

Нарушения мелатонинового статуса в гинекологической практике: патогенетические аспекты и терапевтические возможности

© Е.Н. АНДРЕЕВА, Ю.С. АБСАТАРОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Репродуктивная функция находится под влиянием множества регуляторов, одним из которых является мелатонин. Знания о функциональной активности данного гормона в последние годы были значительно расширены: известно, что он выполняет не только циркадианный контроль, но и обладает мощными антиоксидантными свойствами. Это имеет решающее значение в процессе фолликулогенеза и непосредственно овуляции. Нарушения мелатонинового обмена рассматривают как одно из звеньев патогенеза таких заболеваний, как синдром поликистозных яичников, эндометриоз, ожирение, преждевременная недостаточность яичников и бесплодие. В статье представлен обзор литературы с разбором патогенетических механизмов и возможностей применения аналогов эндогенного мелатонина в гинекологической практике.

Ключевые слова: мелатонин, окислительный стресс, дисфункция яичников, ожирение, синдром поликистозных яичников, преждевременная недостаточность яичников, снижение овариального резерва.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Андреева Е.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>

Абсатарова Ю.С. — <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>

Автор, ответственный за переписку: Абсатарова Ю.С. — e-mail: korsil2008@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. Нарушения мелатонинового статуса в гинекологической практике: патогенетические аспекты и терапевтические возможности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(6):48–53. <https://doi.org/10.17116/rosakush20222206148>

Melatonin status disorders in gynecological practice: pathogenetic aspects and therapeutic possibilities

© E.N. ANDREEVA, YU.S. ABSATAROVA

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Reproductive function is influenced by a variety of regulators, one of which is melatonin. Knowledge of the functional activity of this hormone has expanded considerably in recent years: it is known to carry out not only circadian control, but also to possess powerful antioxidant properties. It is crucial in the process of folliculogenesis and ovulation itself. Disorders of melatonin metabolism are considered as one of the ways in the pathogenesis of diseases such as polycystic ovarian syndrome, endometriosis, obesity, premature ovarian failure and infertility. The article presents a review of the literature with a review of the pathogenetic mechanisms and the potential use of endogenous melatonin analogues in gynecological practice.

Keywords: melatonin, oxidative stress, ovarian dysfunction, obesity, polycystic ovarian syndrome, premature ovarian failure, decreased ovarian reserve.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Andreeva E.N. — <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; e-mail: endogin@mail.ru

Absatarova Yu.S. — <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>

Corresponding author: Absatarova Yu.S. — e-mail: korsil2008@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Andreeva EN, Absatarova YuS. Melatonin status disorders in gynecological practice: pathogenetic aspects and therapeutic possibilities. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2022;22(6):48–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20222206148>

Введение

Ежегодно появляется все больше данных о потенциальных регуляторах и сигнальных молекулах, задействованных

в репродуктивных процессах женщины. Одним из таких регуляторов является мелатонин, который до недавнего времени считали «гормоном сна», но в последние десятилетия он стал входить в зону интереса многих исследовате-

лей, особенно при изучении аспектов старения яичников и овариального резерва [1]. Данный гормон вырабатывается практически во всех клетках организма, но секретируется только эпифизом [2]. Рецепторы к мелатонину обнаружены во многих тканях-мишенях, что объясняет активное обсуждение в научном сообществе идеи использования его в клинической практике. В нашем обзоре рассматривается взаимосвязь между мелатонином и репродуктивной функцией человека, представлены варианты его клинического применения, которые могут улучшить прогноз при различных гинекологических заболеваниях у женщин.

Мелатонин — один из регуляторов репродуктивной и овуляторной функции. Антиоксидантная система яичников

Секреция мелатонина эпифизом (*corpus pineale* — шишковидное тело, шишковидная железа) имеет циркадианную закономерность, однако данное правило не работает в других органах, где нет зависимости от светового дня, например, в яичниках. Гормон был обнаружен в фолликулярной жидкости и ооцитах, где он защищает эти клетки от окислительного повреждения, а также участвует в созревании яйцеклеток, оплодотворении и развитии эмбриона [2]. Одной из важных функций мелатонина является антиоксидантная, в результате которой нейтрализуются активные формы кислорода (АФК) и азота, принимающие непосредственное участие в процессе овуляции. Именно эту задачу он выполнял первоначально у одноклеточных организмов. И, в отличие от классических антиоксидантов, гормон вступает в каскадные реакции со свободными радикалами и способен активироваться в условиях умеренно выраженного окислительного стресса [3].

Известно, что избыток АФК может оказывать неблагоприятное воздействие на ооциты из-за окислительного повреждения их [4]. Во время овуляции, после прохождения пика концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ), который вызывает высвобождение яйцеклеток, большое количество АФК выбрасывается сосудистыми эндотелиальными клетками и макрофагами по мере прогрессирования неоваскуляризации в фолликулах. Эти молекулы обеспечивают стимуляцию, необходимую для созревания ооцитов и разрыва фолликулов. Однако их избыток обладает цитотоксическим эффектом. В качестве защитного механизма от АФК в фолликулах и самих ооцитах присутствуют ферменты и антиоксиданты, которые защищают ооциты и клетки гранулезы от окислительного стресса [5]. Если возникает дисбаланс между окислителями и антиоксидантами, ооциты и клетки гранулезы легко повреждаются, что приводит к ухудшению качества ооцитов. У пациенток, участвовавших в протоколе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с ооцитами низкого качества, были зарегистрированы высокие уровни 8-гидроксидезоксигуанозина в фолликулярной жидкости. При этом низкие показатели оплодотворения были отмечены для ооцитов, извлеченных из фолликулов с повышенной концентрацией этого маркера оксидантного стресса в фолликулярной жидкости [6]. Таким образом, низкое качество ооцитов и связанное с этим бесплодие можно объяснить преобладанием АФК, образующихся во время овуляции.

Мелатонин и его метаболиты способны нейтрализовать избыток окислителей, а его концентрация нараста-

ет по мере увеличения размера доминантного фолликула. Кроме того, данный гормон играет решающую роль в защите митохондрий от окислительного повреждения и стабилизирует мембраны микросом, вызывая устойчивость к окислительному повреждению [7]. Мелатонин является превосходным примером молекулы, действующей как прямой антиоксидант и модулятор систем, защищающих клетки от окислительного стресса. Исследователи даже включали его в протоколы лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 за счет его мощного противовоспалительного эффекта, что приводило к улучшению клинических исходов [8].

Использование в репродуктивной медицине началось с применения его в когорте пациенток, участвующих в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий. В исследовании, где участницы получали мелатонин в дозе 3 мг в 10 ч вечера, его уровень в фолликулярной жидкости значительно повышался по сравнению с периодом, когда они его не принимали, а концентрация 8-гидроксидезоксигуанозина значительно снижалась после введения экзогенной формы гормона [6]. Получается, что мелатонин как местно синтезируемый, так и секретируемый в кровь эпифизом, поглощается фолликулами яичников, где локально снижает АФК и ограничивает окислительный стресс, тем самым защищая ооциты, а также способствует их созреванию и лютеинизации клеток гранулезы. Механизм воздействия и сигнальные пути, с помощью которых это происходит, пока недостаточно изучены, работы выполнены преимущественно на экспериментальных моделях [9—11].

Нарушения мелатонинового статуса при различных гинекологических заболеваниях

Нарушения в работе антиоксидантной системы могут быть одним из звеньев патогенеза таких заболеваний, как синдром поликистозных яичников (СПЯ), ожирение, эндометриоз, преждевременная недостаточность яичников, бесплодие, связанное с низким качеством ооцитов.

СПЯ — одна из наиболее частых причин ановуляторного бесплодия у женщин. Все больше подтверждений находит гипотеза о положительном влиянии антиоксидантов на здоровье пациенток при овариальной гиперандрогении. Они не только способствуют восстановлению овуляторной функции, но также могут регулировать углеводный и липидный обмен, сглаживая негативные последствия ожирения и эндотелиальной дисфункции — раннего маркера сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Мелатонин при СПЯ может принимать непосредственное участие в развитии и прогрессировании заболевания. Было показано, что уровни этого гормона в сыворотке и фолликулярной жидкости больных отличаются от таковых у здоровых женщин. Если в крови концентрация мелатонина у пациенток с СПЯ обычно повышена, то в фолликулярной жидкости она значимо ниже предположительно из-за меньшего поглощения его фолликулами яичников, что, в свою очередь, может лежать в основе патогенеза ановуляторного бесплодия [13].

К. Yu и соавт. [14] исследовали механизмы регуляции мелатонином продукции эстрогенов в гранулезных клетках у пациенток с СПЯ. Известно, что в яичниках андрогены продуцируются тека-клетками и мезенхимальными клет-

ками, эстроген синтезируется в клетках гранулезы, а процесс превращения андрогенов в эстрогены контролирует фермент ароматаза, изоформа цитохрома P450 CYP19. Ген CYP19 рассматривают как регулирующий фактор в развитии андрогенного фенотипа СПЯ [15]. Авторы исследования собрали фолликулярную жидкость у участниц: в образцах с низким уровнем эстрогенов был зафиксирован высокий уровень тестостерона по сравнению с контрольной группой здоровых женщин, а концентрация мелатонина была достоверно ниже, чем в контрольной группе. Концентрация малонового диальдегида (маркер перекисного окисления жиров) и интерлейкина-6 были выше у больных с СПЯ по сравнению с показателями в контрольной группе, в то время как концентрация показателя общей антиоксидантной способности была значительно ниже в основной группе. Дотация мелатонина запускала активацию экспрессии CYP19A1 через внеклеточный киназный путь в лютеинизированных клетках гранулезы, в результате чего ускорила конверсия андрогена в 17β-эстрадиол.

В работе М. Jamilian и соавт. [16] было показано, что назначение мелатонина женщинам с СПЯ может значительно снизить гирсутизм, уровень общего тестостерона и маркеров окислительного стресса. Кроме того, было обнаружено, что прием экзогенного гормона снижает экспрессию генов интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли-α, отвечающих за степень хронического воспаления у пациенток с СПЯ [16]. В исследовании V. Tagliaferri и соавт. [17] после 6 мес приема мелатонина у 40 больных СПЯ с нормальной массой тела снизился уровень тестостерона, индекс свободных андрогенов, а также восстановился нормальный менструальный цикл. В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании A. Shabani и соавт. [17] 58 человек получали либо 10 мг мелатонина, либо плацебо за 1 час до сна в течение 12 нед. Авторы обнаружили, что экзогенный гормон улучшал параметры психического здоровья, имели тенденцию к нормализации уровня инсулина, индекса НОМА-IR, общего холестерина и липидов низкой плотности [18].

Одним из коморбидных состояний при СПЯ является ожирение, а нарушения мелатонинового статуса могут ухудшать метаболический профиль пациенток [19]. Система циркадианных ритмов контролирует чувствительность тканей к глюкозе, снижая ее в вечерние часы по сравнению с утренними, в основном за счет снижения чувствительности β-клеток поджелудочной железы. При этом нарушение циркадианного ритма ухудшает показатель толерантности к глюкозе в основном за счет снижения чувствительности к инсулину, а не за счет влияния на функцию β-клеток [20]. Мелатонин непосредственно снижает уровни цАМФ и цГМФ в поджелудочной железе, выступая таким образом регулятором гомеостаза инсулина и глюкозы [21]. Экспериментальные работы подтверждают стимулирующий эффект мелатонина на липолиз, а пинеалэктомия угнетает данный процесс [22]. Дотация же мелатонина приводила к снижению общей жировой массы и, в частности, внутрибрюшной, забрюшинной, печеночной и висцеральной [23]. Интересные данные были представлены об эффективности введения препарата у животных с ожирением в зависимости от времени суток: лучшие результаты по влиянию на метаболизм бурой жировой ткани были отмечены при его введении поздно вечером в отличие от утреннего назначения [24]. В клиническом исследовании среди пациентов с дефицитом мелатонина, вызванным либо лучевой терапией, либо хирургическим удалением шишковидной

железы, ежедневное введение 3 мг мелатонина в течение 3 мес увеличивало объем бурой жировой ткани [25]. Стоит отметить, что воздействие мелатонина на бурую жировую ткань может стать целью в лечении больных с ожирением и сопутствующими метаболическими нарушениями, в том числе с сахарным диабетом.

Анализ мелатонинового статуса среди пациенток репродуктивного возраста с ожирением и дисфункцией яичников был проведен в нашей пилотной работе [26]. Мы зарегистрировали более частые сомнологические нарушения в основной группе по сравнению с контрольной (здоровые женщины), а также сниженный уровень мелатонина в слюне и его метаболита в моче. Это позволило нам предположить наличие связи между депривацией сна, дефицитом мелатонина и метаболическим профилем участниц. В работе других исследователей среди пациентов с ожирением дотация экзогенного гормона (10 мг/день за 1 час до сна) на фоне диеты с ограничением калорийности пищи (1000–1200 ккал/день для женщин и 1400–1600 ккал/день для мужчин) способствовала снижению веса с 113,6 до 105,9 кг по сравнению с таковым в группе, получавшей плацебо — с 114,4 до 109,8 кг. Авторы также отметили снижение маркера окислительного стресса — малонового диальдегида в основной группе [27]. Отсюда следует, что выравнивание баланса «окислители-антиоксиданты» с помощью мелатонина будет приводить к восстановлению чувствительности тканей к инсулину и снижению количества абдоминального жира, что является одной из важных задач при лечении пациентов с метаболическими и углеводными нарушениями. Эта гипотеза нашла отражение в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца [28]. Авторами было показано, что терапия мелатонином в течение 12 нед в основной группе привела к значительному снижению уровня глюкозы в плазме натощак, инсулина и индекса НОМА-IR по сравнению с этими показателями в контрольной группе.

Стоит отметить, что гормональная терапия будет более эффективна в комплексном подходе, так как один только мелатонин не повлияет на пищевые привычки больных. Это выяснили L. Nogueira и соавт. [29], проведя рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование среди 27 женщин-медсестер с избыточной массой тела, которые постоянно работали в ночную смену (12 нед терапии мелатонином и 12 нед — плацебо). В результате никаких существенных изменений в общем потреблении энергии, распределении макронутриентов, типах потребляемых продуктов и времени приема пищи после введения мелатонина не наблюдалось.

Еще одной распространенной гинекологической патологией, для которой нарушение мелатонинового статуса может стать одной из точек терапевтического воздействия, является эндометриоз. В ранних работах было продемонстрировано, что на фоне лечения мелатонином снижались выраженность боли при эндометриозе и частота использования анальгетиков [30]. В недавнем исследовании было обнаружено, что мелатониновые рецепторы в разной степени экспрессируются в эутопическом эндометрии человека, эндометриомах и перитонеальных очагах поражения, а терапия данным гормоном ослабляет индуцированную эстрадиолом пролиферацию эпителиальных клеток эндометрия *in vivo* [31]. Аналогичные результаты были получены М.И. Ярмолинской и соавт. [32]. При проведении иммуногистохимического исследования у пациенток с наруж-

ным генитальным эндометриозом была зарегистрирована экспрессия мелатониновых рецепторов 1-го и 2-го типов, что объясняет патогенетическую возможность применения экзогенного гормона в комплексном лечении данного заболевания. Исследователями была обнаружена отрицательная корреляция между степенью распространения генитального эндометриоза и относительной площадью экспрессии рецепторов мелатонина, что, вероятно, объясняется накоплением со временем при более распространенных формах этой патологии в эндометриодных гетеротопиях склеротических локусов, которые замещают гормонально-активную ткань, и соответственно сокращается число рецепторов.

Одной из наиболее сложных задач для акушера-гинеколога является помощь в реализации репродуктивной функции пациенткам с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ). Это заболевание характеризуется волнообразным и непредсказуемым течением, серьезно снижающим шансы на самостоятельную беременность у молодых женщин [33]. Окислительный стресс и его негативные эффекты на клетки гранулы, запускающие преждевременную атрезию фолликулов, рассматривают как важнейшие звенья патогенеза ПНЯ. Мелатонин, регулирующий баланс окислителей и антиоксидантов, может принимать непосредственное участие в фолликулогенезе, воздействуя на сигнальный путь Hippo [34]. Модуляция последнего легла в основу успешного метода стимуляции созревания фолликулов у пациенток с истощением овариального резерва [35, 36]. Лечебный эффект мелатонина у пациенток с ПНЯ был изучен в работе Y. Li и соавт. [37]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании приняло участие 128 больных, получавших экзогенный мелатонин в дозе 1–3 мг/день или плацебо. Через 6 мес лечения уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, концентрация АФК значительно снизились в основной группе по сравнению с контрольной.

Потенциальный защитный эффект изучаемого гормона на яичники при ПНЯ проявляется в восстановлении баланса окислителей-антиоксидантов, тем самым улучшается процесс нормального фолликулогенеза. Однако у препаратов экзогенного мелатонина есть ограничения к использованию в определенных когортах пациентов, например, с аутоиммунными или аллергическими заболеваниями, также он может негативно влиять на сердечно-сосудистую систему и потенцировать депрессивные эпизоды у предрасположенных лиц [38]. Стоит отдельно отметить, что антиоксидантный эффект гормона требует концентрации, намного превышающей концентрацию его в сыворотке крови при пиковых уровнях в течение ночи [39], в связи с чем идет поиск возможных стимуляторов собственного мелатонина. Одной из альтернатив может стать применение комплек-

са низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций, выделенных из эпифиза крупного рогатого скота (*polypeptides of pineal gland* — PPG). Изучение его эффективности у пациенток с ПНЯ было проведено Н.А. Буровой и соавт. [40]. В исследовании приняло участие 45 женщин репродуктивного возраста с установленным диагнозом ПНЯ на фоне хронического течения воспалительных заболеваний органов малого таза, разделенных на три группы: в 1-й группе участницы получали эстроген-гестагенный препарат для менопаузальной гормональной терапии в сочетании с PPG, во 2-й группе только терапию эстрогеном и гестагеном, 3-я группа составила контрольную. В группе комбинированного лечения через 6 мес было зарегистрировано снижение уровня фолликулостимулирующего гормона в 7,2 раза; увеличилось количество антральных фолликулов по данным ультразвукового исследования. У двух пациенток наступила спонтанная беременность, закончившаяся срочными родами, а у шести из семи женщин, вступивших в протокол ЭКО, наступила беременность с собственными яйцеклетками. Эти данные можно рассматривать как многообещающие и дальнейшие исследования позволят нам более детально изучить механизм действия стимуляторов эндогенного мелатонина у больных с низким овариальным резервом и ПНЯ.

Еще одним направлением изучения применения мелатонина в репродуктивной медицине является разработка сред для культивирования эмбрионов с добавлением данного гормона. Недавние работы показали, что эта методика, которую применяли у пациенток с неудачами ЭКО/ИКСИ, улучшила показатели оплодотворения, дробления, качества эмбриона и blastocисты по сравнению с таковыми в контрольной группе. Частота биохимической и клинической беременности была значительно выше, чем в контрольной группе, что позволяет рассматривать дополнительное введение мелатонина в среду как перспективную стратегию при неудачах ЭКО [41, 42].

Заключение

Таким образом, клиническое применение мелатонина для лечения пациенток с различными гинекологическими заболеваниями может стать новой перспективной областью репродуктивной медицины. Положительный эффект данного гормона как мощного антиоксиданта поможет многим пациенткам в достижении ремиссии таких гинекологических заболеваний как СПЯ, метаболический синдром репродуктивного возраста, эндометриоз. Лечение мелатонином может значительно улучшить результаты применения ЭКО, особенно в группе пациенток с ПНЯ, истощением овариального резерва и низкими показателями качества эмбрионов.

Participation of the authors:

Concept and design of the study — E.N. Andreeva, Yu.S. Absatarova
Data collection and processing — Yu.S. Absatarova
Text writing — Yu.S. Absatarova
Editing — E.N. Andreeva

Authors declare lack of the conflicts of interests.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Е.Н. Андреева, Ю.С. Абсарова
Сбор и обработка материала — Ю.С. Абсарова
Написание текста — Ю.С. Абсарова
Редактирование — Е.Н. Андреева

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, Tamura I, Maekawa R, Sato S, Taketani T, Takasaki A, Reiter RJ, Sugino N. Importance of melatonin in assisted reproductive technology and ovarian aging. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:3:1135. <https://doi.org/10.3390/ijms21031135>
- Acuna-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Diaz-Casado ME, Lima-Cabello E, Lopez LC, Rosales-Corral S, Tan DX, Reiter RJ. Extrapineal melatonin: Sources, regulation, and potential functions. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2014;71:2997-3025. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1579-2>
- Tan DX, Manchester LC, Esteban-Zubero E, Zhou Z, Reiter RJ. Melatonin as a potent and inducible endogenous antioxidant: synthesis and metabolism. *Molecules*. 2015;20:10:18886-18906. <https://doi.org/10.3390/molecules201018886>
- Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, Galano A, Zhou XJ, Xu B. Mitochondria: Central organelles for melatonin's antioxidant and anti-ageing actions. *Molecules*. 2018;23:509. <https://doi.org/10.3390/molecules23020509>
- He C, Wang J, Zhang Z, Yang M, Li Y, Tian X, Ma T, Tao J, Zhu K, Song Y, Ji P, Liu G. Mitochondria synthesize melatonin to ameliorate its function and improve mice oocyte's quality under in vitro conditions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17:939. <https://doi.org/10.3390/ijms17060939>
- Tamura H, Takasaki A, Miwa I, Taniguchi K, Maekawa R, Asada H, Taketani T, Matsuoka A, Yamagata Y, Shimamura K, Morioaka H, Ishikawa H, Reiter RJ, Sugino N. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *Journal of Pineal Research*. 2008;44:280-287. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00524.x>
- Esposito E, Cuzzocrea S. Antiinflammatory activity of melatonin in central nervous system. *Current neuropharmacology*. 2010;8:3:228-242. <https://doi.org/10.2174/157015910792246155>
- Lan SH, Lee HZ, Chao CM, Chang SP, Lu LC, Lai CC. Efficacy of melatonin in the treatment of patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of medical virology*. 2022;94:5:2102-2107. <https://doi.org/10.1002/jmv.27595>
- Lee S, Jin JX, Tawechaipaisankul A, Kim GA, Lee BC. Stimulatory effects of melatonin on porcine in vitro maturation are mediated by MT2 receptor. *International journal of molecular sciences*. 2018;19:1581. <https://doi.org/10.3390/ijms19061581>
- Saeedabadi S, Abazari-Kia AH, Rajabi H, Parivar K, Salehi M. Melatonin improves the developmental competence of goat oocytes. *International journal of fertility & sterility*. 2018;12:157-163. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2018.5204>
- Soto-Heras S, Catala MG, Roura M, Menendez-Blanco I, Piras AR, Izquierdo D, Paramio MT. Effects of melatonin on oocyte developmental competence and the role of melatonin receptor 1 in juvenile goats. *Reproduction in domestic animals*. 2019;54:381-390. <https://doi.org/10.1111/rda.13378>
- Cheng X, He B. Clinical and biochemical potential of antioxidants in treating polycystic ovary syndrome. *International journal of women's health*. 2022;14:467-479. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S345853>
- Tamura H, Nakamura Y, Korkmaz A, Manchester LC, Tan D-X, Sugino N, Reiter RJ. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility and Sterility*. 2009;92:1:328-343. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.05.016>
- Yu K, Wang RX, Li MH, Sun TC, Zhou YW, Li YY, Sun LH, Zhang BL, Lian ZX, Xue SG, Liu YX, Deng SL. Melatonin reduces androgen production and upregulates heme oxygenase-1 expression in granulosa cells from PCOS patients with hypoestrogenia and hyperandrogenia. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019;2019:8218650. <https://doi.org/10.1155/2019/8218650>
- Xita N, Lazaros L, Georgiou I, Tsatsoulis A. CYP19 gene: a genetic modifier of polycystic ovary syndrome phenotype. *Fertility and Sterility*. 2010;94:1:250-254. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.01.147>
- Jamilian M, Foroozanfar F, Mirhosseini N, Kavossian E, Aghadavod E, Bahmani F, Ostadmohammadi V, Kia M, Eftekhar T, Ayati E, Mahdavinia M, Asemi Z. Effects of melatonin supplementation on hormonal, inflammatory, genetic, and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:273. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00273>
- Tagliaferri V, Romualdi D, Scarinci E, Cicco S, Florio CD, Immediata V, Tropea A, Santarsiero CM, Lanzone A, Apa R. Melatonin treatment may be able to restore menstrual cyclicity in women with PCOS: a pilot study. *Reproductive sciences*. 2018;25:2:269-275. <https://doi.org/10.1177/1933719117711262>
- Shabani A, Foroozanfar F, Kavossian E, Aghadavod E, Ostadmohammadi V, Reiter RJ, Eftekhar T, Asemi Z. Effects of melatonin administration on mental health parameters, metabolic and genetic profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of affective disorders*. 2019;250:51-56. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.066>
- Genario R, Cipolla-Neto J, Bueno AA, Santos HO. Melatonin supplementation in the management of obesity and obesity-associated disorders: A review of physiological mechanisms and clinical applications. *Pharmacological research*. 2021;163:105254. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105254>
- Qian J, Dalla Man C, Morris CJ, Cobelli C, Scheer FAJL. Differential effects of the circadian system and circadian misalignment on insulin sensitivity and insulin secretion in humans. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2018;20:10:2481-2485. <https://doi.org/10.1111/dom.13391>
- Peschke E, Bähr I, Mühlbauer E. Melatonin and pancreatic islets: interrelationships between melatonin, insulin and glucagon. *International journal of molecular sciences*. 2013;14:4:6981-7015. <https://doi.org/10.3390/ijms14046981>
- Borges-Silva CN, Fonseca-Alaniz MH, Alonso-Vale MI, Takada J, Andreotti S, Peres SB, Cipolla-Neto J, Pithon-Curi TC, Lima FB. Reduced lipolysis and increased lipogenesis in adipose tissue from pinealectomized rats adapted to training. *Journal of pineal research*. 2005;39:2:178-184. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2005.00241.x>
- Tan DX, Manchester LC, Fuentes-Broto L, Paredes SD, Reiter RJ. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: relation to human obesity. *Obesity reviews*. 2011;12:3:167-188. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00756.x>
- Kalmykova O, Dzerzhynsky M. The effects of melatonin administration in different times of day on the brown adipose tissue in rats with high-calorie diet-induced obesity. *Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv*. 2019;77:55-61. https://doi.org/10.17721/2616_6410.2017.23.20-27
- Halpern B, Mancini MC, Bueno C, Barcelos IP, de Melo ME, Lima MS, Carneiro CG, Sapienza MT, Buchpiguel CA, do Amaral FG, Cipolla-Neto J. Melatonin increases brown adipose tissue vol-

- ume and activity in patients with melatonin deficiency: A proof-of-concept study. *Diabetes*. 2019;68:5:947-952. <https://doi.org/10.2337/db18-0956>
26. Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Абсатарова Ю.С., Шереметьева Е.В., Михеев Р.К. Мелатониновый статус у пациенток с ожирением и дисфункцией яичников в репродуктивном возрасте. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68:1:94-100. Andreeva EN, Grigoryan OR, Absatarova YuS, Sheremetyeva EV, Mikheev RK. Melatonin status in obese patients with ovarian dysfunction at reproductive age. *Problemy endokrinologii*. 2022;68:1:94-100. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl12849>
 27. Szweczyk-Golec K, Rajewski P, Gackowski M, Miła-Kierzenkowska C, Wesołowski R, Sutkowy P, Pawłowska M, Woźniak A. Melatonin supplementation lowers oxidative stress and regulates adipokines in obese patients on a calorie-restricted diet. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017;2017:8494107. <https://doi.org/10.1155/2017/8494107>
 28. Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Reiter RJ, Asemi Z. Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical nutrition*. 2019;38:1:191-196. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.12.004>
 29. Nogueira LFR, Crispim CA, Cipolla-Neto J, de Castro Moreno CR, Marqueze EC. The effect of exogenous melatonin on eating habits of female night workers with excessive weight. *Nutrients*. 2022;14:16:3420. <https://doi.org/10.3390/nu14163420>
 30. Schwertner A, Conceição Dos Santos CC, Costa GD, Deitos A, de Souza A, de Souza IC, Torres IL, da Cunha Filho JS, Caumo W. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2013;154:6:874-881. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.02.025>
 31. Mosher AA, Tsoulis MW, Lim J, Tan C, Agarwal SK, Leyland NA, Foster WG. Melatonin activity and receptor expression in endometrial tissue and endometriosis. *Human Reproduction*. 2019;34:7:1215-1224. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez082>
 32. Ярмолинская М.И., Тхазаплизева С.Ш., Молотков А.С., Ткаченко Н.Н., Бородин В.Л., Андреева Н.Ю., Клейменова Т.С., Лысенко В.В. Мелатонин и наружный генитальный эндометриоз: роль в патогенезе и возможности применения в терапии заболевания. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68:3:51-60. Yarmolinskaya MI, Tkhasaplizheva SSH, Molotkov AS, Tkachenko NN, Borodina VL, Andreeva NYu, Kleimenova TS, Lysenko VV. Genital endometriosis and melatonin: a role in the pathogenesis and its possible use in the treatment of the disease. *Zurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2019;68:3:51-60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD68351-60>
 33. Gonçalves CR, Vasconcellos AS, Rodrigues TR, Comin FV, Reis FM. Hormone therapy in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive bio-medicine online*. 2022;44:6:1143-1157. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.02.006>
 34. Qi MK, Sun TC, Yang LY, He JL, Guo YM, Wang HB, Wang HP. Therapeutic effect of melatonin in premature ovarian insufficiency: hippo pathway is involved. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2022;2022:3425877. <https://doi.org/10.1155/2022/3425877>
 35. Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, Deguchi M, Sato Y, Takae S, Ho CH, Kawamura N, Tamura M, Hashimoto S, Sugishita Y, Morimoto Y, Hosoi Y, Yoshioka N, Ishizuka B, Hsueh AJ. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110:43:17474-17479. <https://doi.org/10.1073/pnas.1312830110>
 36. Адамян Л.В., Деметьева В.О., Асатурова А.В., Назаренко Т.А. Одноэтапный хирургический метод активации функции яичников (первое клиническое наблюдение). *Проблемы репродукции*. 2019;25:1:97-99. Adamyan LV, Dement'eva VO, Asaturova AV, Nazarenko TA. One-step surgical procedure for ovarian function activation (first clinical observation). *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2019;25:1:97-99. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20192501197>
 37. Li Y, Liu H, Sun J, Tian Y, Li C. Effect of melatonin on the peripheral T lymphocyte cell cycle and levels of reactive oxygen species in patients with premature ovarian failure. *Experimental and therapeutic medicine*. 2016;12:6:3589-3594. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3833>
 38. Anisimov VN. Effects of exogenous melatonin--a review. *Toxicologic pathology*. 2003;31:6:589-603. <https://doi.org/10.1080/01926230390257885>
 39. Zarezadeh M, Barzegari M, Aghapour B, Adeli S, Khademi F, Musazadeh V, Jamilian P, Jamilian P, Fakhr L, Chehregosha F, Ghoreishi Z, Ostadrahimi A. Melatonin effectiveness in amelioration of oxidative stress and strengthening of antioxidant defense system: Findings from a systematic review and dose-response meta-analysis of controlled clinical trials. *Clinical nutrition ESPEN*. 2022;48:109-120. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.01.038>
 40. Бурова Н.А., Селезнева Т.А., Аболонина О.В. Новый терапевтический подход в лечении преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Российский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2019;2:1:10-15. Burova NA, Selezneva TA, Abolonina OV. A new therapeutic approach in the treatment of premature ovarian failure in women of reproductive age with inflammatory diseases of the pelvic organs. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal. Mat' i ditya*. 2019;2:1:10-15. (In Russ.).
 41. Zhu Q, Wang K, Zhang C, Chen B, Zou H, Zou W, Xue R, Ji D, Yu Z, Rao B, Huo R, Cao Y, Ding D, Zhang Z. Effect of melatonin on the clinical outcome of patients with repeated cycles after failed cycles of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Zygote*. 2022;30:4:471-479. <https://doi.org/10.1017/S0967199421000770>
 42. Bao Z, Li G, Wang R, Xue S, Zeng Y, Deng S. Melatonin improves quality of repeated-poor and frozen-thawed embryos in human, a prospective clinical trial. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:853999. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.853999>

Поступила 27.10.2022

Received 27.10.2022

Принята к печати 07.11.2022

Accepted 07.11.2022