

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

THE EFFECT OF MELATONIN ON FEMALE REPRODUCTIVE FUNCTION (LITERATURE REVIEW)

**A. Ichmelyan
A. Bogdasarov
L. Davidyan**

Summary. This literature review demonstrates that melatonin has a multifaceted effect on reproductive function. In the ovaries, it modulates steroidogenesis, suppresses oxidative stress and apoptosis in oocytes and granulosa cells, improves mitochondrial function, and slows ovarian aging. In the endometrium, melatonin, acting through its receptors, regulates stromal cell proliferation and apoptosis and improves receptivity by modulating the expression of key implantation markers. Its effect on suppressing myometrial contractility has been demonstrated. Particular attention is given to the use of melatonin in assisted reproductive technologies, where its addition to culture media and prior administration by patients improves oocyte quality, fertilization, and embryo morphology.

Keywords: melatonin, reproductive function, fertility, oxidative stress, oocytes, endometrium, assisted reproductive technologies (ART), circadian rhythms.

Ичмелян Альберт Мисакович

Кандидат медицинских наук, доцент,
ГОУ ВПО Ульяновский государственный университет
ichmelyan@rambler.ru

Богдасаров Азат Юрьевич

Доктор медицинских наук, профессор, |
ГОУ ВПО Ульяновский государственный университет
azat-01@mail.ru

Давидян Лиана Юрьевна

Доктор медицинских наук, профессор,
ГОУ ВПО Ульяновский государственный университет
dliana2009@mail.ru

Аннотация. Обзор литературы демонстрирует, что мелатонин оказывает многогранное воздействие на репродуктивную функцию. На уровне яичников он модулирует стероидогенез, подавляет окислительный стресс и апоптоз в ооцитах и клетках гранулезы, улучшает митохондриальную функцию и замедляет старение яичников. На уровне эндометрия мелатонин, действуя через свои рецепторы, регулирует пролиферацию и апоптоз стромальных клеток, а также улучшает рецептивность, модулируя экспрессию ключевых маркеров имплантации. Показано его влияние на подавление сократительной активности миометрия. Особое внимание уделено применению мелатонина во вспомогательных репродуктивных технологиях, где его добавление в культуральные среды и предварительный прием пациентками улучшает качество ооцитов, оплодотворяемость и морфологию эмбрионов.

Ключевые слова: мелатонин, репродуктивная функция, фертильность, окислительный стресс, ооциты, эндометрий, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), циркадные ритмы.

Демографическая ситуация в России актуализирует необходимость углубленного изучения патогенетических механизмов нарушений репродуктивной функции и разработки новых методов их коррекции. Согласно данным статистики, за последние пять лет доля женщин старше 40 лет, обращающихся за лечением бесплодия, увеличилась в 4 раза [1]. Увеличение продолжительности жизни, социальные факторы, такие как женская эмансипация и карьерные амбиции, а также изменения условий труда приводят к тенденции отложенного деторождения. Это, в совокупности с трансформацией образа жизни, характера питания и неблагоприятными экологическими воздействиями, оказывает существенное негативное влияние на фертильность и частоту успешных зачатий [2, 3]. Во многих странах мира предпринимаются активные попытки улучшить демографическую ситуацию путем широкого внедрения вспомогательных репродуктивных техно-

логий (ВРТ). Однако эффективность данных мер в значительной степени детерминирована возрастом и соматическим здоровьем женщин, включенных в протоколы [4, 5]. В многочисленных исследованиях детально описаны аспекты гормональной активности репродуктивной оси, имеющие значение для выбора протокола ВРТ, продемонстрированы варианты гормонального влияния на рецептивность эндометрия, предложены схемы коррекции различных отклонений, препятствующих наступлению беременности [6].

Важно отметить, что поддержание динамического гомеостаза в организме обеспечивается сложными механизмами нейро-иммуно-эндокринных взаимодействий, дисфункция которых неизбежно отражается на состоянии репродуктивной системы [7].

Регуляторная функция эпифиза является предметом активного обсуждения в отечественной и зарубежной

научной литературе на протяжении нескольких десятилетий. Мелатонин (МТ), будучи ключевым гормоном, обеспечивающим синхронизацию физиологических процессов с циркадными ритмами, секретируется не только шишковидной железой, но и практически во всех тканях человеческого организма. При этом его продукция находится под строгим контролем супрахиазматического ядра гипоталамуса, формирующего эндогенный циркадианный ритм [8]. Нарушения циркадианного ритма, обусловленные как экзогенными факторами (сменная работа, трансмеридиальные перелеты), так и эндогенными нарушениями гомеостаза, ассоциированы со снижением фертильности, развитием бесплодия, невынашиванием беременности и ановуляцией [9].

Имеется обширный массив исследований, демонстрирующих дисфункцию на различных уровнях регуляции репродуктивной оси при десинхронизации циркадианного ритма [7, 8, 9, 10]. В связи с этим, целью настоящего обзора явилась систематизация современных данных о влиянии секреции МТ на отдельные компоненты репродуктивной оси (гипоталамус, гипофиз, яичники, эндометрий) и обоснование потенциальных направлений терапевтической коррекции десинхронизации в репродуктивной системе.

Следует подчеркнуть, что исследования содержания и динамики концентрации МТ проводятся достаточно давно. Однако большинство из них носили пилотный характер и были выполнены на ограниченном клиническом материале, что обусловило получение разнонаправленных результатов, которые продолжают обсуждаться в научном сообществе [11, 12, 13, 14]. В связи с постоянным совершенствованием методов лабораторной диагностики, в данном обзоре предпринята попытка обобщить работы, опубликованные преимущественно в последнее десятилетие, с привлечением более ранних фундаментальных экспериментальных исследований.

Рассматривая участие МТ в регуляции секреции фоллитропина (ФСГ) и лютропина (ЛГ), необходимо отметить, что еще тридцать лет назад Peng S., Fan N.K. и соавт. (1994) установили, что мРНК гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) и его рецепторов (ГнРГ-Р) экспрессируются в гранулезно-лютеиновых клетках человека. При этом уровни мРНК ГнРГ подвержены ауторегуляции, а экспрессия гена ГнРГ-Р усиливается под действием самого ГнРГ и подавляется хорионическим гонадотропином (ХГЧ). Материалом этого исследования служили культивированные гранулезно-лютеиновые клетки, аспирированные из преовуляторных фолликулов женщин, входящих в протоколы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [15].

Примерно в тот же период Brzezinski A., Fibich T. и соавт. (1992) продемонстрировали, что базальная секреция

прогестерона гранулезно-лютеиновыми клетками не зависела от эндогенного добавления МТ. В то же время добавление МТ после обработки клеток ХГЧ значительно усиливало секрецию прогестерона. Данный эффект был наиболее выраженным после 144 и 196 часов инкубации [16].

Исследованиями Zhang V. и соавт. (2022) было установлено, что в гранулезно-лютеиновых клетках беременных свиноматок динамика экспрессии мелатониновых мембранных рецепторов (MT1 и MT2) коррелирует с экспрессией ГнРГ и ЛГ в желтых телах. Было показано, что МТ дозозависимо увеличивает секрецию ГнРГ и ЛГ, а также экспрессию их мРНК. Кроме того, МТ потенцировал содержание ЛГ и ЛГ-индуцированную секрецию прогестерона [17].

Механизм влияния МТ на синтез прогестерона лютеиновыми клетками был уточнен в работе Fan L., Li Wu и соавт. (2019), которые показали, что МТ активирует внутриклеточный сигнальный путь PI3K/AKT (фосфоинозитид-3-киназа/серин-треониновая протеинкиназа), стимулируя экспрессию стероидогенного острого регуляторного белка (StAR) опосредованно через рецепторы MT1 и MT2 [18]. Важно, что уровни МТ в фолликулярной жидкости человека положительно коррелируют с уровнями прогестерона в сыворотке крови [18], что подтверждает физиологическую значимость данной взаимосвязи.

Основным патогенетическим фактором, влияющим на старение и апоптоз ооцитов после овуляции, считается окислительный стресс. Избыточная генерация активных форм кислорода (АФК) приводит к перекисидации липидов клеточных мембран, структурным повреждениям белков и фрагментации ДНК [43, 44]. При этом повреждается не только сам ооцит, но и его микроокружение — фолликулярная жидкость, компоненты которой также высокочувствительны к окислительному стрессу [19, 20].

Экспериментальные исследования на животных моделях продемонстрировали, что введение МТ крысам с индуцированным повреждением ovarian tissue приводило к увеличению массы яичников, количества примордиальных и первичных фолликулов, а также к улучшению овариального резерва. На фоне применения МТ отмечалось повышение уровня антимюллерова гормона (АМГ), ингибина В и эстрадиола в сыворотке крови на фоне снижения уровней ФСГ и ЛГ. Было установлено, что МТ ингибировал аутофагический апоптоз клеток гранулезы яичников, подавлял экспрессию ключевых белков аутофагического пути (Beclin-1) и снижал уровни экспрессии Agt5 и LC3II/I [21].

Изучение влияния МТ на яичники стареющих животных показало, что он снижает уровень АФК и поддержи-

вает мембранный потенциал митохондрий в ооцитах, культивируемых *in vitro* [22]. Zhang L., Zhang Z. и соавт. (2019) провели эксперимент, в котором старым лабораторным мышам добавляли в питьевую воду МТ в различных концентрациях (10^{-3} , 10^{-5} , 10^{-7} моль/л), что привело к увеличению размера помета у мышей в возрасте 24 недель. Наибольший помет регистрировался в группе, получавшей 10^{-5} моль/л МТ. При этой оптимальной концентрации МТ способствовал значительному улучшению общего количества и качества ооцитов, что выражалось в увеличении доли ооцитов с нормальной морфологией, способных генерировать больше бластоцист после ЭКО по сравнению с контрольной группой. Положительное влияние МТ на ооциты опосредовалось рецептором МТ1 и сигнальным путем AMPK [23].

Клинические исследования подтверждают эти данные. Назначение 10 мг МТ женщинам старшего репродуктивного возраста, входящим в протоколы ЭКО, существенно улучшало редокс-статус ооцитов, полученных в средах для *in vitro* maturation (IVM). В этих ооцитах значительно увеличивалась доля кольцевых митохондриальных ДНК, а в ооцитах IVM-MII — содержание аденозинтрифосфата (АТФ). Кроме того, в группе МТ отмечалось значительное улучшение организации веретена деления и хромосомного выстраивания [24]. Следует отметить, что в митохондриях МТ находится в более высоких концентрациях, чем в других клеточных компартаментах. Это связано как с наличием специфических транспортеров, облегчающих его uptake, так и с эндогенным синтезом МТ в самих митохондриях, что подчеркивает его ключевую роль в митохондриальном биогенезе и защите от окислительного стресса [25].

Помимо дозы, существенное значение имеет длительность применения МТ. В исследовании Tamura H. и соавт. (2017) самкам мышей линии ICR начиная с 10-недельного возраста давали воду, содержащую мелатонин (100 мкг/мл), или обычную воду до 43-недельного возраста. Несмотря на то, что с возрастом количество овулировавших ооцитов уменьшалось, в группе МТ их было достоверно больше. Также у мышей, получавших МТ, была выше частота оплодотворения, количество бластоцист, примордиальных, первичных и антральных фолликулов. Кроме того, регистрировалась повышенная экспрессия мРНК SIRT1, LC3 и увеличение длины теломер, что в совокупности указывает на замедление старения яичников посредством комплекса механизмов, включая антиоксидантное действие, поддержание теломер, стимуляцию экспрессии сиртуинов и подавление избыточной аутофагии [26, 27].

МТ присутствует во всех тканях, включая эндометрий, который является ключевым органом-мишенью репродуктивной оси, обеспечивающим имплантацию и развитие эмбриона [28, 29]. Развитие эндометрия носит цикли-

ческий характер и регулируется половыми стероидами и факторами роста, экспрессия которых, в свою очередь, подчиняется циркадному ритму, синхронизируемому МТ [30, 45].

Основным клеточным компонентом эндометрия являются стромальные клетки, которые экспрессируют рецепторы МТ1 [31]. Экспрессия этих рецепторов регулируется эстрогенами и прогестероном. Нокдаун гена МТ1 подавляет пролиферативную активность и стимулирует апоптоз стромальных клеток эндометрия путем активации каспазы-3 и повышения соотношения проапоптотических/антиапоптотических белков (Bax/Bcl-2) [32]. В ряде работ показано, что МТ может стимулировать пролиферацию стромальных клеток эндометрия через сигнальный путь JNK/P38 и подавлять в них апоптоз через путь JNK [33, 34].

Эксперименты на животных демонстрируют, что экспрессия МТ1 в эндометрии мышей с нарушенным циркадным ритмом была снижена, что сопровождалось активацией апоптоза и подавлением пролиферации. Введение экзогенного МТ нивелировало эти негативные эффекты [35]. Это позволило предположить, что экзогенный МТ может корректировать дисфункцию эндометрия, индуцированную десинхронизацией [36].

Кроме того, доказано, что МТ способен улучшать нарушенную рецептивность эндометрия, модулируя экспрессию таких ключевых маркеров, как фактор, ингибирующий лейкоз (LIF), интегрин $\beta 3$, гомеобокс A10 (HoxA10) и HoxA11, а также *positively* влиять на морфометрические параметры эндометрия — его толщину и объем, что непосредственно сказывается на вероятности имплантации [33, 34, 46]. В отдельных работах указано, что МТ регулирует экспрессию генов, связанных с имплантацией (Era, Pra, P53), провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β), антиоксидантных ферментов (Gpx1, Sod1), и апоптоз-ассоциированных белков (Bax, Bcl-2, каспаза-3) через сигнальный путь NF- κ B [35, 47].

Подтверждена роль дисфункции МТ в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия. Установлено, что снижение и/или десинхронизация суточной секреции МТ снижает компенсаторные возможности антиоксидантной защиты на клеточном уровне, способствуя пролиферации и малигнизации [36, 48].

Помимо эндометрия, доказано участие МТ в регуляции сократительной деятельности матки. В экспериментальном исследовании Kachar E., Tan F. и соавт. (2023) лабораторным крысам вводили агомелатин — агонист рецепторов МТ (МТ1 и МТ2). *In vivo* введение агомелатина удлиняло фазу диэструса у небеременных крыс, пролонгировало срок беременности и увеличивало количество плодов у беременных животных. Кроме того, агомелатин

снижал уровни окситоцина и простагландина-Е в плазме. Эксперименты *in vitro* показали, что агомелатин дозозависимо подавляет спонтанные и окситоцин-индуцированные сокращения миометрия, подтверждая роль МТ-ергической системы в регуляции uterine quiescence [37].

Вопросы использования МТ в культуральных средах для гамет и эмбрионов в программах ЭКО являются крайне актуальными. Поскольку стандартной проблемой *in vitro* манипуляций является индуцированный окислительный и нитрозативный стресс, а МТ обладает прямой и непрямой антиоксидантной активностью, его добавление в культуральные среды представляется патогенетически обоснованным [49, 50]. Однако результаты применения МТ варьируют в зависимости от его концентрации, вида животных и стадии развития эмбриона [38, 39, 51].

Исследованиями Kim M.K., Park E.A. и соавт. (2013) было установлено, что добавление МТ в питательную среду в программах ЭКО с доцитоплазматической инъекцией сперматозоидов (ИКСИ) ассоциировалось с более высокой частотой имплантации и наступления беременности по сравнению с контролем. Авторы полагают, что МТ улучшает цитоплазматическое созревание ооцитов человека и последующие исходы [41]. Важно, что концентрация МТ в преовуляторной фолликулярной жидкости человека существенно превышает таковую в периферической крови [52].

Подводя итоги, можно заключить, что ежедневный прием МТ в дозах от 2 до 10 мг в рамках подготовки к протоколам ВРТ может потенциально улучшить параметры ovarian reserve, качество ооцитов, оплодотворяемость

и морфологию эмбрионов [42, 53, 54]. Ряд мета-анализов указывает на повышение частоты наступления клинической беременности на фоне приема МТ, особенно у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и с низким овариальным резервом [55, 56]. Тем не менее, имеющихся на сегодняшний день данных о влиянии добавок МТ на исходы беременности (частота живорождений, гестационный возраст) все еще недостаточно, а оптимальные длительность, режим дозирования и отдаленные последствия экзогенного введения МТ требуют дальнейшего изучения в рамках крупных рандомизированных контролируемых исследований [57, 58].

Таким образом, мелатонин, будучи ключевым синхронизатором циркадианных ритмов, оказывает многогранное влияние на все уровни репродуктивной оси: от гипоталамо-гипофизарной регуляции до состояния эндометрия и сократительной активности миометрия. Его мощные антиоксидантные и антиапоптотические свойства, способность модулировать стероидогенез и улучшать митохондриальную функцию делают его перспективным фармакологическим агентом в репродуктивной медицине. Наиболее убедительные данные получены в отношении улучшения качества ооцитов и исходов ВРТ у женщин старшего репродуктивного возраста и с патологией, ассоциированной с окислительным стрессом. В связи с этим, перспективным направлением является дальнейшее углубленное изучение роли мелатонин-ергической системы в физиологии и патологии репродукции, а также разработка стандартизированных протоколов фармакологической поддержки с применением МТ для коррекции нарушений фолликулогенеза, имплантации и раннего эмбриогенеза в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корнеева И.А., Назаренко А.В., Перминова С.Г., Митюрин Е.В., Кибизова Т.И., Дашиева А.Е. Медико-социальные факторы бесплодия в России. *Акушерство и гинекология*. 2023;(3):65–72. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.279>.
2. Садыков Р.М., Большакова Н.Л. Женское здоровье: состояние, причины ухудшения, меры по улучшению. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2022;30(2):247–252. <https://dx.doi.org/10.32687/0869-886X-2022-30-2-247-252>
3. Ahmed T.A., Ahmed S.M., El-Gammal Z., Shouman S., Ahmed A., Mansour R., El-Badri N. Oocyte aging: cellular and molecular changes, developmental potential, and reversal possibility. *Hum Reprod Update*. 2020;26(1):109–123. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz043>
4. Tan T.I., Lau S.K., Loh S.F., Tan H.H. Female aging and reproductive outcome in assisted reproduction cycles. *Singapore Med J*. 2014;55(6):305–309. <https://doi.org/10.11622/smedj.2014081>.
5. Silber S.J., Kato K., Aoyama N., Yabuchi A., Skaletsky H., Fan Y., Shinohara K., Yatabe N., Kobayashi T. Intrinsic fertility of human oocytes. *Fertil Steril*. 2017;107(5):1232–1237. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.014>
6. Огородников Д.В. Оптимизация гормональных условий протоколов вспомогательных репродуктивных технологий: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2021. 105 с.
7. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Адамян Л.В. Этиологические и патогенетические факторы дисфункции яичников у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы репродукции*. 2020;26(6):34–43. <https://doi.org/10.17116/repro20202606134>
8. Романчук Н.П., Пятин В.Ф. Мелатонин: нейрофизиологические и нейроэндокринные аспекты. *Бюллетень науки и практики*. 2019;5(7):71–85. <https://cyberleninka.ru/article/n/melatonin-neurofiziologicheskie-i-neuroendokrinnye-aspekty>
9. Sergatlioglu I., Bulmus O., Ercan Z., Kelestimur H. Modulation of melatonin receptors regulates reproductive physiology: The effect of agomelatin on the estrus cycle, pregnancy, offspring, and uterine contractions in rats. *Physiol Res*. 2023;72(6):793–807. <https://doi.org/10.33549/physiolres.935064>

10. Carlomagno G., Minini M., Tilotta M., Unfer V. From Implantation to Birth: Insight into Molecular Melatonin Functions. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2802. <https://doi.org/10.3390/ijms19092802>
11. Feng X., Zhang Y., Li N., Zhang Y., Zheng Q., Sun M., Tang J., Xu Z. Melatonin in Reproductive Medicine: A Promising Therapeutic Target? *Curr Med Chem.* 2023;30(27):3090–3118. <https://doi.org/10.2174/0929867330666230113141831>.
12. Yang Y., Ma X., Na M., Gao T., Zhang W., Hao L., Yu X., Yang X., Deng X. The role of melatonin in the field of reproductive medicine. *Biomed Pharmacother.* 2021; 144:112001. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112001>
13. Беспятых А.Ю., Бродский В.Я., Бурлакова О.В., Голиченков В.А., Рапопорт С.И. (ред.) Мелатонин: теория и практика. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2009. 99 с.
14. Mills J.N., Kuohung W. Impact of circadian rhythms on female reproduction and infertility treatment success. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019;26(6):317–321. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000511>
15. Peng S., Fan N.K., Ligier M., Väänänen J., Leung P.C. Expression and regulation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor messenger ribonucleic acids in human granulosa-luteal cells. *Endocrinology.* 1994;135(5):1740–1746. <https://doi.org/10.1210/endo.135.5.7956897>
16. Brzezinski A., Fibich T., Cohen M., Schenker J.G., Laufer N. Effects of melatonin on progesterone production by human granulosa lutein cells in culture. *Fertil Steril.* 1992;58(3):526–529. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)55257-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)55257-1)
17. Zhang V., Zhang Z., Peng J., Yang S., Tong D. Melatonin stimulates GnRH and LH secretion in luteal cells of pregnant sows. *J Endocrinol.* 2022;253(2):111–123. <https://doi.org/10.1530/JOE-21-0155>.
18. Fan L., Li W., Wang S., Yu W., Li W., Guo W., Yan W., Sun W.P. Melatonin induces progesterone production in human granulosa-lutein cells through upregulation of StAR expression. *Aging (Albany NY).* 2019;11(20):9013–9024. <https://doi.org/10.18632/aging.102367>
19. Chen W., Yang J., Zhang L. The role of oxidative stress in follicular fluid on assisted reproductive technology outcomes. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(12):2117. <https://doi.org/10.3390/antiox12122117>
20. Agarwal A., Gupta S., Sharma R.K. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005; 3:28. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-3-28>
21. Liu W., Zhu X., Wu S., Lang W., Zhao V., Li Y. Melatonin protects against ovarian damage by inhibiting autophagy in granulosa cells in rats. *Clinics (Sao Paulo).* 2022; 77:100119. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100119>
22. Song S., Peng V., Yin S., Zhao J., Fu B., Zhang J., Mao T., Wu H., Zhang Y. Melatonin improves age-related fertility decline and attenuates ovarian mitochondrial oxidative stress in mice. *Sci Rep.* 2016; 6:35165. <https://doi.org/10.1038/srep35165>
23. Zhang L., Zhang Z., Wang J., Lv D., Zhu T., Wang F., Tian X., Yao W., Ji P., Liu G. Melatonin regulates the activities of ovary and delays the fertility decline in female mice via MT1/AMPK pathway. *J Pineal Res.* 2019;66(3): e12550. <https://doi.org/10.1111/jpi.12550>
24. Yang D., Mu W., Wang J., Zou V., Zou X., Yang X., Zhang S., Fan Y., Zhang X., Zhang X., Chen B., Zhang Z. Melatonin ameliorates the developmental competence of immature oocytes from aged women by improving mitochondrial function. *Heliyon.* 2023;9(9): e19366. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19366>
25. Reiter R.J., Tan D.X., Rosales-Corral S., Galano A., Zhou X.J., Xu B. Mitochondria: Central organelles for melatonin's antioxidant and anti-aging actions. *Molecules.* 2018;23(2):509. <https://doi.org/10.3390/molecules23020509>
26. Tamura H., Kawamoto M., Sato S., Tamura I., Maekawa R., Taketani T., Asada H., Takaki E., Nakai A., Reiter R.J., Sugino N. Long-term melatonin treatment delays ovarian aging. *J Pineal Res.* 2017;62(2): e12381. <https://doi.org/10.1111/jpi.12381>
27. Tamura H., Jozaki M., Tanabe M., Shirafuta Y., Mihara Y., Shinagawa M., Tamura I., Maekawa R., Sato S., Taketani T., Takasaki A., Reiter R.J., Sugino N. Importance of melatonin in assisted reproductive technology and ovarian aging. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):1135. <https://doi.org/10.3390/ijms21031135>
28. Chuffa L.G.A., Lupi Jr. L.A., Cuciolo M.S., Silveira H.S., Reiter R.J., Seiva F.R.F. Melatonin promotes uterine and placental health: potential molecular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2019;21(1):300. <https://doi.org/10.3390/ijms21010300>
29. Megha K.B., Arati A., Shikha S., Alka R., Ramya P., Mohanan P.V. Melatonin: A regulator of circadian rhythms and therapeutic landscapes. *Mol Neurobiol.* 2024. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-03915-0>
30. Cui L., Xu F., Jiang Z., Wang S., Li X., Ding W., Zhang W., Du M. Melatonin regulates proliferation and apoptosis of endometrial stromal cells via MT1. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2021;53(10):1333–1341. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmab108>
31. Cui L., Xu F., Wang S., Jiang Z., Liu L., Ding W., Song X., Du M. Melatonin-MT1 signaling is crucial for endometrial decidualization. *Reproduction.* 2021;162(2):161–170. <https://doi.org/10.1530/REP-21-0159>
32. Mosher A.A., Tsoulis M.W., Lim J., Tan C., Agarwal S.K., Leyland N.A., Foster W.G. Melatonin activity and receptor expression in endometrial tissue and endometriosis. *Hum Reprod.* 2019;34(7):1215–1224. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez082>
33. Shijiang L.V.S., Wang N., Ma J., Li W.P., Chen Z.J., Zhang S. Decreased BMAL1 expression and circadian clock disruption contribute to impaired decidualization in recurrent miscarriage. *Biol Reprod.* 2019;101(1):138–147. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioz058>
34. Guan X., Liu D., Zhou H., Dai S., Wang T., Fan W., Jia W., Li K. Melatonin improves pregnancy outcomes in mice with adenomyosis by restoring endometrial receptivity via the NF-κB/apoptosis signaling pathway. *Ann Transl Med.* 2022;10(24):1317. <https://doi.org/10.21037/atm-22-5694>
35. Данилова М.В., Вольцева Е.Н. Роль гормона эпифиза мелатонина в сохранении здоровья женщин репродуктивного возраста (обзор литературы). *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2019;13(4):337–344. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.4.337-344>
36. Попов Э.Н., Арутюнян А.В., Опарина Т.И., Степанов М.Г. Особенности секреции мелатонина у женщин с доброкачественными гиперпластическими процессами матки. *Вестник Росздрава.* 2012;(4):103–106.
37. Kachar E., Tan F., Sahinturk S., Zorlu G., Serhatlioglu I., Bulmus O., Ercan Z., Kelestimur H. Modulation of melatonin receptors regulates reproductive physiology: The effect of agomelatin on the estrus cycle, pregnancy, offspring, and uterine contractions in rats. *Physiol Res.* 2023;72(6):793–807. <https://doi.org/10.33549/physiolres.935064>
38. Lauren P., Sanchez R., Arias M.E., Felmer R., Rizopatron J., Cheuqueman C. Melatonin scavenger properties against oxidative and nitrosative stress: impact on gamete handling and in vitro embryo production in humans and other mammals. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1119. <https://doi.org/10.3390/ijms18061119>

39. Martinez C.A., Cuello C., Parrilla I., Maside C., Ramis G., Cambra J.M., Vazquez J.M., Rodriguez-Martinez H., Gil M.A., Martinez E.A. Exogenous melatonin in the culture medium does not affect the development of in vivo derived pig embryos but substantially improves the quality of in vitro produced embryos. *Antioxidants* (Basel). 2022;11(6):1177. <https://doi.org/10.3390/antiox11061177>
40. Komninou E.R., Remiao M.H., Lucas C.G., Domingues W.B., Basso A.C., Jornada D.S., Deschamps J.C., Beck R.C., Pohlmann A.R., Bordignon V., Seixas F.K., Campos V.F., Guterres S.S., Collares T. Effects of two types of melatonin-loaded nanocapsules with distinct supramolecular structures: polymeric (NC) and lipid-core nanocapsules (LNC) on bovine embryo culture model. *PLoS One*. 2016;11(6): e0157561. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157561>
41. Kim M.K., Park E.A., Kim H.J., Choi W.Y., Cho J.H., Lee W.S., Cha K.Y., Kim Y.S., Lee D.R., Yoon T.K. Does supplementation of in-vitro culture medium with melatonin improve IVF outcome in PCOS? *Reprod Biomed Online*. 2013;26(1):22–29. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.10.007>
42. Абсатарова Ю.С., Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.П. Мелатонин в репродукции человека. *Проблемы репродукции*. 2016;22(1):8–11. <https://doi.org/10.17116/repro20162218-11>
43. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shaman A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012; 10:49. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-49>
44. Ruder E.H., Hartman T.J., Goldman M.B. Impact of oxidative stress on female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(3):219–222. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32832924ba>
45. He P.J., Hirata M., Yamauchi N., Hattori M.A. Up-regulation of Per1 expression by estradiol and progesterone in the rat uterus. *J Endocrinol*. 2007;194(3):511–519. <https://doi.org/10.1677/JOE-07-0172>
46. Lessey B.A., Young S.L. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril*. 2019;111(4):611–617. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.009>
47. Ding W., Liu L., Xu F., Wang S., Li X., Zhang W., Du M. Melatonin protects against apoptosis-inducing factor (AIF)-dependent cell death during decidualization in mice. *J Pineal Res*. 2020;69(4): e12691. <https://doi.org/10.1111/jpi.12691>
48. Proietti S., Cucina A., Dobrowolny G., D'Anselmi F., Dinicola S., Masiello M.G., Pasqualato A., Palombo A., Morini V., Reiter R.J., Bizzarri M. Melatonin down-regulates MDM2 gene expression and enhances p53 acetylation in MCF-7 cells. *J Pineal Res*. 2014;57(1):120–129. <https://doi.org/10.1111/jpi.12150>
49. Tamura H., Takasaki A., Miwa I., Taniguchi K., Maekawa R., Asada H., Taketani T., Matsuoka A., Yamagata Y., Shimamura K., Morioka H., Ishikawa H., Reiter R.J., Sugino N. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *J Pineal Res*. 2008;44(3):280–287. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00524.x>
50. Reiter R.J., Rosales-Corral S.A., Liu X.Y., Acuna-Castroviejo D., Escames G., Tan D.X. Melatonin in the oral cavity: physiological and pathological implications. *J Periodontol Res*. 2015;50(1):9–17. <https://doi.org/10.1111/jre.12176>
51. Berlinguer F., Leoni G.G., Succu S., Spezzigu A., Madeddu M., Satta V., Bebbere D., Contreras-Solis I., Gonzalez-Bulnes A., Naitana S. Exogenous melatonin positively influences follicular dynamics, oocyte developmental competence and blastocyst output in a goat model. *J Pineal Res*. 2009;46(4):383–391. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2009.00674.x>
52. Ronnberg L., Kauppila A., Leppaluoto J., Martikainen H., Vakkuri O. Circadian and seasonal variation in human preovulatory follicular fluid melatonin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(2):492–496. <https://doi.org/10.1210/jcem-71-2-492>
53. Fernando S., Wallace E.M., Vollenhoven B., Lolatgis N., Hope N., Wong M., Lawrence M., Lawrence A., Russell C., Leong K., Thomas P., Rombauts L. Melatonin in assisted reproductive technology: a pilot double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9:545. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.0054>
54. Batioğlu A.S., Şahin U., Gürlek B., Öztürk N., Ünsal E. The efficacy of melatonin administration on oocyte quality. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(2):91–93. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.589925>
55. Seko L.M., Moroni R.M., Leitao V.M., Teixeira D.M., Nastri C.O., Martins W.P. Melatonin supplementation during controlled ovarian stimulation for women undergoing assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2014;101(1):154–161.e4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.036>
56. Zheng M., Tong J., Li W.P., Chen Z.J., Zhang C. Melatonin concentration in follicular fluid is correlated with antral follicle count (AFC) and in vitro fertilization (IVF) outcomes in women undergoing assisted reproductive technology (ART) procedures. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(5):446–450. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1409714>
57. Espino J., Macedo M., Lozano G., Ortiz Á., Rodríguez C., Rodríguez A.B., Bejarano I. Impact of melatonin supplementation in women with unexplained infertility undergoing fertility treatment. *Antioxidants* (Basel). 2019;8(9):338. <https://doi.org/10.3390/antiox8090338>
58. Jamilian M., Foroozanfard F., Mirhosseini N., Kavossian E., Aghadavod E., Bahmani F., Ostadmohammadi V., Kia M., Eftekhari T., Ayati E., Jamilian P., Asemi Z. Effects of melatonin supplementation on hormonal, inflammatory, genetic, and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10:273. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00273>

© Ичмелян Альберт Мисакович (ichmelyan@rambler.ru); Богдасаров Азат Юрьевич (azat-01@mail.ru);

Давидян Лиана Юрьевна (dliana2009@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»