиболее важные показатели, влияющие на репродуктивный прогноз у женщин с эндометриозом яичников (активность районов ядрышковых органолизаторов, уровень 6-СОМТ мочи).

Рассчитанные в процессе регрессионного анализа коэффициенты для указанных предикторов позволяют составить модель для расчета индивидуально репродуктивного прогноза у женщин с эндометриозом яичников и оптимизировать тактику ведения этих пациенток. Бесплодие является одним из наиболее частых проявлений генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста, в связи с этим рассматривается и как социально значимая проблема. Дальнейшее изучение особенностей рибосомального синтеза и уровня мелатонина у женщин с генитальным эндометриозом и бесплодием представляет научный и практический интерес.

## Список источников | References

1. Adamyan LV, Kulakov VI, Andreeva EN. *Endometriosis: A guide for doctors*. 2nd ed. Moscow: Medicine ; 2006. 416 p. (In Russ.).
2. Konovalov SS, Polyakova VO, Drobintseva AO, Kvetnoy IM, Kvetnaya TV, Lin'kova NS. Melatonin: The possibility to analyze the marker of age-related pathology in buccal epithelium and urine. *Clinical Medicine*. 2017;95(2):136–139. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/yjxxuz>.
3. Arushanyan EB. Participation of the epiphysis in brain activity. In: Chibisov SM, Rapoport SI, Blagonravov ML (eds.). *Chronobiology and chronomedicine*. Moscow: Peoples' Friendship University of Russia; 2018. P. 240–278. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/yrfbmt>.
4. Yarmolinskaya MI, Tk hazaplizheva SS, Molotkov AS, Tkachenko NN, Borodina VL, Andreyeva NY, et al. Genital endometriosis and melatonin: A role in the pathogenesis and its possible use in the treatment of the disease. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(3):51–60. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD68351-60>.
5. Cetinkaya N, Attar R, Yildirim G, Ficicioglu C, Ozkan F, Yilmaz B, et al. The effects of different doses of melatonin treatment on endometrial implants in an oophorectomized rat endometriosis model. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2015;291(3):591–598. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3466-3>.
6. Habtemariam S, Daglia M, Sureda A, Selamoglu Z, Gulhan MF, Nabavi SM. Melatonin and respiratory diseases: A Review. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2017;17(4):467–488. DOI: <https://doi.org/10.2174/1568026616666160824120338>.

7. D'Angelo G, Chimenz R, Reiter RJ, Gitto E. Use of melatonin in oxidative stress related neonatal diseases. *Antioxidants*. 2020;9(6):477. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9060477>.
8. Biancatelli RMLC, Berrill M, Mohammed YH, Marik PE. Melatonin for the treatment of sepsis: The scientific rationale. *Journal of Thoracic Disease*. 2020;12(Suppl 1):S54–S65. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.85>.
9. Andersen LP. The analgesic effects of exogenous melatonin in humans. *Danish Medical Journal*. 2016;63(10):B5289. PMID: 27697139.
10. Wei D, Li Y, Che M, Li C, Wu Q, Sun C. Melatonin relieves hepatic lipid dysmetabolism caused by aging via modifying the secondary bile acid pattern of gut microbes. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2022;79(10):527. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04412-0>.
11. Arushanian EB, Naumov SS. A wide range of pharmacological properties of melatonin. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(1):103–106. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF191103-106>.
12. Jiang Y, Shen M, Chen Y, Wei Y, Tao J, Liu H. Melatonin represses mitophagy to protect mouse granulosa cells from oxidative damage. *Biomolecules*. 2021;11(7):968. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11070968>.
13. Kaminskaya OV, Arushanyan EB, Elbekyan KS, Beyer EV. Morphological evidence of the antistress effect of melatonin. In: *Psychophysiology and psychoneuroendocrinology*. Stavropol: NCFU Publishing House; 2022. P. 166–169. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/bnmbff>.
14. Mihanfar A, Yousefi B, Azizzadeh B, Majidinia M. Interactions of melatonin with various signaling pathways: Implications for cancer therapy. *Cancer Cell International*. 2022;22(1):420. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02825-2>.
15. Yong W, Ma H, Na M, Gao T, Zhang Y, Hao L, et al. Roles of melatonin in the field of reproductive medicine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;144:112001. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112001>.
16. Cosme P, Rodríguez AB, Garrido M, Espino J. Coping with oxidative stress in reproductive pathophysiology and assisted reproduction: Melatonin as an emerging therapeutical tool. *Antioxidants*. 2022;12(1):86. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12010086>.
17. Zhai B, Li X, Zhao Z, Cao Y, Liu X, Liu Z, et al. Melatonin protects the apoptosis of sheep granulosa cells by suppressing oxidative stress via MAP3K8 and FOS pathway. *Genes*. 2023;14(5):1067. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes14051067>.
18. Xu G, Dong Y, Wang Z, Ding H, Wang J, Zhao J, et al. Melatonin attenuates oxidative stress-induced apoptosis of bovine ovarian granulosa cells by promoting mitophagy via SIRT1/FoxO1 signaling pathway. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(16):12854. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241612854>.
19. Zhang J, Li F, Zhang X, Xie T, Qin H, Lv J, et al. Melatonin improves turbot oocyte meiotic maturation and antioxidant capacity, inhibits apoptosis-related genes mRNAs in vitro. *Antioxidants*. 2023;12(7):1389. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12071389>.
20. Takahashi T, Ogiwara K. Roles of melatonin in the teleost ovary: A review of the current status. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2021;254:110907. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2021.110907>.
21. Dragojevic Dikic S, Jovanovic AM, Dikic S, Jovanovic T, Jurisic A, Dobrosavljevic A. Melatonin: A “Higgs boson” in human reproduction. *Gynecological Endocrinology*. 2015;31(2):92–101. DOI: <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.978851>.
22. Liu Y, Zhu X, Wu C, Lang Y, Zhao W, Li Y. Melatonin protects against ovarian damage by inhibiting autophagy in granulosa cells in rats. *Clinics*. 2022;77:100119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100119>.
23. Yang D, Mu Y, Wang J, Zou W, Zou H, Yang H, et al. Melatonin enhances the developmental potential of immature oocytes from older reproductive-aged women by improving mitochondrial function. *Heliyon*. 2023;9(9):e19366. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19366>.
24. Herrington C, McGee J (eds.). *Molekulyarnaya klinicheskaya diagnostika. Metody*. Moscow: Mir Publ.; 1999. 560 p. (In Russ.).
25. Kurenkov EL, Igenbaeva EV, Uzlova TV. Activity of nucleolar organizers in endometrial glandular and surface epithelial cells in patients with external genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(6):45–49. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD67645-49>.
26. Sharifi M, Rajabpoor Nikoo N, Bادهnoosh B, Shafabakhsh R, Asemi R, Reiter RJ, et al. Therapeutic effects of melatonin on endometriosis, targeting molecular pathways: Current knowledge and future perspective. *Pathology — Research and Practice*. 2023;243:154368. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154368>.
27. Söderman L, Böttiger Y, Edlund M, Järnbert-Pettersson H, Marions L. Adjuvant use of melatonin for pain management in endometriosis-associated pelvic pain — A randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2023;18(6):e0286182. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286182>.
28. Li Y, Hung SW, Zhang R, Man GCW, Zhang T, Chung JPW, et al. Melatonin in endometriosis: Mechanistic understanding and clinical insight. *Nutrients*. 2022;14(19):4087. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14194087>.
29. Raikhlin NT, Bukaeva IA, Karseladze AI. The value of argyrophilic proteins b23/nucleophosmin and c23/nucleolin in the assessment of proliferative activity and invasive properties in prostate cancer. *Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center*. 2017;28(1–2):53–58. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/xndihr>.
30. Ellinidi VN, Anikeeva NV. *Practical immunohistochemistry: Theory and practice*. Saint Petersburg; 2011. 42 p. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/qmdcpb>.



31. Lee SI, Nishi T, Takahashi M, Higuchi S. Effects of 2-hour nighttime nap on melatonin concentration and alertness during 12-hour simulated night work. *Industrial Health*. 2021;59(6):393–402. DOI: <https://doi.org/10.2486/indhealth.2020-0245>.
32. Arushanian EB, Schetinin EV. Melatonin as a universal modulator of any pathological processes. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2016;60(1):79–88. (In Russ.).
33. Slesareva KV, Ermolova NV, Linde VA, Kolesnikova LV, Tomay LR. On the issue of the pathogenesis of external genital endometriosis. *Journal of Basic Medicine and Biology*. 2013;1:18–22. (In Russ.).

#### Информация об авторах

**Мария Станиславовна Качурина** — акушер-гинеколог Клиники, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.  
E-mail: [masha.kachurina@mail.ru](mailto:masha.kachurina@mail.ru)

**Лариса Фоатовна Зайнетдинова** — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.  
E-mail: [sea-gull6@yandex.ru](mailto:sea-gull6@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5256-843X>

**Евгений Леонидович Куренков** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и оперативной хирургии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.  
E-mail: [kurenkovel@chelsma.ru](mailto:kurenkovel@chelsma.ru)

**Борис Иванович Медведев** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.  
E-mail: [sea-gull6@yandex.ru](mailto:sea-gull6@yandex.ru)

**Татьяна Николаевна Шамаева** — кандидат педагогических наук, доцент кафедры математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.  
E-mail: [shamtan@rambler.ru](mailto:shamtan@rambler.ru)

**Лариса Фёдоровна Телешева** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.  
E-mail: [teleshevalarisa@mail.ru](mailto:teleshevalarisa@mail.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7884-9675>

**Анна Юрьевна Канайкина** — акушер-гинеколог, Областной перинатальный центр, Челябинск, Россия.  
E-mail: [kanaikinaayu@mail.ru](mailto:kanaikinaayu@mail.ru)

#### Information about the authors

**Maria S. Kachurina** — Obstetrician-Gynecologist of the Clinic, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
E-mail: [masha.kachurina@mail.ru](mailto:masha.kachurina@mail.ru)

**Larisa F. Zainetdinova** — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
E-mail: [sea-gull6@yandex.ru](mailto:sea-gull6@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5256-843X>

**Yevgeny L. Kurenkov** — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Anatomy and Operative Surgery, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
E-mail: [kurenkovel@chelsma.ru](mailto:kurenkovel@chelsma.ru)

**Boris I. Medvedev** — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
E-mail: [sea-gull6@yandex.ru](mailto:sea-gull6@yandex.ru)

**Tatyana N. Shamaeva** — Candidate of Sciences (Pedagogy), Associate Professor of the Department of Mathematics, Medical Informatics, Computer Science and Statistics, Physics, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
E-mail: [shamtan@rambler.ru](mailto:shamtan@rambler.ru)

**Larisa F. Telesheva** — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
E-mail: [teleshevalarisa@mail.ru](mailto:teleshevalarisa@mail.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7884-9675>

**Anna Yu. Kanaykina** — Obstetrician-Gynecologist, Regional Perinatal Center, Chelyabinsk, Russia.  
E-mail: [kanaikinaayu@mail.ru](mailto:kanaikinaayu@mail.ru)

Рукопись получена: 20.09.2023. Одобрена после рецензирования: 22.03.2024. Принята к публикации: 01.04.2024.

Received: 20.09.2023. Revised: 22.03.2024. Accepted: 01.04.2024.