

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • том 14 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 4

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.gynecology.su и не предназначена для использования в коммерческих целях.
Информация о печати и подписках доступна по телефону: +7 (495) 707-01-05, электронной почте: info@irbis-ru.

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.140>

Один из трендов оксидативной протекции в программах экстракорпорального оплодотворения

О.С. Вахлова^{1,2}, Т.А. Обоскалова¹

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 620219 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;

²АО Центр реабилитации нарушений репродуктивной функции «Партус»;
Россия, 620026, Екатеринбург, ул. Белинского, д. 61

Для контактов: Олеся Сергеевна Вахлова, e-mail: dr.vakhlova@mail.ru

Резюме

В литературном обзоре представлены результаты экспериментальных и клинических международных исследований о патогенезе действия мелатонина при использовании в программах вспомогательных репродуктивных технологий, освещаются различные точки зрения его биологического эндогенного действия как регулятора циркадных ритмов: с одной стороны, рассматривается ингибирующее влияние мелатонина на пульсирующую секрецию гонадотропин-рилизинг гормона, за счет чего достигается контрацептивный эффект; с другой стороны, обсуждаются данные о его способности индуцировать секрецию хорионического гонадотропина, обеспечивая процесс овуляции. В обзоре представлены данные о мелатонине как о высокоактивном антиоксиданте. При использовании мелатонина в качестве метаболической дотации в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) прослеживается его положительное влияние на морфологию ооцитов, качество оплодотворения и деление эмбрионов. В настоящем обзоре приведены результаты исследований влияния мелатонина на качество оплодотворения и деления эмбрионов при условии его добавления в культуральную среду. Достигнутые эффекты имели дозозависимый характер. С учетом обобщенных данных добавление экзогенного мелатонина может являться новой стратегией персонализированного подхода по улучшению исходов программ ЭКО. Эффективность его применения должна быть дополнительно исследована и рассмотрена к внедрению в рамках прегравидарной подготовки.

Ключевые слова: мелатонин, экстракорпоральное оплодотворение, ооциты, оксидативный стресс, антиоксидант, оплодотворение, овуляция, фолликулярная жидкость

Для цитирования: Вахлова О.С., Обоскалова Т.А. Один из трендов оксидативной протекции в программах экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(4):502–514. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.140>.

One of the trends of oxidative protection in *in vitro* fertilization programs

Olesya S. Vachlova^{1,2}, Tatyana A. Oboskalova¹

¹Ural State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
3 Repin Str., Ekaterinburg 620219, Russia;

²JSC Rehabilitation Center for Reproductive Disorders «Partus»;
61 Belinsky Str., Ekaterinburg 620026, Russia

Corresponding author: Olesya S. Vachlova, e-mail: dr.vakhlova@mail.ru

Abstract

Here we review published data from experimental and clinical international studies examining pathogenetic effects of melatonin upon using programs of In Vitro Fertilization (IVF); highlighting various viewpoints on its biological action as a regulator of circadian rhythms: on the one hand, the inhibitory effect of melatonin on pulsating secretion of gonadotropin-releasing hormone was

considered, thereby achieving a contraceptive effect; on the other hand, its ability to induce the secretion of human chorionic gonadotropin ensuring ovulation process, was discussed. We also review the data on melatonin acting as a highly active antioxidant. While using melatonin as a metabolic supplement in IVF programs, its positive effect on oocyte morphology and quality of fertilization, embryo division was observed. Moreover, we also highlight the results of studies examining melatonin-related effects on quality of fertilization and embryo division after adding it to culture medium. Such effects demonstrated dose-dependent pattern. Taking into account the data of the analyzed publications, adding exogenous melatonin to culture medium may represent a new strategy for personalized approach to improve outcome of IVF programs. Its effectiveness should be further investigated and considered for introduction within the framework of pregravid preparation.

Keywords: melatonin, in vitro fertilization, oocytes, oxidative stress, antioxidant, fertilization, ovulation, follicular fluid

For citation: Vakhlova O.S., Oboskalova T.A. One of the trends of oxidative protection in in vitro fertilization programs. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(4):502–514. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.140>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Мелатонин оказывает противовоспалительный, анти-апоптотический, эндокринологический, репродуктивный и онкостатический эффекты.
- ▶ Мелатонин является фактором регуляции циркадных ритмов, при нарушении которых страдает репродуктивная функция, индуцируются субфертильность, бесплодие, патологическое течение беременности.
- ▶ Мелатонин проявляет свойства мощного антиоксиданта, обладая каскадностью действия.

Что нового дает статья?

- ▶ Мелатонин сохраняет выработку клеточной энергии и защищает ДНК от мутаций и делеций.
- ▶ В клинической репродукции факт снижения концентрации мелатонина приводит к уменьшению пула фолликулов, снижению качества ооцитов, увеличению частоты анеуплоидности эмбрионов.
- ▶ Мелатонин способен поддерживать морфологию ооцитов после овуляции, ингибировать интенсивность пост-овуляторного старения и снижать спонтанную патогенетическую активацию.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Обладая высоким профилем безопасности, применяясь в качестве метаболической дотации, он способен потенциально влиять на исход программ экстракорпорального оплодотворения, потенциально улучшая качество ооцитов.
- ▶ За счет ДНК-протективного действия мелатонин потенциально способен снижать частоту анеуплоидий.

Введение / Introduction

Бесплодие является не только медицинской проблемой, но и социальной, имея стойкую тенденцию к увеличению в последние годы. Частота бесплодных браков составляет до 25–30 %.

За последние 40 лет лечение бесплодных пар стало более эффективным за счет технологического роста в сфере вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Социальная необходимость и технологический прогресс требуют улучшения показателей эффективности программ ВРТ, в частности протоколов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), что

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Melatonin exerts anti-inflammatory, anti-apoptotic, endocrinological, reproductive and oncogenic effects.
- ▶ Melatonin is a factor of circadian rhythm regulation, which disturbance affects reproductive function, and induced subfertility, infertility as well as pathological course of pregnancy.
- ▶ Melatonin exhibits properties of powerful antioxidant acting in cascade manner.

What are the new findings?

- ▶ Melatonin preserves the production of cellular energy and protects DNA from mutations and deletions.
- ▶ Decreased melatonin concentration in clinical reproduction leads to reduced follicle pool, lowered oocyte quality, and increased frequency of embryonic aneuploidy.
- ▶ Melatonin is able to support oocyte morphology after ovulation, inhibit magnitude of post-ovulation aging and decrease spontaneous pathogenetic activation.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Displaying high safety profile, being used as a metabolic supplement, melatonin may potentially influence the outcome of IVF programs, by potentially improving the oocyte quality.
- ▶ Due to DNA protective activity, melatonin is potentially able to lower frequency of aneuploidy.

требует проведения инновационных исследований, разработки новых методик лечения с целью повышения эффективности данных программ.

Как показывает клинический опыт, критериями успеха программ ЭКО являются получение биологического материала высокого качества (ооцитов, сперматозоидов, зуплоидных эмбрионов) и достижение оптимальной рецептивности эндометрия как предиктора успеха имплантации.

В течение последних лет в сфере репродуктивной биологии неуклонно растет исследовательский интерес к изучению интрафолликулярных, интра-

целлюлярных окислительных процессов, определению их биохимических механизмов действия на качество гамет, и, как следствие, качество эмбрионов, разработке схем метаболической коррекции с целью повышения клинической эффективности программ ЭКО.

Одним из препаратов выбора антиоксидантной протекции может рассматриваться мелатонин как биологически ценное вещество, нейрорегулятор, участвующий в регуляции циркадных ритмов и имеющий высокий профиль безопасности [1].

Настоящий обзор литературных данных посвящен изучению потенциального антиоксидантного влияния мелатонина на процессы окислительного и нитрозивного стресса с акцентом на репродуктивную систему (влияние на качество ооцитов, эмбрионов).

Мелатонин. Синтез. Механизм действия / Melatonin. Synthesis. Mechanism of action

По данным многочисленных источников литературы известно, что мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) был впервые выделен из экстрактов бычьей шишковидной железы и описан А. В. Lerner с соавт. в 1958 г. как нейрорегулятор [2]; в основном он синтезируется пинеалоцитами шишковидной железы [3–19]. В ходе проведенных исследований были установлены экстрапинеальные источники синтеза мелатонина – яичники, плацента, сетчатка глаза, клетки костного мозга, кожа, тромбоциты, лимфоциты [14, 20–24], желудочно-кишечный тракт, почки, тимус, щитовидная железа, где он регулирует локальные физиологические процессы [3–5, 7, 11, 14, 18, 25–28]. Синтез мелатонина начинается лишь с 12-й недели жизни, достигая своего максимума к пубертатному периоду; после 25 лет отмечается тенденция к снижению его синтеза, а к 40 годам его уровень снижен на 60 % от исходной позиции [26]. Необходимо отметить, что после наступления половой зрелости уровень мелатонина у женщин всегда выше, чем у мужчин [26]. Проведенные исследования доказали, что мелатонин обладает многофункциональной биологической активностью как у людей, так и у животных, оказывая противовоспалительные, антиапоптотические, эндокринологические, репродуктивные и поведенческие эффекты [3–5, 9, 11, 12, 13, 26, 27, 29–39]. Он участвует в таких физиологических процессах как сон–бодрствование, секреция гормонов, регуляция температуры тела, обладает гипотермическими свойствами [3, 5, 25, 38, 40–45]; иммуномодулирующим действием [12, 18, 41, 42, 45–51]; обладает прямыми и опосредованными онкостатическими свойствами за счет подавления факторов роста опухоли и ангиогенеза [3, 9, 11, 12, 17, 18, 40, 41, 45, 48, 50, 52–54]; оказывает противовоспалительное и стабилизирующее ДНК действие [3, 5, 18, 45, 49, 52].

Мелатонин является индоламином, синтезируется из незаменимой аминокислоты триптофан [3–5, 10, 13, 18, 26, 27, 35, 44, 54, 55]. После синтеза мелатонин быстро высвобождается в системный кровоток, чтобы достичь центральных и периферических тканей [5, 33], являясь ключевым фактором регуляции циркадных ритмов [3, 12, 15, 18, 19, 25, 31, 45–47, 56–64]. При нарушении ритма биологических часов страдает репродуктивная функция, индуцируются субфертильность, бесплодие, патологическое течение беременности, задержка внутриутробного развития плода [46, 52].

Мелатонин способен сдвигать циркадные ритмы, модулировать циркулирующие ритмы [15, 16, 31, 42].

Данный индол осуществляет свой метаболизм за счет двух основных путей: рецептор-опосредованное действие [26, 49] и нереперторное действие [7, 12]. Нереперторный механизм обеспечивается за счет амфифильности мелатонина, позволяющей ему свободно проникать через клеточные и ядерные мембраны и органеллы [3, 26, 43, 49], участвовать во внутриклеточных процессах [26]. Мелатонин обладает свойствами мощного антиоксиданта [6, 12, 13, 16, 24, 26, 29, 32–34, 64–67] с эффективностью, превышающей действие витамина С и витамина Е [23, 36]. Он способен поглощать активные формы кислорода (АФК) [4, 6, 11, 12, 14, 16, 21, 24, 25, 29, 32, 33, 55, 64, 67–69]; увеличивать экспрессию генов антиоксидантных ферментов; стимулировать выработку внутриклеточного антиоксиданта глутатиона [14, 33, 45] и супероксиддисмутазы, не только не потребляя, но способствуя сохранению и увеличению данного вещества в тканях [33, 41, 45, 64]; ингибировать проокислительные ферменты, уменьшая окислительное повреждение клеток [3, 4, 14, 18, 21, 24, 32, 33, 35, 48, 67, 69]. С учетом высокой концентрации мелатонина в митохондриях он защищает от окислительного повреждения липиды, белки, ДНК [36, 49]. Обладая прооксидантным действием, способен модулировать апоптоз клеток. В физиологических условиях мелатонин обладает антиапоптотическим действием, в то время как в опухолевых клетках он проапоптотичен, т.е. способен удалять раковые клетки из ткани. Несмотря на диаметрально противоположность данных функций, они являются существенными и отличительными для мелатонина [36].

Роль мелатонина в энергетическом обмене клетки / A role of melatonin in cell energy metabolism

Основные клеточные «генераторы энергии» – митохондрии выполняют важную роль в окислительно-восстановительном гомеостазе клеток [69, 70], вырабатывают аденозинтрифосфат (АТФ), регулируют клеточный метаболизм, запускают апоптоз [69], участвуют в поддержании оптимального функционирования и жизнеспособности ооцитов после овуляции [21, 34]. Равномерное гранулированное распределение активных митохондрий в процессе созревания

ооцитов, а также на этапе раннего эмбрионального развития является существенным фактором для нормального развития эмбрионов [21, 69]. Митохондрии являются основным генератором АФК, при этом подвержены повреждению с их стороны, что приводит к снижению синтеза АТФ, мембранного потенциала, индукции окислительного стресса, приводящего к раннему апоптозу [21, 34]. Выдвинуто предположение, что митохондрии являются основным местом синтеза мелатонина, так как в них содержатся гораздо более высокие уровни данного вещества, чем в крови [55]. В ряде проведенных исследований было отмечено, что концентрация мелатонина среди органелл варьирует в следующем порядке от большего к меньшему: митохондрии, мембраны, ядра, цитозоль [36, 71]. Из этого следует, что высокие концентрации митохондриального мелатонина являются одним из важных факторов элиминации АФК [7, 14, 22–24, 26, 33, 36, 55, 66, 68–70], за счет чего улучшается «митохондриальное дыхание», сохраняется оптимальное функционирование и гомеостаз данных органелл, что приводит к увеличению синтеза АТФ [21, 33, 34, 69].

Следует отметить, что плотность митохондрий в пинеалоцитах как основной анатомической структуре синтеза данного индола, в несколько раз выше, чем в нейронах, и морфология митохондрий в данной структуре динамически изменяется с циклом день–ночь: в течение темного периода (пика синтеза мелатонина) относительные объемы митохондрий в пинеалоцитах выше, чем в дневное время [69]. Основные его эффекты – антиоксидантный и антиапоптотический – достигаются за счет регуляции проницаемости переходной поры митохондрий, восстановления мембранного потенциала и снижения синтеза супероксида [72]. Переходная пора проницаемости митохондрий имеет важное значение для сохранения оптимального потенциала мембраны митохондрий [69]. По мере клеточного старения через открытую митохондриальную переходную пору происходит потеря циклической нуклеотидной фосфодиэстеразы, что влечет за собой разрушение клеточной мембраны. Данный процесс купируется приемом мелатонина. Мелатонин сохраняет выработку клеточной энергии и защищает ДНК от мутаций и делеций [26, 33, 53].

В работе М. Yang с соавт. отмечено, что при получении незрелых ооцитов в программах ЭКО у коров митохондрии были сгруппированы по одну сторону от ооцита, а при лечении мелатонином отмечалась нормализация распределения митохондрий, что положительно повлияло на выработку АТФ [21].

Мелатонин как репродуктивный антиоксидант / Melatonin as a reproductive antioxidant

Кислород (O_2) является важным элементом для аэробных организмов, так как окислительный обмен

представляет собой основной источник энергии [32, 73]. В ходе участия кислорода в обменных процессах образуются «свободные» кислородные радикалы, что делает их высокоактивными, способными, с одной стороны, повреждать клетки [3, 32, 69, 73], а с другой стороны, участвовать во внутриклеточных физиологических процессах [18]. В понятие «активные формы кислорода» входят не только «свободные» кислородные радикалы, такие как супероксидный анион ($O_2^{\bullet-}$) и гидроксильный радикал (НО), но и стабильные нерадикальные молекулы, способные вызывать окислительные процессы, такие как перекись водорода [3, 18, 23, 32, 69, 73]. Перекись водорода имеет более длительный период полураспада, чем супероксидный анион, поэтому обладает более широкой окислительной способностью. Самым активным является гидроксильный радикал, он способен легко повреждать белки, липиды, ДНК [18, 23, 45, 69]. К активным формам азота относятся оксид азота (NO^{\bullet}) и пероксинитрит ($ONOO^-$) [23, 69].

АФК образуются во всех клетках вследствие происходящих биохимических реакций и под действием внешних факторов [32, 33]. В физиологических концентрациях они необходимы для полноценного процесса фолликулогенеза, созревания ооцитов, стимуляции высвобождения внутриклеточного кальция в ооцитах и для стимуляции митоген-активируемых протеинкиназ [73, 74]. Большое количество свободных радикалов вырабатывается внутри фолликула макрофагами, нейтрофилами, эндотелиальными клетками капилляров. Локально продуцируемые АФК участвуют непосредственно в процессе разрыва фолликула [32], также отмечено их участие в процессах мейоза ооцитов [73, 74] и в предимплантационном эмбриональном развитии [73]. В свою очередь активные формы азота (АФА) необходимы для развития крупных антральных фолликулов, полноценного процесса овуляции [4, 32, 73, 74].

Когда происходит повышение АФК и АФА или снижаются антиоксидантные защитные механизмы, возникает дисбаланс между прооксидантными молекулами и запускаются процессы, называемые окислительным и нитрозивным стрессом [32, 34, 73], что может индуцировать повреждение клеток, их гибель [45, 69] и онкогенез [18]. В результате данного процесса происходит нарушение нормального клеточного метаболизма, приводящее к физиологической дисфункции [45].

В 50-е годы XX века была сформирована «теория окислительного повреждения», в которой было высказано предположение, что АФК ответственны за накопление «клеточного мусора», и это является фактором старения [18, 33, 34]. Высокие концентрации АФК коррелируют с индукцией процессов старения, с плохим качеством ооцитов за счет повреждения их структуры и гранулезы внутри фолликула [4, 16, 21, 32, 75, 76], с нарушением процесса мейоза, со сниже-

нием имплантационного потенциала эмбрионов [32, 73, 74], кумулятивно оказывая пагубное влияние на репродуктивный потенциал [32]. АФА, такие как оксид азота, способны модулировать физиологические репродуктивные процессы [33]: влиять на процесс взаимодействия сперматозоидов с ооцитами, качество эмбрионального деления, процесс имплантации эмбрионов. Несмотря на то что химическая активность азота довольно низкая, он вступает в реакцию с кислородом с образованием пероксинитрита (ONOO^-), который является мощным окислителем, вызывающим повреждение белков, липидов и ДНК [32, 33, 45, 47, 67, 73], что приводит к потере целостности мембраны, структурным, функциональным изменениям белков и повреждению нуклеиновых кислот [16, 32, 36, 45, 67, 69, 77]. Таким образом, пероксинитрит является токсичной молекулой, способной повреждать и индуцировать гибель клетки [16, 33]. Окислительный стресс индуцирует дегенерацию фоллатного рецептора Юноны (Juno) и овастацина, которые являются критическими регуляторами оплодотворения [16]. Фолликулярные компоненты, клетки кумулюса и фолликулярная жидкость способны защитить ооциты от повреждающего действия АФК. Эндогенные антиоксидантные ферменты и неферментативные антиоксиданты присутствуют интрафолликулярно и направлены на уменьшение концентрации АФК, обеспечивая их оптимальный уровень, необходимый для нормального функционирования клеток [32]. Поддержание баланса между концентрацией АФК и антиоксидантами является важным с точки зрения перспективы получения ооцитов высокого качества.

В 1993 г. было выявлено, что мелатонин действует как прямой поглотитель свободных радикалов, детоксифицируя высокореактивный гидроксильный радикал (ОН) *in vitro* [3, 18, 33, 41, 45, 55, 69, 78]. С этого периода мелатонин и его метаболиты рассматриваются как вещества, способные снижать окислительный и нитрозивный стрессы [1, 5, 14, 33, 34, 36, 55, 68, 76], оказывая свое действие как в физиологических, так и в фармакологических концентрациях [18, 69].

Мелатонин является одним из лучших средств защиты природы от окислительного повреждения и классифицирован как многоцелевой антиоксидант [5, 36, 55, 58, 77]. Способность мелатонина нейтрализовать свободные радикалы может зависеть от его внутриклеточной локализации и концентрации. Как показали исследования С. Venegas с соавт., уровни мелатонина во внутриклеточных структурах варьировали в течение 24 ч с определенными доказательствами цикличности [71]. Накопление данного индола во внутриклеточных структурах носит дозозависимый характер. По данным литературных источников, при приеме перорального мелатонина в дозе 40–200 мг/кг его накопление преимущественно отмечалось в клеточной мембране и в меньшей концентрации в цитозоле. Уровень насыщения в ядре и митохон-

дриях достигался при низкой дозе 40 мг/кг и не имел тенденции к дальнейшему накоплению при приеме более высоких концентраций мелатонина [18, 71]. Мелатонин и его метаболиты могут детоксифицировать свободные радикалы и их производные – гидроксирадикал, оксид азота, пероксирадикал, а также другие нерадикальные окислители – перекись водорода, синглетный кислород [4, 12, 16, 24, 29, 33, 34, 45, 55, 67, 69]. Данное вещество обладает каскадным свойством удаления свободных радикалов; благодаря своим вторичным и третичным метаболитам способен нейтрализовать многочисленные токсичные производные кислорода. Мелатонин, детоксифицируя гидроксильный радикал, превращается в циклический 3-гидроксимелатонин (3-ОН), который также являясь мощным антиоксидантом, подвергается окислению с образованием N¹-ацетил-N²-формил-5-метоксикинурамина, далее образуется N¹-ацетил-5-метоксикинурамин, активно участвующий в процессе снижения активности окислительного стресса [18, 23, 45]. Учитывая данную особенность, антиоксидантные свойства молекулы мелатонина в 10 раз выше по сравнению с другими антиоксидантами [23, 36, 55]. По данным исследования сравнительной оценки антиоксидантных свойств токоферола, убихинола и мелатонина, были сделаны выводы, что несмотря на концентрацию токоферола и убихинола, более чем в 100 раз превышающую концентрацию мелатонина, их антиоксидантная эффективность не превышала эффективность последнего [23, 36, 45]. Важно отметить, что при выраженных окислительных процессах уровень мелатонина может быть резко снижен по причине его активного распада, преобладающего над синтезом [55].

Мелатонин, оказывая влияние на репродуктивную активность, регулирует работу яичника [8, 15, 25, 26, 29, 57, 79, 80, 81], процессы фолликулогенеза [17, 24, 81, 82] и овуляции [8, 24, 25, 29, 42, 74, 80, 81, 83]. Концентрация мелатонина в сыворотке отличается в зависимости от фазы менструального цикла: минимальные значения наблюдаются в преовуляторный период, максимальные значения – в лютеиновую фазу [3]. В проанализированной литературе существуют различные взгляды на биохимические действия мелатонина в ракурсе репродуктивной системы [11, 84]. С одной стороны, функционирование шишковидной железы влияет на репродуктивную функцию человека на уровне гипоталамо-гипофизарной системы, подавляя гипоталамическую пульсирующую секрецию гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) [9, 15, 20, 23, 83, 85, 86]; как следствие, снижается секреция гонадотропинов и повышается концентрация пролактина (данные исследования были проведены на животных и людях) [20, 31], за счет этого обеспечивается слабый контрацептивный эффект [29, 80, 82]. По данным М. Wójtowicz и G. Jakiel, предполагается, что воздействие яркого света, подавляющего концентрацию

мелатонина, оказывает положительное влияние в лечении бесплодия в парах [82]. Данное предположение связано со способностью мелатонина подавлять пульсирующую секрецию ГнРГ, как было упомянуто выше. У женщин сезонные колебания концентрации гонадотропинов и гонадных стероидов связаны с синтезом мелатонина. Предполагается, что данный стероид участвует в регуляции менструальной цикличности [80, 82]. С другой стороны, следует отметить, что с возрастом снижается уровень синтеза эндогенного мелатонина, что коррелирует с процессами клеточного старения [25, 42]. В результате снижения концентрации мелатонина происходит увеличение уровня АФК, приводящих к повреждению клеток [16, 67]. В клинической репродукции данный факт проявляется уменьшением пула фолликулов, снижением качества ооцитов, увеличением частоты анеуплоидности эмбрионов [87] и, следовательно, снижением шанса на успешную беременность. По данным клинического исследования J. Tong с соавт., выявлена положительная корреляция между уровнем мелатонина в фолликулярной жидкости с возрастом женщин, антимюллеровым гормоном, фолликулостимулирующим гормоном как критериями овариального резерва [75]. Таким образом, уровень мелатонина в фолликулярной жидкости может являться критерием овариального резерва [58].

В связи с этим в ряде исследований рассматривается возможность применения экзогенного мелатонина в качестве метаболического компонента, улучшающего фертильность [29].

Роль мелатонина в фолликулогенезе / A role of melatonin in folliculogenesis

Фолликулярная жидкость является естественным защитным барьером от окислительного стресса. Мелатонин впервые был выявлен в фолликулярной жидкости в 80-е годы XX столетия. С течением времени стартовали научные разработки о влиянии данного вещества на качество ооцитов и, как следствие, процессы оплодотворения. Было отмечено, что концентрация мелатонина в фолликулярной жидкости значительно выше, чем в одновременно взятых образцах плазмы [19–23, 75, 88–90]. Мелатонин не только синтезируется в фолликуле, но и попадает интрафолликулярно с периферическим кровотоком [5, 22, 24]. По данным L. Rönnberg с соавт., концентрация мелатонина в фолликулярной жидкости не коррелирует с объемом фолликула, также не выявлено разницы между концентрациями мелатонина в фолликулярной жидкости в аспиратах с ооцитом и без него [89]. В ряде исследований отмечена положительная связь между концентрацией мелатонина и диаметром фолликула: чем крупнее фолликул, тем выше в нем содержание исследуемого вещества [3, 21, 24, 52, 41]. Известно, что преовуляторный фолликул содержит большую

концентрацию мелатонина, чем в циркулирующей сыворотке, где он регулирует синтез стероидов [86]. В исследовании L. Xiao с соавт. было установлено, что с увеличением диаметра фолликула концентрация мелатонина в нем увеличивается в основном за счет транспорта данного вещества из сосудистой сети, объем которой также нарастает по мере роста фолликула. При этом в процессе увеличения диаметра фолликула снижается способность ооцит-кумуляного комплекса к синтезу данного индоламина [24].

В основе процесса овуляции лежит пиковое высвобождение лютеинизирующего гормона, влекущее за собой изменение со стороны яичника: разрыв фолликула и высвобождение ооцита. Существуют данные о том, что благодаря антиоксидантным свойствам мелатонина и его высокой концентрации в фолликулярной жидкости снижаются процессы клеточного апоптоза, что обеспечивает более эффективное созревание ооцитов, их качество и процесс овуляции [20, 21, 23, 34, 58, 75, 84, 88]. Одновременно с этим существует противоположное мнение – высокие концентрации мелатонина способны подавлять пик лютеинизирующего гормона, блокируя тем самым процесс овуляции [86]. В основе процесса овуляции лежит воспалительный компонент [22, 23]. В стенке фолликула локально увеличивается синтез простагландинов и цитокинов, усиливается действие протеолитических ферментов, что влечет за собой повышение проницаемости кровеносных сосудов в стенке фолликула; макрофагами, эндотелиальными клетками, нейтрофилами активируется выработка АФК; все вышеперечисленные процессы влекут за собой разрыв стенки фолликула и выход ооцита. Необходимо отметить, что во время процесса разрыва фолликула ооцит находится в непосредственной близости от поврежденной стенки фолликула и может подвергаться молекулярному повреждению со стороны воспалительных медиаторов [22, 23]. Мелатонин, обладая противовоспалительным эффектом, уменьшает рекрутирование лейкоцитов в области разрыва фолликула как основного источника выработки свободных радикалов, тем самым снижая окислительное повреждение ооцита [5, 22, 23].

Существуют данные исследований, позволяющие предположить, что интрафолликулярный мелатонин диффундирует в клетки кумулюса [19, 88] и ооциты, чтобы защитить их от повреждения свободными радикалами [34, 88]. Таким образом, мелатонин способен оказывать положительное влияние на процессы овуляции и ранние этапы эмбриогенеза [86, 91].

Одной из лидирующих причин женского бесплодия является неудовлетворительное качество ооцитов. Как у животных, так и у человека своевременное оплодотворение ооцитов имеет решающее значение для успешного размножения. С увеличением времени после овуляции ооциты теряют свое качество, что

известно как постовуляторное старение [3, 16]. Старение ооцитов индуцирует функциональные изменения, негативно влияющие на их качество и последующее развитие эмбрионов; к таковым относятся экзоцитоз кортикальных гранул, уплотнение «блестящей оболочки», повреждение хромосомного аппарата. Следствием данных процессов является снижение частоты и скорости оплодотворения, аномальное деление эмбрионов [16, 34]. Постовуляторное старение ооцитов по своей природе связано с окислительным стрессом [16, 88]. По данным ряда исследований, синтез эндогенного мелатонина снижается с возрастом и, как следствие, увеличивается вероятность окислительного повреждения ооцитов [70, 88]. Существуют данные международных исследований, проведенных с участием групп людей и в эксперименте на животных, свидетельствующие о том, что экзогенный мелатонин напрямую защищает ооциты от окислительного стресса [4, 22, 88].

По данным исследований O. G. Eryilmaz с соавт., клетки ооцит-кумулюсного комплекса на фоне приема экзогенного мелатонина имели более однородную структуру и большую продолжительность жизни [4]. Как уже указывалось ранее, мелатонин оказывает антиоксидантную протекцию на ооцит в процессе физиологической овуляции [16, 22, 88]. В ходе данного процесса отмечается активная выработка АФК и АФА клетками воспалительного ряда, в связи с чем увеличивается повреждение ооцитов [16, 52, 88]. Мелатонин и его метаболиты эффективно снижают молекулярное повреждение ооцитов, индуцированное АФК и АФА [88], тем самым потенциально повышая качество и созревание ооцитов [4, 16, 34, 52].

По данным исследований T. Wang с соавт., мелатонин может поддерживать морфологию ооцитов после овуляции, ингибировать интенсивность постовуляторного старения и уменьшать спонтанную патогенетическую активацию [34], что находит подтверждение в других источниках [3, 16].

В исследовании H. Tamura с соавт. у женщин при проведении циклов стимуляции гонадотропинами производилась оценка уровня окислительного стресса по концентрации 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-ОН-ДГ) и мелатонина в фолликулярной жидкости каждого фолликула и соответствующего ему ооцита. Высокие уровни 8-ОН-ДГ были соотнесены с ооцитами низкого качества. Внутрифолликулярные уровни 8-ОН-ДГ отрицательно коррелировали с концентрациями мелатонина в данной жидкости. Из этого следует, что мелатонин, обладая антиоксидантным действием, способен защищать ДНК ооцитов от окислительного повреждения и клеточной дегенерации [92]. В этом же исследовании проводилась оценка скорости оплодотворения у женщин, имевших низкое качество ооцитов в предыдущих протоколах стимуляций, на фоне приема экзогенного мелатонина в дозе 3 мг и без него.

В группе женщин, принимавших мелатонин, была отмечена более высокая скорость оплодотворения по сравнению с их предыдущим циклом стимуляции. Но тем не менее скорость оплодотворения не была значительно изменена по сравнению с группой контроля [92]. При продлении периода инкубации ооцитов в среде с добавлением мелатонина в течение 48 ч *in vitro* значительно снижался процент их фрагментации [16, 21, 34].

J. T. Kang с соавт. проводили в эксперименте исследование культивационной среды с добавлением мелатонина и без него и оценивали качество ооцитов свиньи. Был отмечен диагностически значимый низкий уровень АФК в среде и большая доля зрелых ооцитов в группе мелатонина [93].

По данным исследований O. G. Eryilmaz с соавт., у пациентов, принимавших экзогенный мелатонин, было получено более высокое количество зрелых ооцитов по сравнению с группой пациентов, не принимавшей мелатонин. Данный факт авторы связали с положительным антиоксидантным эффектом препарата, посредством которого обеспечивалось снижение свободных радикалов и восстановление микроокружения ооцит-кумулюсного комплекса [4].

Ключевой вывод исследования группы ученых X. Dai с соавт., проведенном в эксперименте на мышах, говорит о том, что дефекты ооцитов, вызванные постовуляторным старением, возможно частично восстанавливать путем добавления мелатонина в культуральную среду [16]. Данный факт имеет важное клиническое значение в рамках проведения программ ЭКО.

При приеме перорального мелатонина увеличиваются внутрифолликулярные концентрации мелатонина [88].

Мелатонин и частота оплодотворения / Melatonin and fertilization rate

По данным R. J. Reiter с соавт., на фоне приема экзогенного мелатонина у женщин, участвующих в программах ЭКО, отмечалось увеличение в 2 раза частоты оплодотворения и вероятность наступления беременности по сравнению с группой, не получавшей его. Существует предположение, что женщины с ослабленным пиком мелатонина подвержены риску рождения ребенка с генетической патологией. Данное предположение связывается с повреждением ооцита в результате нарушения баланса окислительных процессов [88].

По данным исследования, проведенного X. Dai с соавт. на мышах, отмечалось увеличение скорости оплодотворения ооцитов, инкубированных в культуральной среде с добавлением мелатонина, из чего был сделан вывод о способности мелатонина повышать потенциал оплодотворения, поддерживая определенное расположение и уровень белков-регуляторов

оплодотворения – овастатина и фолатного рецептора Юноны (Junp) путем снижения уровня АФК и ингибирования процессов апоптоза [16].

Мелатонин и качество эмбрионов / Melatonin and embryo quality

Во время культивирования *in vitro* эмбрионы подвергаются достаточно высокому уровню окислительного стресса по сравнению с внутриматочной естественной средой, где продуцирование АФК значительно ниже. Окислительный стресс может вызывать серьезное повреждение эмбрионов на культивационном этапе [14]. Эмбрионы млекопитающих содержат относительно высокий уровень липидов, что делает их более восприимчивыми к патологическому действию окислительного стресса [14]. Повышение уровня АФК вызывает потерю целостности мембраны, изменение структуры и функции белков и повреждение нуклеиновых кислот [18, 23, 45, 69]. Данные изменения влекут за собой значительное снижение качества культивируемых эмбрионов *in vitro*, существенно уменьшая шансы на имплантацию. Положительное влияние мелатонина на эмбриональное развитие частично объясняется его антиоксидантными свойствами, приводящими к уменьшению апоптоза среди бластоцист и, как следствие, к улучшению развития эмбрионов [14, 16, 94], повышению качества имплантации [4, 14]. Проведен ряд исследований с добавлением мелатонина в культуральную среду [14, 15, 52]. Было показано, что добавление мелатонина в концентрации 10^{-9} М снижало апоптоз бластоцист, потенциально улучшая качество эмбрионов и шансы на имплантацию. В исследовании на свиньях при добавлении мелатонина в концентрации 10^{-7} М повышалась скорость деления бластоцист, увеличивалось общее количество делящихся эмбрионов, при этом снижалась скорость апоптоза партеногенетических эмбрионов, что также связывалось с антиоксидантной способностью мелатонина. В этом же исследовании наблюдалось негативное влияние мелатонина в высокой концентрации (10^{-3} М) на развитие эмбриона, что соотносится с тем фактом, что концентрация мелатонина 10^{-3} – 10^{-5} М является токсичной для развития эмбриона, оказывая проапоптотическое и прооксидантное действие на его клетки и ингибируя процессы деления [15].

В клиническом исследовании J. Tong с соавт. было установлено, что повышение уровня мелатонина в фолликулярной жидкости имеет решающее значение для исходов программ ЭКО, поскольку у женщин с высоким уровнем мелатонина в фолликулярной жидкости было получено большее количество ооцитов, отмечалась высокая частота оплодотворения

и увеличивалась частота формирования бластоцист высокого качества [75].

Заключение / Conclusion

На сегодняшний день повышение эффективности программ ЭКО является высоко актуальной задачей. Для этого необходимо понимать механизмы на биохимическом, гормональном уровнях, влияющие на качество ооцитов, эмбрионов, являющихся предикторами успешных исходов ВРТ.

По результатам проведенного анализа литературных данных вопрос о биомеханизме действия мелатонина можно рассматривать с различных позиций. С точки зрения оценки эндогенного мелатонина как регулятора циркадных ритмов и его влияния на репродуктивную ось существуют разнонаправленные мнения: с одной стороны, имеются данные, говорящие о его супрессивном действии на секрецию гонадотропинов, подавление пика лютеинизирующего гормона, что клинически проявляется контрацептивным эффектом; с другой стороны, показано, что мелатонин способен усиливать секрецию хорионического гонадотропина человека в физиологических концентрациях, тем самым обеспечивая оптимальный процесс овуляции. Данная позиция на сегодняшний день остается предметом дискуссий.

Влияние экзогенного мелатонина в качестве дополнительной метаболической дотации в стандартной фармакологической дозе оказывает положительное влияние на морфологическую структуру ооцитов, качество оплодотворения и деление эмбрионов за счет антиоксидантного действия и снижения уровня апоптоза.

В случае добавления мелатонина в культуральную среду в ряде исследований было определено частичное восстановление дефектов ооцитов, вызванных постовуляторными изменениями, также отмечалось повышение частоты и скорости оплодотворения за счет его антиоксидантного действия. Данный факт имеет важное клиническое значение в рамках проведения программ ЭКО.

Экзогенный прием мелатонина, обладая высоким профилем безопасности, может быть перспективной стратегией для поддержания окислительно-восстановительного гомеостаза фолликулогенеза и раннего эмбрионального развития.

С учетом обобщенных данных добавление экзогенного мелатонина может являться новой стратегией персонализированного подхода по улучшению исходов программ ЭКО. Эффективность применения мелатонина должна быть дополнительно исследована и рассмотрена к внедрению в рамках прегравидарной подготовки.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 26.04.2020. В доработанном виде: 27.06.2020.	Received: 26.04.2020. Revision received: 27.06.2020.
Принята к печати: 07.08.2020. Опубликовано: 20.09.2020.	Accepted: 07.08.2020. Published: 20.09.2020.
Вклад авторов	Author's contribution
Вахлова О.С. – сбор, анализ и интерпретация данных; Обоскалова Т.А. – написание и редактирование текста.	Vachlova O.S. – collection, analysis and interpretation of the data; Oboskalova T.A. – writing and text editing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	Authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Reiter R.J., Korkmaz A. Clinical aspects of melatonin. *Saudi Med J.* 2008;29(11):1537–47.
- Lerner A., Case J., Takahashi Y. et al. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc.* 1958;80(10):2587–7.
- Fernando S., Rombauts L. Melatonin: shedding light on infertility? A review of the recent literature. *J Ovarian Res.* 2014;7:98. <https://doi.org/10.1186/s13048-014-0098-y>.
- Eryilmaz O.G., Devran A., Sarikaya E. et al. Melatonin improves the oocyte and the embryo in IVF patients with sleep disturbances, but does not improve the sleeping problems. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28(9):815–20. <https://doi.org/10.1007/s10815-011-9604-y>.
- Tordjman S., Chokron S., Delorme R. et al. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(3):434–43. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161228122115>.
- Dragojevic Dikic S., Jovanovic A.M., Dikic S. et al. Melatonin: a “Higgs boson” in human reproduction. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(2):92–101. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.978851>.
- Reiter R.J., Tan D.X., Fuentes-Broto L. Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res.* 2010;181:127–51. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)81008-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)81008-4).
- Srinivasan V., Spence W.D., Pandi-Perumal S.R. et al. Melatonin and human reproduction: shedding light on the darkness hormone. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(12):779–85. <https://doi.org/10.3109/09513590903159649>.
- Silman R. Melatonin and the human gonadotrophin-releasing hormone pulse generator. *J Endocrinol.* 1991;128(1):7–11. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1280007>.
- Minneman K.P., Wurtman R.J. The pharmacology of the pineal gland. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1976;16:33–51.
- Tamura H., Takasaki A., Taketani T. et al. Melatonin and female reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(1):1–11. <https://doi.org/10.1111/jog.12177>.
- Zhao D., Yu Y., Shen Y. et al. Melatonin synthesis and function: evolutionary history in animals and plants. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:249. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00249>.
- Qi S., Yan L., Liu Z. et al. Melatonin inhibits 17 β -estradiol-induced migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition in normal and endometriotic endometrial epithelial cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):62. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0375-5>.
- Tian X., Wang F., Zhang L. et al. Melatonin promotes the in vitro development of microinjected pronuclear mouse embryos via its anti-oxidative and anti-apoptotic effects. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5): pii: E988. <https://doi.org/10.3390/ijms18050988>.
- Zhao X., Wang D., Wu Z. et al. Female reproductive performance in the mouse: effect of oral melatonin. *Molecules.* 2018;23(8): pii: E1845. <https://doi.org/10.3390/molecules23081845>.
- Dai X., Lu Y., Zhang M. et al. Melatonin improves the fertilization ability of post-ovulatory aged mouse oocytes by stabilizing ovastacin and Juno to promote sperm binding and fusion. *Hum Reprod.* 2017;32(3):598–606. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew362>.
- Xiang S., Mao L., Yuan L. et al. Impaired mouse mammary gland growth and development is mediated by melatonin and its MT1G protein-coupled receptor via repression of ER α , Akt1, and Stat5. *J Pineal Res.* 2012;53(3):307–18. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2012.01000.x>.
- Zhang H.M., Zhang Y. Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions. *J Pineal Res.* 2014;57(2):131–46. <https://doi.org/10.1111/jpi.12162>.
- Kim M.K., Park E.A., Kim H.J. et al. Does supplementation of in-vitro culture medium with melatonin improve IVF outcome in PCOS? *Reprod Biomed Online.* 2013;26(1):22–9. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.10.007>.
- Brzezinski A., Seibel M.M., Lynch H.J. et al. Melatonin in human preovulatory follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(4):865–7. <https://doi.org/10.1210/jcem-64-4-865>.
- Yang M., Tao J., Chai M. et al. Melatonin improves the quality of inferior bovine oocytes and promoted their subsequent IVF embryo development: mechanisms and results. *Molecules.* 2017;22(12): pii: E2059. <https://doi.org/10.3390/molecules22122059>.
- Reiter R.J., Tamura H., Tan D.X., Xu X.Y. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertil Steril.* 2014;102(2):321–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.014>.
- Reiter R.J., Tan D.X., Korkmaz A., Rosales-Corral S.A. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum Reprod Update.* 2014;20(2):293–307. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt054>.
- Xiao L., Hu J., Song L. et al. Profile of melatonin and its receptors and synthesizing enzymes in cumulus-oocyte complexes of the developing sheep antral follicle—a potential estradiol-mediated mechanism. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0446-7>.
- Carlomagno G., Minini M., Tilotta M., Unfer V. From implantation to birth: insight into molecular melatonin functions. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9): pii: E2802. <https://doi.org/10.3390/ijms19092802>.
- Cipolla-Neto J., Amaral F.G.D. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev.* 2018;39(6):990–1028. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>.
- Acuña-Castroviejo D., Escames G., Venegas C. et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(16):2997–3025. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1579-2>.
- de Almeida E.A., Di Mascio P., Harumi T. et al. Measurement of melatonin in body fluids: standards, protocols and procedures. *Childs Nerv Syst.* 2011;27(6):879–91. <https://doi.org/10.1007/s00381-010-1278-8>.
- Bubenik G.A., Blask D.E., Brown G.M. et al. Prospects of the clinical utilization of melatonin. *Biol Signals Recept.* 1998;7(4):195–219. <https://doi.org/10.1159/000014545>.
- Cavallo A. Melatonin and human puberty: current perspectives. *J Pineal Res.* 1993;15(3):115–21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1993.tb00517.x>.
- Śłowińska-Klencka D., Lewiński A. Role of melatonin in human physiology and pathology. I. Circadian rhythm of melatonin secretion.

- Involvement of melatonin in reproductive physiology. Melatonin and hypothalamic-pituitary-adrenal cortex axis. *Postepy Hig Med Dosw.* 1993;47(3):209–20. (In Polish).
32. Tamura H., Takasaki A., Taketani T. et al. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *J Ovarian Res.* 2012;5:5. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-5>.
 33. Korkmaz A., Reiter R. J., Topal T. et al. Melatonin: an established antioxidant worthy of use in clinical trials. *Mol Med.* 2009;15(1–2):43–50. <https://doi.org/10.2119/molmed.2008.00117>.
 34. Wang T., Gao Y. Y., Chen L. et al. Melatonin prevents postovulatory oocyte aging and promotes subsequent embryonic development in the pig. *Aging* (Albany NY). 2017;9(6):1552–64. <https://doi.org/10.18632/aging.101252>.
 35. Arnao M. B., Hernández-Ruiz J. The potential of phytomelatonin as a nutraceutical. *Molecules.* 2018;23(1). pii: E238. <https://doi.org/10.3390/molecules23010238>.
 36. Manchester L. C., Coto-Montes A., Boga J. A. et al. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. *J Pineal Res.* 2015;59(4):403–19. <https://doi.org/10.1111/jpi.12267>.
 37. Garcia-Marin R., Fernandez-Santos J. M., Morillo-Bernal J. et al. Melatonin in the thyroid gland: regulation by thyroid-stimulating hormone and role in thyroglobulin gene expression. *J Physiol Pharmacol.* 2015;66(5):643–52.
 38. Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин – универсальный естественный адаптоген. *Успехи физиологических наук.* 2012;43(3):82–100.
 39. Cardinali D. P. Melatonin. Physiology and clinical applications. *Vertex.* 2007;18(74):288–93. (In Spanish).
 40. Macchi M. M., Bruce J. N. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol.* 2004;25(3–4):177–95. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2004.08.001>.
 41. Choi D. Potency of melatonin in living beings. *Dev Reprod.* 2013;17(3):149–77. <https://doi.org/10.12717/DR.2013.17.3.149>.
 42. Cagnacci A. Melatonin in relation to physiology in adult humans. *J Pineal Res.* 1996;21(4):200–13. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1996.tb00287.x>.
 43. Sarti P., Magnifico M. C., Altieri F. et al. New evidence for cross talk between melatonin and mitochondria mediated by a circadian-compatible interaction with nitric oxide. *Int J Mol Sci.* 2013;14(6):11259–76. <https://doi.org/10.3390/ijms140611259>.
 44. Mishima K. Melatonin as a regulator of human sleep and circadian systems. *Nihon Rinsho.* 2012;70(7):1139–44. (In Japanese).
 45. Meng X., Li Y., Li S. et al. Dietary sources and bioactivities of melatonin. *Nutrients.* 2017;9(4). pii: E367. <https://doi.org/10.3390/nu9040367>.
 46. Honma A., Revell V. L., Gunn P. J. et al. Effect of acute total sleep deprivation on plasma melatonin, cortisol and metabolite rhythms in females. *Eur J Neurosci.* 2020;51(1):366–78. <https://doi.org/10.1111/ejn.14411>.
 47. Hardeland R. Aging, melatonin, and the pro- and anti-inflammatory networks. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5). pii: E1223. <https://doi.org/10.3390/ijms20051223>.
 48. Bukowska A. Anticarcinogenic role of melatonin-potential mechanisms. *Med Pr.* 2011;62(4):425–34. (In Polish).
 49. Mahmood D. Pleiotropic effects of melatonin. *Drug Res (Stuttg).* 2019;69(02):65–74. <https://doi.org/10.1055/a-0656-6643>.
 50. Бакшеев В. И., Коломец Н. М. Мелатонин – место в системе нейро-гуморальной регуляции у человека. Часть 2. *Клиническая медицина.* 2011;89(2):8–13.
 51. Carpentieri A. R., Oliva C., Díez-Noguera A., Cambras T. Melatonin administration modifies circadian motor activity under constant light depending on the lighting conditions during suckling. *Chronobiol Int.* 2015;32(7):994–1004. <https://doi.org/10.3109/07420528.2015.1060243>.
 52. Voiculescu S. E., Zygouropoulos N., Zahiu C. D., Zagrean A. M. Role of melatonin in embryo fetal development. *J Med Life.* 2014;7(4):488–92.
 53. Majidinia M., Reiter R. J., Shakouri S. K., Yousefi B. The role of melatonin, a multitasking molecule, in retarding the processes of ageing. *Ageing Res Rev.* 2018;47:198–213. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.07.010>.
 54. Fukushige H., Fukuda Y., Tanaka M. et al. Effects of tryptophan-rich breakfast and light exposure during the daytime on melatonin secretion at night. *J Physiol Anthropol.* 2014;33:33. <https://doi.org/10.1186/1880-6805-33-33>.
 55. Tan D. X., Manchester L. C., Esteban-Zubero E. et al. Melatonin as a potent and inducible endogenous antioxidant: synthesis and metabolism. *Molecules.* 2015;20(10):18886–906. <https://doi.org/10.3390/molecules201018886>.
 56. Weaver D. R., Stehle J. H., Stopa E. G., Reppert S. M. Melatonin receptors in human hypothalamus and pituitary: implications for circadian and reproductive responses to melatonin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(2):295–301. <https://doi.org/10.1210/jcem.76.2.8381796>.
 57. Pevet P. Present and future of melatonin in human and animal reproduction functions. *Contracept Fertil Sex.* 1993;21(10):727–32. (In French).
 58. Li Y., Fang L., Yu Y. et al. Higher melatonin in the follicle fluid and MT2 expression in the granulosa cells contribute to the OHSS occurrence. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17(1):37. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0479-6>.
 59. Amaral F. G. D., Andrade-Silva J., Kuwabara W. M. T., Cipolla-Neto J. New insights into the function of melatonin and its role in metabolic disturbances. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;14(4):293–300. <https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1631158>.
 60. Agathokleous E., Kitao M., Calabrese E. J. New insights into the role of melatonin in plants and animals. *Chem Biol Interact.* 2019;299:163–7. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.12.008>.
 61. Zlotos D. P., Jockers R., Cecon E. et al. MT1 and MT2 melatonin receptors: ligands, models, oligomers, and therapeutic potential. *J Med Chem.* 2014;57(8):3161–85. <https://doi.org/10.1021/jm401343c>.
 62. Trivedi A. K., Kumar V. Melatonin: an internal signal for daily and seasonal timing. *Indian J Exp Biol.* 2014;52(5):425–37.
 63. Zawilska J. B., Skene D. J., Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep.* 2009;61(3):383–410. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(09\)70081-7](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(09)70081-7).
 64. Gitto E., Aversa S., Reiter R. J. et al. Update on the use of melatonin in pediatrics. *J Pineal Res.* 2011;50(1):21–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2010.00814.x>.
 65. Li R., Luo X., Li L. et al. The protective effects of melatonin against oxidative stress and inflammation induced by acute cadmium exposure in mice testis. *Biol Trace Elem Res.* 2016;170(1):152–64. <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0449-6>.
 66. Reiter R. J., Rosales-Corral S., Tan D. X. et al. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(21):3863–81. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2609-7>.
 67. Galano A., Tan D. X., Reiter R. J. Melatonin: a versatile protector against oxidative DNA damage. *Molecules.* 2018;23(3). pii: E530. <https://doi.org/10.3390/molecules23030530>.
 68. Miao Y., Zhou C., Bai Q. et al. The protective role of melatonin in porcine oocyte meiotic failure caused by the exposure to benzo(a)pyrene. *Hum Reprod.* 2018;33(1):116–27. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex331>.
 69. Tan D. X., Manchester L. C., Qin L., Reiter R. J. Melatonin: a mitochondrial targeting molecule involving mitochondrial protection and dynamics. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12). pii: E2124. <https://doi.org/10.3390/ijms17122124>.
 70. Yanar K., Simsek B., Çakıtat U. Integration of melatonin related redox homeostasis, aging, and circadian rhythm. *Rejuvenation Res.* 2019;22(5):409–19. <https://doi.org/10.1089/rej.2018.2159>.
 71. Venegas C., García J. A., Escames G. et al. Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *J Pineal Res.* 2012;52(2):217–27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00931.x>.
 72. McCully K. S. Communication: melatonin, hyperhomocysteinemia, thioretinacoozonide, adenosylmethionine and mitochondrial dysfunction in aging and dementia. *Ann Clin Lab Sci.* 2018;48(1):126–31.
 73. Loren P., Sánchez R., Arias M. E. et al. 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). pii: E1119. <https://doi.org/10.3390/ijms18061119>.
 74. Behrman H. R., Kodaman P. H., Preston S. L., Gao S. Oxidative stress and the ovary. *J Soc Gynecol Investig.* 2001;8(1 Suppl Proceedings):S40–2. [https://doi.org/10.1016/s1071-5576\(00\)00106-4](https://doi.org/10.1016/s1071-5576(00)00106-4).
 75. Tong J., Sheng S., Sun Y. et al. Melatonin levels in follicular fluid as markers for IVF outcomes and predicting ovarian reserve. *Reproduction.* 2017;153(4):443–51. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0641>.

76. Khan S. N., Shaeib F., Najafi T. et al. Diffused intra-oocyte hydrogen peroxide activates myeloperoxidase and deteriorates oocyte quality. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132388>.
77. Galano A., Reiter R. J. Melatonin and its metabolites vs oxidative stress: From individual actions to collective protection. *J Pineal Res*. 2018;65(1):e12514. <https://doi.org/10.1111/jpi.12514>.
78. Mayo J. C., Sainz R. M., González-Menéndez P. et al. Melatonin transport into mitochondria. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(21):3927–40. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2616-8>.
79. Tripodi L., Tripodi A., Mammi C. et al. Pharmacological effects of melatonin on reproductive activity: experimental bioimplants with sustained-release polymeric systems. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2004;31(2):117–9.
80. Aleandri V., Spina V., Morini A. The pineal gland and reproduction. *Hum Reprod Update*. 1996;2(3):225–35. <https://doi.org/10.1093/humupd/2.3.225>.
81. Delfs T. M., Baars S., Fock C. et al. Sex steroids do not alter melatonin secretion in the human. *Hum Reprod*. 1994;9(1):49–54. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138318>.
82. Wójtowicz M., Jakiel G. Melatonin and its role in human reproduction. *Ginekol Pol*. 2002;73(12):1231–7. (In Polish).
83. Boczek-Leszczak E., Juszczak M. The influence of melatonin on human reproduction. *Pol Merkur Lekarski*. 2007;23(134):128–30. (In Polish).
84. Shirlow R., Healey M., Volovsky M. et al. The effects of adjuvant therapies on embryo transfer success. *J Reprod Infertil*. 2017;18(4):368–78.
85. Díaz López B., Debeljuk L. Prenatal melatonin and its interaction with tachykinins in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Reprod Fertil Dev*. 2007;19(3):443–51.
86. Chuffa L. G., Seiva F. R., Fávoro W. J. et al. Melatonin reduces LH, 17 beta-estradiol and induces differential regulation of sex steroid receptors in reproductive tissues during rat ovulation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9(1):108. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-108>.
87. Zheng M., Tong J., Li W. P. et al. 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):446–50. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1409713>.
88. Reiter R. J., Tan D. X., Manchester L. C. et al. Melatonin and reproduction revisited. *Biol Reprod*. 2009;81(3):445–56. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.075655>.
89. Rönnerberg L., Kauppila A., Leppälüoto J. et al. Circadian and seasonal variation in human preovulatory follicular fluid melatonin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(2):492–6. <https://doi.org/10.1210/jcem-71-2-493>.
90. Itoh M. T., Ishizuka B., Kuribayashi Y. Melatonin, its precursors, and synthesizing enzyme activities in the human ovary. *Mol Hum Reprod*. 1999;5(5):402–8. <https://doi.org/10.1093/molehr/5.5.402>.
91. Maganhin C. C., Fuchs L. F., Simões R. S. et al. Effects of melatonin on ovarian follicles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;166(2):178–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.10.006>.
92. 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*. 2008;44(3):280–7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00524.x>.
93. Kang J. T., Koo O. J., Kwon D. K. et al. Effects of melatonin on in vitro maturation of porcine oocyte and expression of melatonin receptor RNA in cumulus and granulosa cells. *J Pineal Res*. 2009;46(1):22–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2008.00602.x>.
94. Carlomagno G., Nordio M., Chiu T. T., Unfer V. Contribution of myo-inositol and melatonin to human reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(2):267–72. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.07.038>.

References:

1. Reiter R. J., Korkmaz A. Clinical aspects of melatonin. *Saudi Med J*. 2008;29(11):1537–47.
2. Lerner A., Case J., Takahashi Y. et al. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc*. 1958;80(10):2587–7.
3. Fernando S., Rombauts L. Melatonin: shedding light on infertility? A review of the recent literature. *J Ovarian Res*. 2014;7:98. <https://doi.org/10.1186/s13048-014-0098-y>.
4. Eryilmaz O. G., Devran A., Sarikaya E. et al. Melatonin improves the oocyte and the embryo in IVF patients with sleep disturbances, but does not improve the sleeping problems. *J Assist Reprod Genet*. 2011;28(9):815–20. <https://doi.org/10.1007/s10815-011-9604-y>.
5. Tordjman S., Chokron S., Delorme R. et al. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(3):434–43. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161228122115>.
6. Dragojevic Dikic S., Jovanovic A. M., Dikic S. et al. Melatonin: a “Higgs boson” in human reproduction. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(2):92–101. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.978851>.
7. Reiter R. J., Tan D. X., Fuentes-Broto L. Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res*. 2010;181:127–51. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)81008-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)81008-4).
8. Srinivasan V., Spence W. D., Pandi-Perumal S. R. et al. Melatonin and human reproduction: shedding light on the darkness hormone. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(12):779–85. <https://doi.org/10.3109/09513590903159649>.
9. Silman R. Melatonin and the human gonadotrophin-releasing hormone pulse generator. *J Endocrinol*. 1991;128(1):7–11. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1280007>.
10. Minneman K. P., Wurtman R. J. The pharmacology of the pineal gland. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1976;16:33–51.
11. Tamura H., Takasaki A., Taketani T. et al. Melatonin and female reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(1):1–11. <https://doi.org/10.1111/jog.12177>.
12. Zhao D., Yu Y., Shen Y. et al. Melatonin synthesis and function: evolutionary history in animals and plants. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:249. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00249>.
13. Qi S., Yan L., Liu Z. et al. Melatonin inhibits 17β-estradiol-induced migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition in normal and endometriotic endometrial epithelial cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):62. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0375-5>.
14. Tian X., Wang F., Zhang L. et al. Melatonin promotes the *in vitro* development of microinjected pronuclear mouse embryos via its anti-oxidative and anti-apoptotic effects. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5): pii: E988. <https://doi.org/10.3390/ijms18050988>.
15. Zhao X., Wang D., Wu Z. et al. Female reproductive performance in the mouse: effect of oral melatonin. *Molecules*. 2018;23(8): pii: E1845. <https://doi.org/10.3390/molecules23081845>.
16. Dai X., Lu Y., Zhang M. et al. Melatonin improves the fertilization ability of post-ovulatory aged mouse oocytes by stabilizing ovastacin and Juno to promote sperm binding and fusion. *Hum Reprod*. 2017;32(3):598–606. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew362>.
17. Xiang S., Mao L., Yuan L. et al. Impaired mouse mammary gland growth and development is mediated by melatonin and its MT1G protein-coupled receptor via repression of ERα, Akt1, and Stat5. *J Pineal Res*. 2012;53(3):307–18. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2012.01000.x>.
18. Zhang H. M., Zhang Y. Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions. *J Pineal Res*. 2014;57(2):131–46. <https://doi.org/10.1111/jpi.12162>.
19. Kim M. K., Park E. A., Kim H. J. et al. Does supplementation of in-vitro culture medium with melatonin improve IVF outcome in PCOS? *Reprod Biomed Online*. 2013;26(1):22–9. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.10.007>.
20. Brzezinski A., Seibel M. M., Lynch H. J. et al. Melatonin in human preovulatory follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(4):865–7. <https://doi.org/10.1210/jcem-64-4-865>.
21. Yang M., Tao J., Chai M. et al. Melatonin improves the quality of inferior bovine oocytes and promoted their subsequent IVF embryo

- development: mechanisms and results. *Molecules*. 2017;22(12). pii: E2059. <https://doi.org/10.3390/molecules22122059>.
22. Reiter R. J., Tamura H., Tan D. X., Xu X. Y. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertil Steril*. 2014;102(2):321–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.014>.
 23. Reiter R. J., Tan D. X., Korkmaz A., Rosales-Corral S. A. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):293–307. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt054>.
 24. Xiao L., Hu J., Song L. et al. Profile of melatonin and its receptors and synthesizing enzymes in cumulus-oocyte complexes of the developing sheep antral follicle—a potential estradiol-mediated mechanism. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0446-7>.
 25. Carlomagno G., Minini M., Tilotta M., Unfer V. From implantation to birth: insight into molecular melatonin functions. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9). pii: E2802. <https://doi.org/10.3390/ijms19092802>.
 26. Cipolla-Neto J., Amaral F. G. D. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev*. 2018;39(6):990–1028. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>.
 27. Acuña-Castroviejo D., Escames G., Venegas C. et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(16):2997–3025. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1579-2>.
 28. de Almeida E. A., Di Mascio P., Harumi T. et al. Measurement of melatonin in body fluids: standards, protocols and procedures. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(6):879–91. <https://doi.org/10.1007/s00381-010-1278-8>.
 29. Bubenik G. A., Blask D. E., Brown G. M. et al. Prospects of the clinical utilization of melatonin. *Biol Signals Recept*. 1998;7(4):195–219. <https://doi.org/10.1159/000014545>.
 30. Cavallo A. Melatonin and human puberty: current perspectives. *J Pineal Res*. 1993;15(3):115–21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1993.tb00517.x>.
 31. Stowińska-Klencka D., Lewiński A. Role of melatonin in human physiology and pathology. I. Circadian rhythm of melatonin secretion. Involvement of melatonin in reproductive physiology. Melatonin and hypothalamic-pituitary-adrenal cortex axis. *Postepy Hig Med Dosw*. 1993;47(3):209–20. (In Polish).
 32. Tamura H., Takasaki A., Taketani T. et al. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *J Ovarian Res*. 2012;5:5. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-5>.
 33. Korkmaz A., Reiter R. J., Topal T. et al. Melatonin: an established antioxidant worthy of use in clinical trials. *Mol Med*. 2009;15(1–2):43–50. <https://doi.org/10.2119/molmed.2008.00117>.
 34. Wang T., Gao Y. Y., Chen L. et al. Melatonin prevents postovulatory oocyte aging and promotes subsequent embryonic development in the pig. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(6):1552–64. <https://doi.org/10.18632/aging.101252>.
 35. Arnao M. B., Hernández-Ruiz J. The potential of phyto-melatonin as a nutraceutical. *Molecules*. 2018;23(1). pii: E238. <https://doi.org/10.3390/molecules23010238>.
 36. Manchester L. C., Coto-Montes A., Boga J. A. et al. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. *J Pineal Res*. 2015;59(4):403–19. <https://doi.org/10.1111/jpi.12267>.
 37. Garcia-Marin R., Fernandez-Santos J. M., Morillo-Bernal J. et al. Melatonin in the thyroid gland: regulation by thyroid-stimulating hormone and role in thyroglobulin gene expression. *J Physiol Pharmacol*. 2015;66(5):643–52.
 38. Arushanian E. B., Beyer E. V. Pineal hormone melatonin is an universal adaptogenic agent. [Gormon mozgovoj zhelezy epifiza melatonin – universal'nyj estestvennyj adaptogen]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2012;43(3):82–100. (In Russ.).
 39. Cardinali D. P. Melatonin. Physiology and clinical applications. *Vertex*. 2007;18(74):288–93. (In Spanish).
 40. Macchi M. M., Bruce J. N. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol*. 2004;25(3–4):177–95. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2004.08.001>.
 41. Choi D. Potency of melatonin in living beings. *Dev Reprod*. 2013;17(3):149–77. <https://doi.org/10.12717/DR.2013.17.3.149>.
 42. Cagnacci A. Melatonin in relation to physiology in adult humans. *J Pineal Res*. 1996;21(4):200–13. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1996.tb00287.x>.
 43. Sarti P., Magnifico M. C., Altieri F. et al. New evidence for cross talk between melatonin and mitochondria mediated by a circadian-compatible interaction with nitric oxide. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):11259–76. <https://doi.org/10.3390/ijms140611259>.
 44. Mishima K. Melatonin as a regulator of human sleep and circadian systems. *Nihon Rinsho*. 2012;70(7):1139–44. (In Japanese).
 45. Meng X., Li Y., Li S. et al. Dietary sources and bioactivities of melatonin. *Nutrients*. 2017;9(4). pii: E367. <https://doi.org/10.3390/nu9040367>.
 46. Honma A., Revell V. L., Gunn P. J. et al. Effect of acute total sleep deprivation on plasma melatonin, cortisol and metabolite rhythms in females. *Eur J Neurosci*. 2020;51(1):366–78. <https://doi.org/10.1111/ejn.14411>.
 47. Hardeland R. Aging, melatonin, and the pro- and anti-inflammatory networks. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5). pii: E1223. <https://doi.org/10.3390/ijms20051223>.
 48. Bukowska A. Anticarcinogenic role of melatonin-potential mechanisms. *Med Pr*. 2011;62(4):425–34. (In Polish).
 49. Mahmood D. Pleiotropic effects of melatonin. *Drug Res (Stuttg)*. 2019;69(02):65–74. <https://doi.org/10.1055/a-0656-6643>.
 50. Carpentieri A. R., Oliva C., Díez-Noguera A., Cambras T. Melatonin administration modifies circadian motor activity under constant light depending on the lighting conditions during suckling. *Chronobiol Int*. 2015;32(7):994–1004. <https://doi.org/10.3109/07420528.2015.1060243>.
 51. Voiculescu S. E., Zygouropoulos N., Zahu C. D., Zagrean A. M. Role of melatonin in embryo fetal development. *J Med Life*. 2014;7(4):488–92.
 52. Majidinia M., Reiter R. J., Shakouri S. K., Yousefi B. The role of melatonin, a multitasking molecule, in retarding the processes of ageing. *Ageing Res Rev*. 2018;47:198–213. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.07.010>.
 53. Fukushige H., Fukuda Y., Tanaka M. et al. Effects of tryptophan-rich breakfast and light exposure during the daytime on melatonin secretion at night. *J Physiol Anthropol*. 2014;33:33. <https://doi.org/10.1186/1880-6805-33-33>.
 54. Tan D. X., Manchester L. C., Esteban-Zubero E. et al. Melatonin as a potent and inducible endogenous antioxidant: synthesis and metabolism. *Molecules*. 2015;20(10):1888–906. <https://doi.org/10.3390/molecules201018886>.
 55. Weaver D. R., Stehle J. H., Stopa E. G., Reppert S. M. Melatonin receptors in human hypothalamus and pituitary: implications for circadian and reproductive responses to melatonin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(2):295–301. <https://doi.org/10.1210/jcem.76.2.8381796>.
 56. Pevet P. Present and future of melatonin in human and animal reproduction functions. *Contracept Fertil Sex*. 1993;21(10):727–32. (In French).
 57. Li Y., Fang L., Yu Y. et al. Higher melatonin in the follicle fluid and MT2 expression in the granulosa cells contribute to the OHSS occurrence. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):37. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0479-6>.
 58. Amaral F. G. D., Andrade-Silva J., Kuwabara W. M. T., Cipolla-Neto J. New insights into the function of melatonin and its role in metabolic disturbances. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019;14(4):293–300. <https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1631158>.
 59. Agathokleous E., Kitao M., Calabrese E. J. New insights into the role of melatonin in plants and animals. *Chem Biol Interact*. 2019;299:163–7. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.12.008>.
 60. Zlotos D. P., Jockers R., Cecon E. et al. MT1 and MT2 melatonin receptors: ligands, models, oligomers, and therapeutic potential. *J Med Chem*. 2014;57(8):3161–85. <https://doi.org/10.1021/jm401343c>.
 61. Trivedi A. K., Kumar V. Melatonin: an internal signal for daily and seasonal timing. *Indian J Exp Biol*. 2014;52(5):425–37.
 62. Zawilska J. B., Skene D. J., Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep*. 2009;61(3):383–410. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(09\)70081-7](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(09)70081-7).
 63. Gitto E., Aversa S., Reiter R. J. et al. Update on the use of melatonin in pediatrics. *J Pineal Res*. 2011;50(1):21–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.2010.00814.x>.
 64. Li R., Luo X., Li L. et al. The protective effects of melatonin against oxidative stress and inflammation induced by acute cadmium exposure in mice testis. *Biol Trace Elem Res*. 2016;170(1):152–64. <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0449-6>.

65. Reiter R. J., Rosales-Corral S., Tan D. X. et al. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(21):3863–81. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2609-7>.
66. Galano A., Tan D. X., Reiter R. J. Melatonin: a versatile protector against oxidative DNA damage. *Molecules.* 2018;23(3). pii: E530. <https://doi.org/10.3390/molecules23030530>.
67. Miao Y., Zhou C., Bai Q. et al. The protective role of melatonin in porcine oocyte meiotic failure caused by the exposure to benzo(a)pyrene. *Hum Reprod.* 2018;33(1):116–27. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex331>.
68. Tan D. X., Manchester L. C., Qin L., Reiter R. J. Melatonin: a mitochondrial targeting molecule involving mitochondrial protection and dynamics. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12). pii: E2124. <https://doi.org/10.3390/ijms17122124>.
69. Yanar K., Simsek B., Çakatay U. Integration of melatonin related redox homeostasis, aging, and circadian rhythm. *Rejuvenation Res.* 2019;22(5):409–19. <https://doi.org/10.1089/rej.2018.2159>.
70. Venegas C., García J. A., Escames G. et al. Extraneal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *J Pineal Res.* 2012;52(2):217–27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00931.x>.
71. McCully K. S. Communication: melatonin, hyperhomocysteinemia, thioretinacozonide, adenosylmethionine and mitochondrial dysfunction in aging and dementia. *Ann Clin Lab Sci.* 2018;48(1):126–31.
72. Loren P., Sánchez R., Arias M. E. et al. 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). pii: E1119. <https://doi.org/10.3390/ijms18061119>.
73. Behrman H. R., Kodaman P. H., Preston S. L., Gao S. Oxidative stress and the ovary. *J Soc Gynecol Investig.* 2001;8(1 Suppl Proceedings):S40–2. [https://doi.org/10.1016/s1071-5576\(00\)00106-4](https://doi.org/10.1016/s1071-5576(00)00106-4).
74. Tong J., Sheng S., Sun Y. et al. Melatonin levels in follicular fluid as markers for IVF outcomes and predicting ovarian reserve. *Reproduction.* 2017;153(4):443–51. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0641>.
75. Khan S. N., Shaeib F., Najafi T. et al. Diffused intra-oocyte hydrogen peroxide activates myeloperoxidase and deteriorates oocyte quality. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132388>.
76. Galano A., Reiter R. J. Melatonin and its metabolites vs oxidative stress: From individual actions to collective protection. *J Pineal Res.* 2018;65(1):e12514. <https://doi.org/10.1111/jpi.12514>.
77. Mayo J. C., Sainz R. M., González-Menéndez P. et al. Melatonin transport into mitochondria. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(21):3927–40. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2616-8>.
78. Tripodi L., Tripodi A., Mammi C. et al. Pharmacological effects of melatonin on reproductive activity: experimental bioimplants with sustained-release polymeric systems. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2004;31(2):117–9.
79. Aleandri V., Spina V., Morini A. The pineal gland and reproduction. *Hum Reprod Update.* 1996;2(3):225–35. <https://doi.org/10.1093/humupd/2.3.225>.
80. Delfs T. M., Baars S., Fock C. et al. Sex steroids do not alter melatonin secretion in the human. *Hum Reprod.* 1994;9(1):49–54. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138318>.
81. Wójtowicz M., Jakiel G. Melatonin and its role in human reproduction. *Ginekol Pol.* 2002;73(12):1231–7. (In Polish).
82. Boczek-Leszczak E., Juszcak M. The influence of melatonin on human reproduction. *Pol Merkur Lekarski.* 2007;23(134):128–30. (In Polish).
83. Shirlow R., Healey M., Volovsky M. et al. The effects of adjuvant therapies on embryo transfer success. *J Reprod Infertil.* 2017;18(4):368–78.
84. Díaz López B., Debeljuk L. Prenatal melatonin and its interaction with tachykinins in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Reprod Fertil Dev.* 2007;19(3):443–51.
85. Chuffa L. G., Seiva F. R., Fávoro W. J. et al. Melatonin reduces LH, 17 beta-estradiol and induces differential regulation of sex steroid receptors in reproductive tissues during rat ovulation. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9(1):108. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-108>.
86. Zheng M., Tong J., Li W. P. et al. 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):446–50. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1409713>.
87. Reiter R. J., Tan D. X., Manchester L. C. et al. Melatonin and reproduction revisited. *Biol Reprod.* 2009;81(3):445–56. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.075655>.
88. Rönnberg L., Kauppila A., Leppälüoto J. et al. Circadian and seasonal variation in human preovulatory follicular fluid melatonin concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(2):492–6. <https://doi.org/10.1210/jcem-71-2-493>.
89. Itoh M. T., Ishizuka B., Kuribayashi Y. Melatonin, its precursors, and synthesizing enzyme activities in the human ovary. *Mol Hum Reprod.* 1999;5(5):402–8. <https://doi.org/10.1093/molehr/5.5.402>.
90. Maganhin C. C., Fuchs L. F., Simões R. S. et al. Effects of melatonin on ovarian follicles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;166(2):178–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.10.006>.
91. 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.* 2008;44(3):280–7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00524.x>.
92. Kang J. T., Koo O. J., Kwon D. K. et al. Effects of melatonin on in vitro maturation of porcine oocyte and expression of melatonin receptor RNA in cumulus and granulosa cells. *J Pineal Res.* 2009;46(1):22–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2008.00602.x>.
93. Carlomagno G., Nordio M., Chiu T. T., Unfer V. Contribution of myo-inositol and melatonin to human reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;159(2):267–72. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.07.038>.
94. Baksheev V. I., Kolomoets N. M. Melatonin: its role in the system of neurohumoral regulation in man. Part 2. [Melatonin – mesto v sisteme nejrogomoral'noj regulyacii u cheloveka. Chast' 2]. *Klinicheskaya medicina.* 2011;89(2):8–13. (In Russ.).

Сведения об авторах:

Вахлова Олеся Сергеевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия; врач акушер-гинеколог, АО Центр реабилитации нарушений репродуктивной функции «Партус», Екатеринбург, Россия. E-mail: dr.vakhlova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5069-8177>.

Обоскалова Татьяна Анатольевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0711-7896>.

About the authors:

Olesya S. Vakhlova – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Obstetrician-Gynecologist, JSC Rehabilitation Center for Reproductive Disorders «Partus», Ekaterinburg, Russia. E-mail: dr.vakhlova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5069-8177>.

Tatyana A. Oboskalova – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0711-7896>.