



## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕЛАТОНИНА В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



#### Т.Н. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., научный сотрудник  
отделения эндокринной  
гинекологии ГУ «Институт  
педиатрии, акушерства и  
гинекологии НАМН Украины»

ORCID: 0000-0002-3003-3650

#### Контакты:

Тутченко Татьяна Николаевна  
ГУ «ИПАГ НАМН Украины»,  
отделение эндокринной  
гинекологии  
04050, Киев, П. Майбороды, 8  
тел.: +38 (067) 319 95 21;  
+38 (044) 272 10 72  
e-mail: t.tutchenko@femina-health.org

#### ВВЕДЕНИЕ

В 1958 году американским ученым А.Б. Лернером был открыт гормон эпифиза мелатонин, название которого произошло от двух греческих слов: melas (μαυρο) – черный, tosis (labor) – труд [1].

Все это время в науке и медицине сохраняется стойкий интерес исследователей к изучению биологических свойств и лечебных возможностей мелатонина.

Мелатонин играет ключевую роль в различных физиологических процессах и функциях организма – в частности, нейроэндокринной, иммунной, а также в регуляции водно-солевого обмена, процессов сна и некоторых поведенческих реакций, обладает мощным антиоксидантным эффектом. Уникальная роль мелатонина заключается в том, что он определяет ритмическую деятельность организма, т. е. по сути является универсальным адаптивным гормоном, который «подстраивает» функции организма к постоянно меняющимся условиям внешней и внутренней среды (абиотическим факторам) [1].

Мелатонин (N-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl] ethanamide) является производным аминокислоты L-триптофана, на которую последовательно воздействуют четыре фермента [1, 2]. Этот гормон присутствует практически во всех организмах, населяющих планету. Его наличие было установлено у одноклеточных водорослей (*Jonnyalus polyedra*), у беспозвоночных и позвоночных, включая человека

[2–5]. Рецепторы к мелатонину (преимущественно типа MT1 и MT2) обнаружены на мембранах практически всех клеток [6, 7, 8]. Однако новые исследования показывают, что эффекты мелатонина реализуются не только через эти мембранные рецепторы: так, были обнаружены сайты связывания (англ. binding site – участок связывания, местоположение) мелатонина в клеточном ядре, цитозоле, митохондриях. Мелатонин может выступать в роли непосредственной «ловушки» свободных радикалов, действуя путем безрецепторных механизмов [9–15].

Еще в 70-е годы минувшего века наряду с эпифизарным было установлено существование собственного мелатонина в различных периферических тканях (периферический внеэпифизарный синтез). Содержащие мелатонин энтерохромаффинные клетки, названные апудоцитами, наиболее полно представлены в различных элементах желудочно-кишечного тракта, в том числе в поджелудочной железе и гепатобилиарной системе [2–5].

Эффекты регионарного мелатонина, подобно эпифизарному, реализуются посредством специфических рецепторов обоого типа.

Указания на универсальную распространенность в организме позволяют предположить, что внеэпифизарный мелатонин может играть ключевую роль в качестве паракриной сигнальной молекулы для регионарной координации клеточных функций.

Как мощный эндогенный поглотитель свободных радикалов, а также эффективный иммуномодулятор, мелатонин выполняет в организме универсальную протективную функцию в отношении патологических процессов различного происхождения.

Изначально роль мелатонина в репродуктивной функции сводилась к регуляции репродуктивного поведения у фотопериодических видов животных (преимущественно перелетных птиц) [16–18].

Несмотря на то, что у человека процесс размножения не зависит в значительной мере от длительности светового дня, мелатонин, как показывают множественные исследования, играет важную интегрирующую многогранную роль в регуляции человеческой репродукции.

Некоторые исследователи уподобляют роль мелатонина в человеческой репродукции бозону Хиггса в физике, рассматривая его как ключ к разгадке регуляции процесса человеческого размножения [2].

### РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКЦИИ

Как и в большинстве других органов, эффекты мелатонина в яичнике реализуются через мембранные рецепторы (MT1/MT2), а также, возможно, через суперсемейство ядерных рецепторов RZR/ROR. Взаимодействие с рецепторами MT1/MT2, как правило, но не всегда приводит к ингибированию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что в свою очередь ведет к снижению уровня протеинкиназы А [19, 20]. Есть данные о том, что взаимодействие мелатонина с рецепторами MT1/MT2 активирует другие сигнальные пути [21, 22]. В человеческом яичнике рецепторы MT1 и MT2 были обнаружены в клетках гранулезы и лютеиновых клетках [23, 24], в яичнике крыс – в клетках антральных фолликулов и желтом теле [25]. Помимо эффектов, которые реализуются через мембранные рецепторы, в яичнике мелатонин воздействует на физиологию клеточных компонентов путем стимуляции противooksидительных ферментов и за счет множественных нерелепторных эффектов улавливания свободных радикалов [26]. В частности, мелатонин стимулирует антиooksидительные ферменты: супероксиддисмутазу (SOD), глутатионпероксидазу (GPx), глутатионредуктазу (Grd) и глутамил глицин лигазу (GCL). Он подавляет проooksидативный фермент – синтазу оксида азота (NOS). Кроме того, мелатонин непосредственно обезвреживает высокотоксичный гидроксил радикал ( $\cdot\text{OH}$ ), пероксинитрит анион ( $\text{ONOO}^-$ ) и, возможно, другие радикальные и нерадикальные продукты. Было установлено присутствие мелатонина в фолликулярной жидкости, в количествах, значительно превышающих показатели в других биологических жидкостях в этот же момент времени. Так, по данным Brzezinski и соавт. [27], концентрация мелатонина в фолликулярной жидкости у женщин в протоколе оплодотворения *in vitro* и переноса эмбриона была в 3 раза выше, чем в циркулирующей крови (36,5 против 10,1 пг/мл). Схожие результаты были представлены Ronneberg и соавт. [28]. Сравнение уровней мелатонина в фолликулярной жидкости в зависимости от длительности светового дня показало его повышение в периоды преобладания темного времени. Не было установлено корреляции

уровней мелатонина с объемом фолликулярной жидкости, уровнями эстрадиола, прогестерона, тестостерона и пролактина в сыворотке крови [27, 28].

Более детальное изучение мелатонина в фолликулярной жидкости показало, что его уровни были в 2 раза выше в крупных преовуляторных фолликулах по сравнению с более мелкими антральными и незрелыми фолликулами [29]. Авторы исследования объясняют это явление мощными антиooksидантными свойствами мелатонина [12, 30, 31], которые, вероятно, необходимы для защиты ооцита и яичника при таком, сопровождающемся воспалительной реакцией иooksидительным стрессом процессе, как овуляция [32].

Присутствие мелатонина в фолликулярной жидкости изначально объясняли исключительно градиентным транспортом из крови [33]. Однако существуют основания полагать, что мелатонин может синтезироваться непосредственно клетками яичника. Финальный фермент синтеза мелатонина ацетил-серотонин-метилтрансфераза был обнаружен в клетках кумулюса у коров [34], однако это не доказывает однозначно наличие в них синтеза мелатонина, так как этот фермент может быть и лимитирующим [35, 36].

Методики вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) постоянно совершенствуются, однако проблема качества ооцитов все еще остается актуальной. Одним из факторов, влияющих на качество ооцитов, являетсяooksидительный стресс [37]. Акцепторы свободных радикалов и антиooksидительные ферменты, метаболизирующие активные формы кислорода до безвредных продуктов, защищают ооцит в процессе дозревания и овуляции. Поскольку мелатонин также является непосредственным акцептором свободных радикалов [9, 38, 39], стимулятором экспрессии генов и активатором антиooksидительных ферментов [40–42], Таmуга и соавт. [43] предположили, что индоламин может быть использован для улучшения качества ооцитов в циклах искусственного оплодотворения и переноса эмбриона.

В самом первом исследовании, посвященном этому вопросу, фолликулярная жидкость бралась для определения 8-гидрокси-2-деоксигуанозина (8-OHdG), продукта свободнорадикального повреждения ДНК, во время трансвагинальной пункции. Уровень этого маркера свободнорадикального повреждения коррелировал с морфологическими признаками повреждения ооцита (затемненная, вакуолизированная, фрагментированная ооплазма). Уровни 8-OHdG положительно коррелировали со степенью дегенерации ооцита и отрицательно – с уровнями мелатонина в фолликулярной жидкости [43, 44]. Такие результаты позволили авторам предположить, что низкое качество ооцита в цикле искусственного оплодотворения связано с недостаточностью процессов защиты от свободнорадикальногоooksидения, и продолжить исследования в данном направлении.

В следующем исследовании приняли участие 18 пациенток с неуспешным результатом предыдущего цикла экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), которые с 5-го дня предыдущего менструального цикла до момента забора ооцитов получали мелатонин (3 мг в день) либо витамин Е (600 мг в день) [44]. В фолликулярной жидкости определяли уровень 8-OHdG и гексаноил-лизин аддукта (биомарке-

ра перекисного окислення ліпидів) і порівнювали їх показателі з показателями в передньому циклі. Результати показали зниження маркерів свободнорадикального пошкодження в фолликулярній рідині після лікування мелатонином і вітаміном Е.

Цілью ще одного дослідження було визначення клінічної ефективності мелатоніну для покращення результатів ЕКО [44]. Для цього було обрано 115 жінок з неуспешним результатом переднього циклу ЕКО з рівнем фертилізації менше 50%. З них 56 жінок отримували мелатонін (3 мг/день), 59 склали групу контролю, не отримують лікування. Застосування мелатоніну значно покращило рівень фертилізації: у 11 з 56 пацієнток наставила вагітність. В групі контролю рівень фертилізації не змінився: вагітність наставила у 6 з 59 жінок.

Tamura і соавт. [44] також досліджували вплив мелатоніну на окислювальний стрес і якість ооцитів на тваринній моделі, працюючи з ооцитами мишей з індукційною овуляцією. Денудированні ооцити інкубували *in vitro* з  $H_2O_2$ , додаючи або не додаючи мелатонін в наростаючій концентрації (0; 0,1, 1,0 або 10,0 нг/мл). Визначали кількість ооцитів, досяглих зрілості (за наявності першого полярного тельця, ооцити в стадії метафази II [MII]). Результати цього дослідження показали, що додавання мелатоніну знижало токсичність  $H_2O_2$  і підвищило відсоток ооцитів, досяглих зрілості.

Таким чином, дослідження Tamura і соавт. [43, 44] продемонстрували здатність мелатоніну покращувати якість ооцитів і сприяти їх созріванню за рахунок захисту від продуктів свободнорадикального окислення.

В експерименті з фолликулами корови також була продемонстрована здатність мелатоніну покращувати созрівання ооцитів [45]. Інтересно, що ці результати не супроводжувалися суттєвими змінами рівня прогестерону або естрадіола клітками кумулюса. В той же час було відзначено вплив мелатоніну на розподілення і активність мітохондрій в ооцитах (без лікування субкортикально, з мелатонином – по всій ооплазмі). Авторі пояснюють це явище впливом мелатоніну на організацію цитоскелета кліток, що збігається з даними раніше проведених досліджень [46].

В свою чергу, El-Raey і соавт. [45] досліджували вплив продуктів свободнорадикального окислення, маркером якого в даному випадку виступав  $H_2O_2$  в культурі ооцитів корови. Судячи з інтенсивності флуоресценції, більш високі показники  $H_2O_2$  спостерігалися в ооцитах, на які не впливав мелатонін. Визначити, за допомогою яких механізмів був досягнутий цей ефект, в даному дослідженні не представлялось можливим [47].

Окрім захисних ефектів, мелатонін викликає неопосередковане дію на ріст і созрівання ооцитів. При культивуванні фрагментів яєчників кози, що містять примордіальні фолликули, в середовищі, де присутній мелатонін (в концентрації від 100 пмоль до 1 нмоль) і фолликулостимулюючий гормон (ФСГ) в концентрації 50 нг/мл, швидкість фолликулогенезу була вищою порівняно з культивуванням тільки з мелатонином або тільки з ФСГ [48].

В клінічному плані цікаві результати дослідження дії підкожних імплантів з мелатонином на фертильність односторонніх верблюдів [49]. Самкам верблюдів були введені імпланти з мелатонином і плацебо за 2 місяці до очікуваного періоду спаривання, далі щотижня проводилася ультразвукова фолликулометрія. У тварин з імплантами з мелатонином ріст фолликулів відбувався швидше: на 7 тижні спостереження у 5 з 6 верблюдів розмір домінуючої фолликули становив більше 10 мм, в той час як в контрольній групі таких показників не було ні у одного тварини. У всіх самок групи лікування відбулася овуляція, двоє завагітніли після спаривання. Результати цього дослідження збігаються з раніше опублікованими даними про позитивний вплив мелатоніну на фертильність великої рогатої худоби [50–53].

В дослідженні Nishihara і соавт. (2014) пацієнтки, що проходять програму ВРТ, отримували перорально 3 мг мелатоніну в день протягом 2-х тижнів [54]. Для визначення кумулятивного ефекту прийому мелатоніну на результати ЕКО порівнювали результати циклів з лікуванням і без лікування. В результаті не були зареєстровані відмінності ні в темпах дозрівання ооцитів, ні в частоті отримання бластоцист хорошого якості між першим (без мелатоніну) і другим (з мелатонином) циклами. В той же час рівень фертилізації при ІКСИ (от англ. *ICSI – IntraCytoplasmic Sperm Injection*, букв. введення сперматозоїда в цитоплазму, інтрацитоплазматическа ін'єкція сперматозоїда – прим. ред.) був вище в циклах з застосуванням мелатоніну (69 проти 77,5%). При аналізі даних пацієнток з низьким рівнем фертилізації в передньому циклі було зареєстровано значуще підвищення рівня після застосування мелатоніну (з 35,1 до 68,2%). Також зросло кількість ембріонів високої якості (з 48 до 65,6%). Авторі дослідження приходять до висновку, що застосування мелатоніну в циклах ВРТ позитивно впливає на їх ефективність за рахунок зменшення пошкоджуючого впливу окислювального стресу на ооцит [54].

Вопрос, чи має мелатонін пряме або синергічне з іншими гормонами вплив на стероїдогенез в клітках гранулези або в лютеїнових клітках, активно вивчається. В недавньому опублікованій роботі El-Raey і соавт. [45] додавання мелатоніну в процесі созрівання комплексу кумулюс-ооцит не мало впливу на концентрацію прогестерону. Аналогічні дані представлені в інших роботах [55]. В той же час є інформація про те, що мелатонін викликає інгібувальний [56, 57] або стимулювальний [58] вплив на синтез прогестерону в різних ситуаціях. Дані про вплив мелатоніну на синтез естрадіола також суперечливі [45, 59–61]. Такі значущі відмінності результатів досліджень *in vitro* можуть бути пов'язані з типом кліток, використовуваних в експерименті, самою експериментальною моделлю, дозою і тривалістю впливу мелатоніну [33, 62, 63]. Провести такого роду дослідження *in vivo* складно в зв'язі з наявністю різних джерел синтезу досліджуваного гормону. Ще одним перспективним напрямком застосування мелатоніну в репродуктивній медицині явля-

ется использование криопрезервированной яичниковой ткани. В данном случае основную роль играют мощные антиоксидантные свойства мелатонина. Исследования Nemadi и соавт. [64, 65] на мышах продемонстрировали лучшие гистологические и иммуногистохимические характеристики пересаженной яичниковой ткани, подвергнутой воздействию мелатонина перед ее забором и после пересадки.

### РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В МУЖСКОЙ РЕПРОДУКЦИИ

Процесс сперматогенеза очень чувствителен к различным повреждающим воздействиям продуктов окислительного стресса. Различные экспериментальные исследования достаточно убедительно продемонстрировали способность мелатонина нивелировать сперматотоксические эффекты тяжелых металлов, органофосфатных пестицидов, влияния гипобарической гипоксии [66–75].

Мембранные рецепторы мелатонина представлены на клетках epididymis, где их плотность определяется уровнями тестостерона и гидрокортизона [76, 77], а также на сперматозоидах [78]. Мелатонин, токсичность которого крайне низка, хорошо проникает через гематотестикулярный барьер, что делает его использование перспективным в лечении мужского бесплодия с применением ВРТ.

*In vitro* исследования с животным материалом показали эффективность мелатонина в сохранении качества сперматозоидов при манипуляциях, необходимых для проведения различных видов репродуктивных технологий (в частности, криопрезервации) [79–81]. Согласно результатам исследований на животных, положительное воздействие мелатонина на мужскую фертильность реализуется не только за счет антиоксидантного действия, но и за счет влияния на частоту импульсов высвобождения гонадотропин-рилизинг гормона, повышения уровней ЛГ, ФСГ и тестостерона [79–83].

В отличие от результатов исследований на животных, работа Luboshitzky и соавт. не выявила положительного воздействия приема мелатонина на морфологические характеристики человеческих сперматозоидов [84, 85].

В то же время исследования различных авторов убедительно демонстрируют протективное действие мелатонина в отношении повреждающих эффектов окислительного стресса, которым сопровождаются манипуляции с эякуля-

том, являющиеся частью ВРТ. Уменьшение окислительного стресса напрямую положительно отражалось на морфологических характеристиках сперматозоидов, их подвижности и жизнеспособности [86–90].

Связь уровней эндогенного мелатонина с характеристиками эякулята исследовалась на 52 мужчинах, проходящих обследование по поводу бесплодия. Об уровне эндогенного мелатонина судили по концентрации его основного метаболита 6-сульфатоксимелатонина (аМТ6-с) в утренней моче. Была обнаружена положительная корреляция аМТ6-с с концентрацией сперматозоидов, подвижностью, нормальными морфологическими характеристиками и витальностью, а также отрицательная корреляция с количеством округлых форм сперматозоидов в эякуляте [90, 91].

### БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА

В обзоре Andersen и соавт. (2016) были проанализированы все имеющиеся в литературе данные по вопросам безопасности препаратов мелатонина. Результаты анализа показали, что кратковременное применение мелатонина является безопасным даже в экстремальных дозах. Ни в одном из исследований не сообщалось о серьезных побочных эффектах, среди незначительных побочных эффектов отмечались головокружение, тошнота, головная боль, сонливость. По данным рандомизированных клинических испытаний сообщалось лишь о незначительных побочных эффектах, частота которых была сравнима с группой плацебо. В то же время данных по вопросам безопасности применения мелатонина у беременных женщин, кормящих матерей, детей и подростков в настоящее время недостаточно [92].

### ВЫВОД

Представленные данные свидетельствуют о том, что сфера клинического применения мелатонина не ограничивается синхронизацией ритмов сон/бодрствование: его мощные антиоксидантные эффекты имеют универсальный характер и могут применяться при самых различных патологиях, включая нарушения репродуктивной функции у женщин и мужчин. Вопрос влияния эпифизарного и периферического мелатонина на функцию системы гипоталамус-гипофиз-яичники находится в процессе изучения.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мелатонин: перспективы применения в клинике / Под ред. проф. С.И. Рапопорта. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. – 176 с. Melatonin: prospects of clinical application. Ed. by prof. S.I. Rapoport. Moscow. IMA-PRESS (2012): 176 p.
2. Dragojevic Dikic, S., et al. "Melatonin: a 'Higgs boson' in human reproduction." *Gynecological Endocrinology* 31.2 (2015): 92–101.
3. Reiter, R.J., Richardson, B.A., Matthews, S.A., et al. "Rhythms of immunoreactive melatonin in the retina and Harderian glands of rats: Persistence after pinealectomy." *Life Sci* 32 (1983): 1299–336.
4. Huether, G., Poeggeler, B., Reimer, A., George, A. "Effects of tryptophan administration on circulating melatonin levels in chicks and rats: Evidence for stimulation of melatonin synthesis and release in the gastrointestinal tract." *Life Sci* 51 (1992): 946–53.
5. Abe, M., Itoh, M.T., Miyata, M., et al. "Circadian rhythm of serotonin N-acetyltransferase activity in rat lens." *Exp Eye Res* 70 (2000): 805–8.
6. Manchester, L.C., Poeggeler, B., Alvares, F.L., et al. "Melatonin immunoreactivity in the photosynthetic prokaryote *Rhodospirillum rubrum*: Implications for an ancient antioxidant system." *Cell Mol Biol Res* 41 (1996): 391–5.
7. Poeggeler, B., Hardeland, R. "Detection and quantification of melatonin in a dinoflagellate, *Gonyaulax polyedra*: Solutions to the problem of methoxyindole destruction in non-vertebrate material." *J Pineal Res* 17 (1994): 1–10.
8. Dubbels, R., Reiter, R.J., Klenke, E., et al. "Melatonin in edible plants identified by radioimmunoassay and high performance liquid chromatography-mass spectrometry." *J Pineal Res* 18 (1995): 28–31.
9. Tan, D.X., Chen, L.D., Poeggeler, B., et al. "Melatonin: A potent, endogenous hydroxyl radical scavenger." *Endocr J* 1 (1993): 57–60.
10. Hardeland, R., Reiter, R.J., Poeggeler, B., Tan, D.X. "The significance of the metabolism of the neurohormone melatonin: Antioxidative protection and formation of bioactive substances." *Neurosci Biobehav Rev* 17 (1993): 347–57.
11. Tan, D.X., Manchester, L.C., Reiter, R.J., et al. "Ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in the isolated rat heart: Prevention by melatonin." *J Pineal Res* 25 (1999): 184–91.
12. Reiter, R.J., Paradies, S.D., Manchester, L.C., Tan, D.X. "Reducing oxidative/nitrosative stress: A newly-discovered gene for melatonin." *Crit Rev Biochem Mol Biol* 44 (2009): 175–200.
13. Sewerynek, E., Abe, M., Reiter, R.J., et al. "Melatonin administration prevents lipopolysaccharide-induced oxidative damage in phenobarbital-treated animals." *J Cell Biochem* 58 (1995): 436–44.

14. Melchiorri, D., Reiter, R.J., Sewerynek, E., et al. "Paraquat toxicity and oxidative damage: Reduction by melatonin." *Biochem Pharmacol* 51 (1996): 1095–9.
15. Reiter, R.J., Tan, D.X., Manchester, L.C., et al. "Medical implications of melatonin: Receptor-mediated and receptor-independent actions." *Adv Med Soc* 52 (2007): 11–28.
16. Lincoln, G.A., Short, R.V. "Seasonal breeding: Nature's contraceptive." *Rec Progr Horm Res* 36 (1980): 1–52.
17. Hoffman, R.A., Reiter, R.J. "Pineal gland: Influence on gonads of male hamsters." *Science* 148 (1995): 1609–11.
18. Reiter, R.J. "The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals." *Endocr Rev* 1 (1980): 109–31.
19. Dubocovich, M.L., Markowska, M. "Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals." *Endocrine* 27 (2005): 101–10.
20. Vanecek, J. "Cellular mechanisms of melatonin action." *Physiol Rev* 78 (1998): 687–21.
21. Ishii, H., Tanaka, N., Kobayashi, M., et al. "Gene structures, biochemical characterization and distribution of rat melatonin receptors." *J Physiol Sci* 59 (2009): 37–47.
22. Hardeland, R., Cardinali, D.P., Srinivasan, V., et al. "Melatonin – A pleiotropic, orchestrating regulator molecule." *Prog Neurobiol* 93 (2011): 350–84.
23. Ekmekcioglu, C. "Melatonin receptors in humans: Biological role and clinical relevance." *Biomed Pharmacother* 60 (2006): 97–108.
24. Niles, L.P., Wang, J., Shen, L., et al. "Melatonin receptor mRNA expression in human granulosa cells." *Mol Cell Endocrinol* 156 (1999): 107–10.
25. Soares, J.M. Jr., Masana, M.I., Ersahin, D., Dubocovich, M.L. "Functional melatonin receptors in rat ovaries at various stages of the estrous cycle." *J Pharmacol Exp Ther* 306 (2003): 694–702.
26. Tamura, H., Takasaki, A., Taketani, T., et al. "Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle." *Endocr J* 2013, in press.
27. Brzezinski, A., Seibel, M.M., Lynch, H.J., et al. "Melatonin in human preovulatory follicular fluid." *J Clin Endocrinol Metab* 64 (1987): 865–7.
28. Ronnberg, L., Kauppila, A., Leppaluoto, J., et al. "Circadian and seasonal variation in human preovulatory fluid melatonin concentration." *J Clin Endocrinol Metab* 71 (1990): 492–6.
29. Nakamura, Y., Tamura, H., Takayama, H., Kato, H. "Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicles does not directly influence progesterone production." *Fertil Steril* 80 (2003): 1012–6.
30. Tan, D.X., Manchester, L.C., Terron, M.P., et al. "One molecule, many derivatives: A never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species?" *J Pineal Res* 42 (2007): 28–42.
31. Hardeland, R., Tan, D.X., Reiter, R.J. "Kynuramines, metabolites of melatonin and other indoles: The resurrection of an almost forgotten class of biogenic amines." *J Pineal Res* 47 (2009): 109–26.
32. Espey, L.L. "Current status of the hypothesis that mammalian ovulation is comparable to an inflammatory reaction." *Biol Reprod* 50 (1994): 233–8.
33. Tamura, H., Nakamura, Y., Korkmaz, A., et al. "Melatonin and the ovary: Physiological and pathophysiological implication." *Fertil Steril* 92 (2009): 328–43.
34. Salhab, M., Dhome-Pollets, S., Auclair, S., et al. "In vitro maturation of oocytes alters gene expression and signaling pathways in bovine cumulus cells." *Mol Reprod Dev* 80 (2013): 166–82.
35. Johnston, J.D., Bashforth, R., Diack, A., et al. "Rhythmic melatonin secretion does not correlate with the expression of arylalkylamine N-acetyltransferase, inducible cyclic AMP early repressor period 1 or cytochrome 1 mRNA in the sheep pineal." *Neuroscience* 124 (2004): 789–95.
36. Liu, T., Borjigin, J. "N-acetyltransferase is not the rate limiting enzyme of melatonin synthesis at night." *J Pineal Res* 39 (2005): 91–6.
37. Sugino, N. "Reactive oxygen species in ovarian physiology." *Reprod Med Biol* 4 (2005): 31–44.
38. Galano, A., Tan, D.X., Reiter, R.J. "Melatonin as a natural ally against oxidative stress: A physicochemical examination." *J Pineal Res* 51 (2011): 1–16.
39. Allegra, M., Reiter, R.J., Tan, D.X., et al. "The chemistry of melatonin's interaction with reactive species." *J Pineal Res* 34 (2003): 1–10.
40. Antolin, I., Rodriguez, C., Sainz, R.M., et al. "Neurohormone melatonin prevents cell damage: Effect on gene expression for antioxidant enzymes." *FASEB J* 10 (1996): 882–90.
41. Rodriguez, C., Mayo, J.C., Sainz, R.M., et al. "Regulation of antioxidant enzymes: A significant role for melatonin." *J Pineal Res* 36 (2004): 1–9.
42. Tomas-Zapico, C., Coto-Montes, A. "A proposed mechanism to explain the stimulating effect of melatonin on antioxidant enzymes." *J Pineal Res* 39 (2005): 99–104.
43. Tamura, H., Nakamura, Y., Terron, M.P., et al. "Melatonin and pregnancy in the human." *Reprod Toxicol* 25 (2008): 291–303.
44. Tamura, H., Takasaki, A., Miwa, I., et al. "Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate." *J Pineal Res* 44 (2008): 280–7.
45. El-Raey, M., Geshi, M., Somfai, T., et al. "Evidence of melatonin synthesis in the cumulus oocyte complexes and its role in enhancing oocyte maturation in vitro in cattle." *Mol Reprod Dev* 78 (2011): 250–62.
46. Benitez-King, G., Soto-Vega, E., Dominguez-Rodriguez, G. "Melatonin modulates microfilament phenotypes in epithelial cells: Implications for adhesion and inhibition of cancer cell migration." *Histol Histopathol* 24 (2009): 789–99.
47. Acuna-Castroviejo, D., Escames, G., Rodriguez, M., Lopez, L.C. "Melatonin role in the mitochondrial function." *Front Biosci* 12 (2007): 947–63.
48. Rocha, R.M.P., Lima, L.F., Alves, A.M.C.V., et al. "Interaction between melatonin and follicle-stimulating hormone promotes in vitro development of caprine preantral follicles." *Dom Anim Endocrinol* 44 (2013): 1–9.
49. Dhalpuria, S., Vyas, S., Purohit, G.N., Patkai, K.M. "Sonographic monitoring of early follicle growth induced by melatonin implants in camels and the subsequent fertility." *J Ultrasound* 15 (2012): 135–41.
50. Wilson, P.R., Walker, I.H., Bond, D.B., et al. "Field evaluation of melatonin implants to advance the breeding season in 1-year-old formed red deer hinds." *N Z Vet J* 39 (1991): 23–8.
51. Chemineau, P., Berthelot, X., Daneau, A., et al. "Can melatonin be used in out-of-season reproduction in domestic mammals?" *Contracept Fertil Sex* 21 (1993): 733–8, article in French.
52. De Nicolo, G., Morris, S.T., Kenyon, P.R., et al. "Melatonin-improved reproductive performance in sheep bred out of season." *Anim Reprod Sci* 109 (2008): 124–33.
53. Scott, P.R., Sargison, N.D., Macrae, A.L., Gaugh, M.R. "Melatonin treatment prior to the normal breeding season increases fetal number in United Kingdom sheep flocks." *Vet J* 182 (2009): 198–202.
54. Nishihara, Takuji, et al. "Oral melatonin supplementation improves oocyte and embryo quality in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer." *Gynecological Endocrinology* 30.5 (2014): 359–362.
55. Sirotkin, A.V., Schaeffer, H.J. "Direct regulation of mammalian reproductive organs by serotonin and melatonin." *J Endocrinol* 154 (1997): 1–5.
56. Murayama, T., Kawashima, M., Takahashi, T., et al. "Direct action of melatonin on hen ovarian granulosa cells to lower responsiveness to luteinizing hormone." *Proc Soc Exp Biol* 215 (1997): 386–92.
57. Tamura, H., Nakamura, Y., Takiguchi, S., et al. "Melatonin directly suppresses steroid production by preovulatory follicles in the cyclic hamster." *J Pineal Res* 35 (1998): 135–41.
58. Woo, M.M.M., Tai, C.J., Kang, S.K., et al. "Direct action of melatonin in human granulosa-luteal cells." *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001): 4789–97.
59. Fiske, V.M., Parker, K.L., Ulmer, R.A., et al. "Effect of melatonin alone or in combination with human chorionic gonadotropin or ovine luteinizing hormone on the in vitro secretion of estrogens or progesterone by granulosa cells of rats." *Endocrinology* 114 (1984): 407–10.
60. Baratta, M., Tamanini, C. "Effect of melatonin on the in vitro secretion of progesterone and estradiol-17 $\beta$  by ovine granulosa cells." *Acta Endocrinol* 127 (1992): 366–70.
61. Tanavde, V.S., Maitra, A. "In vitro modulation of steroidogenesis and gene expression by melatonin: A study with porcine antral follicles." *Endocrinol Res* 29 (2003): 399–410.
62. Webley, G.E., Luck, M.R. "Melatonin directly stimulates the secretion of progesterone by human bovine granulosa cells luteinized in vitro." *J Reprod Fertil* 78 (1986): 711–17.
63. Adriaens, I., Jacquet, P., Cortvrindt, R., et al. "Melatonin has dose-dependent effects on folliculogenesis, oocyte maturation capacity and steroidogenesis." *Toxicology* 228 (2006): 333–43.
64. Hemadi, M.M., Abolhassani, F., Akbari, M., et al. "Melatonin promotes the cumulus-oocyte complexes quality of vitrified-thawed murine ovaries with increases mean number of follicles survival and ovary size following heterotopic transplantation." *Eur J Pharmacol* 618 (2009): 84–90.
65. Mazoochi, T., Salehnia, M., Valojerdi, M.R., Mowla, S.J. "Morphologic, ultrastructural, and biochemical identification of apoptosis in vitrified-warmed mouse ovarian tissue." *Fertil Steril* 90 (2008): 1480–6.
66. Kwon, S.Y., McIntyre, P.B., Flecker, A.S., Campbell, L.M. "Mercury biomagnification in the food web of a neotropical stream." *Sci Total Environ* 417–418 (2012): 92–7.
67. Kirk, J.L., Lehnher, I., Andersson, M., et al. "Mercury in Arctic marine ecosystems: Sources, pathways and exposure." *Environ Res* 119 (2012): 64–87.
68. Koedrich, P., Seo, Y.R. "Advances in carcinogenic metal toxicity and potential molecular markers." *Int J Mol Sci* 12 (2011): 9576–95.
69. Pal, P.B., Pal, S., Das, J., Sil, P.C. "Modulation of mercury-induced mitochondrial-dependent apoptosis by glycine in hepatocytes." *Amino Acids* 42 (2012): 1669–83.
70. Rao, M.V., Gangadharan, B. "Antioxidant potential of melatonin against mercury induced intoxication in spermatozoa in vitro." *Toxicol In Vitro* 22 (2008): 935–42.
71. Sarabia, L., Maurer, I., Bustos-Obregon, E. "Melatonin prevents damage elicited by organophosphorus pesticide diazinon on mouse sperm DNA." *Ecotoxicol Environ Saf* 72 (2009): 663–8.
72. Peiris-John, R.J., Wickremasinghe, R. "Impact of low-level exposure to organophosphates on human reproduction and survival." *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102 (2008): 239–45.
73. Jurewicz, J., Hanke, W., Radwan, M., Bonde, J.P. "Environmental factors and semen quality." *Int J Occup Med Environ Health* 22 (2009): 305–29.

74. Vargas, A., Bustos-Obregon, E., Hartley, R. "Effects of hypoxia on epididymal sperm parameters and protective role of ibuprofen and melatonin." *Biol Res* 44 (2011): 161–7.
75. Tamme, L.A., Still, D.L., Acromite, M.T. "Hypoxia and flight performance of military instructor pilots in a flight simulator." *Aviat Space Environ Med* 81 (2010): 654–9.
76. Li, L., Xu, J.N., Wong, Y.H., et al. "Molecular and cellular analyses of melatonin receptor-mediated cAMP signaling in rat corpus epididymis." *J Pineal Res* 25 (1998): 219–28.
77. Shiu, S.Y., Li, L., Siu, S.W., et al. "Biological basis and possible physiological implications of melatonin receptor-mediated signaling in the rat epididymis." *Biol Signals Recept* 9 (2000): 172–87.
78. Casao, A., Gallego, M., Abecia, J.A., et al. "Identification and immunolocalisation of melatonin MT(1) and MT(2) receptors in *Rasa aragonesa* ram spermatozoa." *Reprod Fertil Dev* 24 (2012): 953–61.
79. Kaya, A., Aksoy, M., Baspinar, N., et al. "Effect of melatonin implantation to sperm donor rams on post-thaw viability and acrosomal integrity of sperm cells in the breeding and non-breeding season." *Reprod Domest Anim* 36 (2001): 211–15.
80. Casao, A., Vega, S., Palacin, I., et al. "Effects of melatonin implants during non-breeding season on sperm motility and reproductive parameters in *Rasa aragonesa* rams." *Reprod Domest Anim* 45 (2010): 425–32.
81. Webster, J.R., Suttie, J.M., Veenoliet, B.A., et al. "Effect of melatonin implants in secretion of luteinizing hormone in intact and castrated rams." *J Reprod Fertil* 92 (1991): 21–31.
82. Lincoln, G.A., Clarke, I.J. "Refractoriness to a static melatonin signal develops in the pituitary gland for the control of prolactin secretion in the ram." *Biol Reprod* 57 (1997): 460–7.
83. Rosa, H.J., Juniper, D.T., Bryant, M.J. "Effects of recent sexual experience and melatonin treatment of rams on plasma testosterone concentrations, sexual behavior and ability to induce ovulation in seasonally anestrous ewes." *J Reprod Fertil* 120 (2000): 169–76.
84. Bornman, M.S., Oosthuizen, J.M.C., Barnard, H.C., et al. "Melatonin and sperm motility." *Andrologia* 21 (1989): 483–5.
85. Luboshitzky, R., Shen-Orr, Z., Nave, R., et al. "Melatonin administration alters semen quality in healthy men." *J Androl* 23 (2002): 572–8.
86. Shang, X., Huang, Y., Ye, Z., Yu, X., Gu, W. "Protection of melatonin against damage of sperm mitochondrial function induced by reactive oxygen species." *Zhonghua Nan Ke Xue* 10 (2004): 604–7, article in Chinese.
87. Du Plessis, S.S., Hagenaar, K., Lampiao, F. "The in vitro effects of melatonin on human sperm function and its scavenging activities on NO and ROS." *Andrologia* 42 (2010): 112–6.
88. Espino, J., Bejarano, I., Ortiz, A., et al. "Melatonin as a potential tool against oxidative damage and apoptosis in ejaculated human spermatozoa." *Fertil Steril* 94 (2010): 1915–7.
89. Espino, J., Ortiz, A., Bejarano, I., et al. "Melatonin protects human spermatozoa from apoptosis via melatonin receptor- and extracellular signal-regulated kinase-mediated pathways." *Fertil Steril* 95 (2011): 2290–6.
90. Ortiz, A., Espino, J., Bejarano, I., et al. "High endogenous melatonin concentrations enhance sperm quality and short-term in vitro exposure improves aspects of sperm motility." *J Pineal Res* 50 (2011): 132–9.
91. Oba, S., Nakamura, K., Sahashi, Y., et al. "Consumption of vegetables alters urinary 6-sulfatoxymelatonin concentrations." *J Pineal Res* 45 (2008): 17–23.
92. Andersen, Lars Peter Holst, et al. "The safety of melatonin in humans." *Clinical drug investigation* 36.3 (2016): 169–175.

## ПЕРСПЕКТИВИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕЛАТОНИНА В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

### Обзор литературы

**Т.Н. Тутченко**, к. мед. н., науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Исследования последних десятилетий значительно расширили представления о роли мелатонина в организме человека, показав, что его функции выходят далеко за рамки регуляции ритмов сон–бодрствование. В статье рассмотрены результаты исследований роли эпифизарного и внеэпифизарного мелатонина в различных процессах, происходящих при осуществлении репродуктивной функции человека, проведен анализ перспектив использования препаратов мелатонина в репродуктивной медицине и гинекологии.

Как показывают множественные исследования, мелатонин играет важную многогранную интегрирующую роль в регуляции человеческой репродукции. В частности, помимо защитных эффектов, он оказывает непосредственное влияние на рост и созревание ооцитов, а также повышает уровень фертилизации. Так, при применении мелатонина (3 мг в день в течение 2-х недель) в отношении пациенток с низким уровнем фертилизации, проходящих программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в следующем цикле было зарегистрировано повышение этого уровня с 35,1 до 68,2%, а также с 48 до 65,6% возросло количество эмбрионов высокого качества. Авторы исследования делают вывод, что применение мелатонина в циклах ВРТ положительно влияет на их эффективность за счет уменьшения повреждающего воздействия окислительного стресса на ооцит.

Кроме того, мелатонин, токсичность которого крайне низка, хорошо проникает через гематотестикулярный барьер, что делает его использование перспективным в лечении мужского бесплодия с применением ВРТ. Исследования различных авторов убедительно демонстрируют протективное действие мелатонина в отношении повреждающих эффектов окислительного стресса, которыми сопровождаются манипуляции с эякулятом, являющиеся частью ВРТ.

В одном из обзоров 2016 г. были проанализированы все имеющиеся в литературе данные по вопросам безопасности препаратов мелатонина. Результаты анализа показали, что кратковременное применение мелатонина является безопасным даже в экстремальных дозах. Ни в одном из исследований не сообщалось о серьезных побочных эффектах, а среди незначительных отмечались головноекружение, тошнота, головная боль, сонливость. Представленные данные свидетельствуют о том, что сфера клинического применения мелатонина не ограничивается синхронизацией ритмов сон–бодрствование: его мощные антиоксидантные эффекты имеют универсальный характер и могут применяться при лечении самых различных патологий, включая нарушения репродуктивной функции у женщин и мужчин.

Ключевые слова: мелатонин, ооцит, эякулят, бесплодие, репродуктивные технологии, обзор литературы.

## ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ МЕЛАТОНИНУ В РЕПРОДУКТИВНІЙ МЕДИЦИНІ

### Огляд літератури

**Т.М. Тутченко**, к. мед. н., наук. співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»

Дослідження останніх десятиліть значно розширили уявлення про роль мелатоніну в організмі людини, показавши, що його функції виходять далеко за межі регуляції ритмів сон–неспанья. У статті розглянуто результати досліджень ролі епіфізарного і позепіфізарного мелатоніну в різних процесах, що відбуваються під час здійснення репродуктивної функції людини, проведено аналіз перспектив використання препаратів мелатоніну в репродуктивній медицині та гінекології.

Як показують численні дослідження, мелатонін відіграє важливу багатогранну інтегруючу роль в регуляції людської репродукції. Зокрема, крім захисних ефектів, він безпосередньо впливає на зростання і дозрівання ооцитів, а також підвищує рівень фертилізації. Так, при застосуванні мелатоніну (3 мг на день протягом 2-х тижнів) у пацієнток із низьким рівнем фертилізації, які проходять програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), в наступному циклі було зареєстровано підвищення цього рівня з 35,1 до 68,2%, а також з 48 до 65,6% зросло кількість ембріонів високої якості. Автори дослідження роблять висновок, що застосування мелатоніну в циклах ДРТ позитивно впливає на їхню ефективність за рахунок зменшення шкідливого впливу окислювального стресу на ооцит.

Крім того, мелатонін, токсичність якого є вкрай низькою, добре проникає через гематотестикулярний бар'єр, що робить його використання перспективним у лікуванні чоловічого безпліддя із застосуванням ДРТ. Дослідження різних авторів переконливо демонструють протективну дію мелатоніну стосовно ушкоджувальних ефектів окислювального стресу, яким супроводжуються маніпуляції з еякулятом, які є частиною ДРТ.

В одному з оглядів 2016 р. були проаналізовані всі наявні в літературі дані з питань безпеки препаратів мелатоніну. Результати аналізу показали, що короточасне застосування мелатоніну є безпечним навіть в екстремальних дозах. В жодному із досліджень не повідомлялося про серйозні побічні ефекти, а серед незначних відзначалися запаморочення, нудота, головний біль, сонливість. Представлені дані свідчать про те, що сфера клінічного застосування мелатоніну не обмежується синхронізацією ритмів сон–неспанья: його потужні антиоксидантні ефекти мають універсальний характер і можуть застосовуватися при лікуванні найрізноманітніших патологій, включаючи порушення репродуктивної функції в жінок і чоловіків.

Ключові слова: мелатонін, ооцит, еякулят, безпліддя, репродуктивні технології, огляд літератури.

## PROSPECTS OF USING MELATONIN IN THE REPRODUCTIVE MEDICINE

### The literature review

**T.M. Tutchenko**, PhD, researcher of the Endocrine Gynecology Department, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

Studies in recent decades have greatly expanded understanding of the role of melatonin in the human organism, showing that its functions extend well beyond the regulation of the sleep-wake rhythms. The article describes the results of studies about role of the epiphyseal and non-epiphyseal melatonin in various processes occurring in the implementation of the human reproductive function, and analyzed of the prospects for the use of melatonin drugs in reproductive medicine and gynecology.

As numerous studies is showed, melatonin has an important integrating multifaceted role in regulation of the human reproduction. In particular, in addition to protective effects, melatonin has a direct impact on the growth and maturation of oocytes, as well as increases the level of fertilization. One of studies shows, what the application of melatonin (3 mg per day for 2 weeks) for women with low fertilization level in program of assisted reproductive technology (ART), was increased this level in the next cycle from 35.1 to 68.2%, and the number of high quality embryos was increased from 48 to 65.6%. The study authors conclude that the use of melatonin in ART cycles has a positive effect on cycles efficiency by reducing the damaging effects of oxidative stress on oocyte.

Furthermore, melatonin, which toxicity is extremely low, well penetrates through the hematotesticular barrier, which makes its use promising in the treatment of male infertility with ART. Studies by various authors convincingly demonstrate the protective effect of melatonin against the damaging effects of oxidative stress, which is accompanied by a manipulation with ejaculate as part of ART.

One of reviews in 2016 was analyzed all available literature data on safety of melatonin drugs. The results showed that short-term use of melatonin is safe even in extreme doses. None of the studies not reported about serious side effects. Among minor effects were observed dizziness, nausea, headache, drowsiness. The data indicate that the scope of clinical application of melatonin is not limited to the timing rhythms sleep-wake: its powerful antioxidant effects are universal and can be used in a treatment of variety of pathologies, including reproductive disorders in women and men.

**Keywords:** melatonin, oocyte, ejaculate, infertility, reproductive technologies, review of the literature.