

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОМОРБИДНОСТИ В КОНТЕКСТЕ УРОВНЯ МЕЛАТОНИНА У ПАЦИЕНТОК С ИДИОПАТИЧЕСКИМ БЕСПЛОДИЕМ И НЕУДАЧНЫМИ ПОПЫТКАМИ ЭКО

**Ичмелян Альберт Мусакович**

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

**Богдасаров Азат Юрьевич**

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

**Давидян Лиана Юрьевна**

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

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF COMORBIDITY IN THE CONTEXT OF MELATONIN LEVELS IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC INFERTILITY AND FAILED IVF ATTEMPTS

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

**Summary.** The role of melatonin in regulating reproductive function remains a topic of active study. The aim of this study was to compare the clinical and anamnestic characteristics of women with idiopathic infertility for more than two years and a history of failed IVF attempts, based on their melatonin levels.

The study included 238 women, divided into two groups: a study group (n=115) with normal melatonin levels and a comparison group (n=123) with low melatonin levels. A retrospective analysis of 72 parameters was conducted, including somatic and gynecological history, reproductive function, and menstrual cycle characteristics. Qualitative analysis was performed using a four-field table method with the  $\chi^2$  test. The presented groups were comparable in age (mean age 38.4±3.1 years in the group with normal melatonin versus 39.1±3.4 years in the group with low melatonin,  $p>0.05$ ). Women with low melatonin levels were significantly more likely to be overweight and obese: BMI  $\geq 25.0$  kg/m<sup>2</sup> was detected in 51.2 % (63/123) of patients in group 2 versus 36.5 % (42/115) in group 1 ( $\chi^2=5.43$ ,  $p<0.05$ ). In the structure of gynecological pathology in the 2nd group, chronic endometritis was statistically significantly more frequently recorded — 29.3 % (36/123) versus 16.5 % (19/115) in the 1st group ( $\chi^2=5.67$ ,  $p<0.05$ ), as well as pelvic pain syndrome — 22.0 % (27/123) versus 10.4 % (12/115), respectively ( $\chi^2=5.89$ ,  $p<0.05$ ). Analysis of menstrual function revealed a higher frequency of dysmenorrhea in the 2nd group: 45.5 % (56/123) versus 31.3 % (36/115) in the 1st group ( $\chi^2=5.12$ ,  $p<0.05$ ). Among the concomitant somatic pathologies in the 2nd group, diseases of the nervous system were significantly more common — 19.5 % (24/123) versus 9.6 % (11/115) ( $\chi^2=4.52$ ,  $p<0.05$ ) and autoimmune thyroiditis (AIT) — 14.6 % (18/123) versus 6.1 % (7/115) ( $\chi^2=4.76$ ,  $p<0.05$ ). No statistically significant intergroup differences were found in education, social status, age of menarche, duration of the menstrual cycle, and number of previous pregnancies. Thus, a complex of aggravating factors was identified in women with idiopathic infertility, failed IVF attempts, and low melatonin levels, including a higher incidence of excess body weight, chronic endometritis, pelvic pain, dysmenorrhea, nervous system pathologies, and autoimmune thyroiditis. These findings support the rationale for adjusting melatonin levels in comprehensive IVF preparation programs for this category of patients.

**Keywords:** idiopathic infertility, in vitro fertilization, melatonin, chronic endometritis, body mass index, autoimmune thyroiditis.

**Аннотация.** Роль мелатонина в регуляции репродуктивной функции остается предметом активного изучения. Целью исследования явился сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик женщин с идиопатическим бесплодием продолжительностью более 2 лет и неудачной попыткой ЭКО в анамнезе в зависимости от уровня мелатонина.

Исследование включено 238 женщин, разделенных на две группы: основная группа (n=115) с нормальным уровнем мелатонина и группа сравнения (n=123) с низким уровнем мелатонина. Проведен ретроспективный анализ 72 параметров, включая соматический и гинекологический анамнез, репродуктивную функцию и характеристики менструального цикла. Для анализа качественных признаков использовался метод четырехпольных таблиц с расчетом критерия  $\chi^2$ .

Представленные группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст 38.4±3.1 года в группе с нормальным мелатонином против 39.1±3.4 года в группе с низким мелатонином,  $p>0.05$ ). Женщины с низким уровнем мелатонина достоверно чаще имели избыточную массу тела и ожирение: ИМТ  $\geq 25.0$  кг/м<sup>2</sup> был выявлен у 51.2 % (63/123) пациенток во 2-й группе против 36.5 % (42/115) в 1-й группе ( $\chi^2=5.43$ ,  $p<0.05$ ). В структуре гинекологической патологии во 2-й группе статистически значимо чаще регистрировался хронический эндометрит — 29.3 % (36/123) против 16.5 % (19/115) в 1-й группе ( $\chi^2=5.67$ ,  $p<0.05$ ), а также синдром тазовых болей — 22.0 % (27/123) против 10.4 % (12/115) соответственно ( $\chi^2=5.89$ ,  $p<0.05$ ). Анализ менструальной функции выявил большую частоту дисменореи во 2-й группе: 45.5 % (56/123) против 31.3 % (36/115) в 1-й группе ( $\chi^2=5.12$ ,  $p<0.05$ ). Среди сопутствующей соматической патологии во 2-й группе достоверно чаще встречались заболевания нервной системы — 19.5 % (24/123) против 9.6 % (11/115) ( $\chi^2=4.52$ ,  $p<0.05$ ) и аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — 14.6 % (18/123) против 6.1 % (7/115) ( $\chi^2=4.76$ ,  $p<0.05$ ). Не выявлено статистически значимых межгрупповых различий по показателям образования, социального положения, возрасту менархе, продолжительности менструального цикла и количеству предшествующих беременностей.

Таким образом у женщин с идиопатическим бесплодием, неудачной попыткой ЭКО и низким уровнем мелатонина выявлен комплексотяготящающих факторов, включающий более высокую частоту избыточной массы тела, хронического эндометрита, тазовой боли, дисменореи, патологии нервной системы и АИТ. Полученные данные обосновывают целесообразность коррекции уровня мелатонина в комплексных программах подготовки к ЭКО у данной категории пациенток.

**Ключевые слова:** идиопатическое бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, мелатонин, хронический эндометрит, индекс массы тела, аутоиммунный тиреоидит.

**И**диопатическое бесплодие, составляющее до 30 % всех случаев нарушения репродуктивной функции, представляет значительную диагностическую и терапевтическую проблему в современной гинекологии [1, 2]. Неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у данной категории пациенток диктуют необходимость поиска новых предиктивных маркеров и патогенетически обоснованных методов коррекции [3, 4].

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) — нейрорегулятор эпифиза, обладает не только хронобиологическими, но и мощными антиоксидантными, иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами [5, 6]. В репродуктивной системе мелатонин участвует в регуляции овуляторной функции, стероидогенеза в яичниках и функции желтого тела [7, 8]. Доказано наличие рецепторов к мелатонину в клетках гранулезы, ооцитах и эндометрии [9, 10].

Низкий уровень мелатонина ассоциирован с оксидативным стрессом, который повреждает ооциты, нарушает процесс имплантации и повышает риск воспалительных процессов в эндометрии [11, 12]. Однако комплексный анализ взаимосвязи уровня мелатонина с сомато-гинекологическим статусом женщин с идиопатическим бесплодием и неудачной попыткой ЭКО в литературе представлен недостаточно.

*Цель исследования:* провести сравнительный анализ клинико-anamnestических характеристик женщин с идиопатическим бесплодием продолжительностью более 2 лет и неудачной попыткой ЭКО в зависимости от уровня мелатонина в сыворотке крови.

Проведено одноцентровое ретроспективное сравнительное исследование.

*Критерии включения:* наличие идиопатического бесплодия продолжительностью более 2 лет; одна неудачная попытка ЭКО в анамнезе; возраст от 20 до 45 лет; подписанное информированное согласие.

*Критерии исключения:* эндокринное, трубно-перитонеальное, мужское бесплодие; синдром поликистозных яичников; эндометриоз III–IV стадии; онкологические заболевания.

Все участницы были разделены на 2 группы в зависимости от уровня мелатонина в сыворотке крови, определенного методом иммуноферментного анализа 1-я группа (основная) включала 115 женщин с нормальным уровнем мелатонина (30–80 пг/мл), 2-я группа (сравнения) 123 женщины с низким уровнем мелатонина (<30 пг/мл).

Проведен анализ 72 параметров, включая возраст, антропометрические данные (рост, вес, ИМТ, окружность живота — ОЖ), социально-демографические характеристики (образование, социальное положение), особенности репродуктивного анамнеза (менархе, начало половой жизни, количество беременностей, выкидышей), гинекологическую и соматическую патологию, характеристики менструального цикла.

Обработка данных проводилась с использованием программы SPSS 23.0. Для сравнения качественных признаков использовался метод четырехпольных таблиц с расчетом критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0.05$ .

Проведенные исследования показали, что представленные группы были статистически сопоставимы по возрасту. Средний возраст в 1-й группе составил  $38.4 \pm 3.1$  года, во 2-й группе —  $39.1 \pm 3.4$  года ( $p > 0.05$ ). Также не выявлено достоверных различий по уровню образования: высшее образование имели 59.1 % (68/115) пациенток в 1-й группе и 54.5 % (67/123) во 2-й группе ( $\chi^2 = 0.54$ ,  $p > 0.05$ ). Социальное положение (работающие служащие) также достоверно не различалось: 65.2 % (75/115) против 61.8 % (76/123) соответственно ( $\chi^2 = 0.31$ ,  $p > 0.05$ ). Возраст начала половой жизни был сопоставим:  $18.2 \pm 2.1$  года в 1-й группе и  $18.5 \pm 2.4$  года во 2-й группе ( $p > 0.05$ ).

Анализа антропометрических показателей показал, что индекс массы тела (ИМТ) имел значимые межгрупповые различия. Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ  $\geq 25.0$  кг/м<sup>2</sup>) были диагностированы у 36.5 % (42/115) пациенток в группе с нормальным мелатонином против 51.2 % (63/123) в группе с низким мелатонином ( $\chi^2 = 5.43$ ,  $p < 0.05$ ). Ожирение (ИМТ  $\geq 30.0$  кг/м<sup>2</sup>) встречалось у 15.7 % (18/115) и 26.0 % (32/123) соответственно ( $\chi^2 = 4.02$ ,  $p < 0.05$ ). Окружность живота  $\geq 80$  см, как маркер абдоминального ожирения, была зафиксирована у 41.7 % (48/115) в 1-й группе и 56.9 % (70/123) во 2-й группе ( $\chi^2 = 5.67$ ,  $p < 0.05$ ). Средний ИМТ в 1-й группе составил  $24.8 \pm 4.1$  кг/м<sup>2</sup>, в то время как во 2-й группе —  $26.9 \pm 4.8$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0.01$ ). Полученные данные согласуются с исследованиями, демонстрирующими влияние мелатонина на метаболизм глюкозы и липидов, а также его роль в регуляции массы тела через активацию бурых адипоцитов [13, 14].

Проведенный анализ перенесенной гинекологической патологии выявил значимые различия в структуре гинекологической патологии. Хронический эндометрит диагностирован у 16.5 % (19/115) пациенток 1-й группы и 29.3 % (36/123) пациенток 2-й группы ( $\chi^2 = 5.67$ ,  $p < 0.05$ ). Синдром тазовых болей встречался у 10.4 % (12/115) и 22.0 % (27/123) соответственно ( $\chi^2 = 5.89$ ,  $p < 0.05$ ). Эндометриоз I–II стадии был выявлен у 13.0 % (15/115) в груп-

пе с нормальным мелатонином и 21.1 % (26/123) в группе с низким мелатонином, однако эти различия не достигли статистической значимости ( $\chi^2=2.89$ ,  $p>0.05$ ). Частота хронического сальпингоофорита была сопоставимой: 20.0 % (23/115) против 24.4 % (30/123),  $\chi^2=0.68$ ,  $p>0.05$ . Распространенность миомы матки, патологии шейки матки и бактериального вагиноза также не различалась между группами ( $p>0.05$ ). Высокая частота хронического эндометрита в группе с низким мелатонином может быть объяснена снижением его противовоспалительно-го и антиоксидантного потенциала, что создает условия для персистенции инфекции и нарушения рецептивности эндометрия [15, 16].

Анализ характеристики менструального цикла показал, что дисменорея (болезненные менструации) значимо чаще встречалась в группе женщин с низким уровнем мелатонина: 31.3 % (36/115) против 45.5 % (56/123),  $\chi^2=5.12$ ,  $p<0.05$ . Диспареуния отмечалась у 14.8 % (17/115) и 21.1 % (26/123) соответственно, но различия не были статистически значимы ( $\chi^2=1.67$ ,  $p>0.05$ ). Продолжительность менструального цикла и длительность менструации не различались между группами. Обильные менструации регистрировались у 25.2 % (29/115) в 1-й группе и 30.9 % (38/123) во 2-й группе ( $p>0.05$ ). Связь низкого уровня мелатонина с дисменореей может быть обусловлена его способностью модулировать синтез простагландинов и снижать восприятие боли [17, 18].

При анализе перенесенной сопутствующей соматической патологии выявлены достоверные различия в частоте заболеваний нервной системы: в 1-й группе — 9.6 % (11/115), во 2-й группе — 19.5 % (24/123),  $\chi^2=4.52$ ,  $p<0.05$ . Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) диагностирован у 6.1 % (7/115) и 14.6 % (18/123) соответственно ( $\chi^2=4.76$ ,  $p<0.05$ ). Частота заболеваний желудочно-кишечного тракта (23.5 % vs 28.5 %), органов дыхания (15.7 % vs 18.7 %), ЛОР-патологии (12.2 % vs 14.6 %), варикозной болезни (10.4 % vs 13.8 %) и заболеваний почек (8.7 % vs 11.4 %) не имела статистически значимых межгрупповых различий ( $p>0.05$ ). Выявленная ассоциация низкого

уровня мелатонина с патологией щитовидной железы и нервной системы подтверждается данными о его иммуномодулирующей роли и нейропротекторных свойствах [19, 20].

Нами не выявлено статистически значимых различий между группами по возрасту менархе ( $12.8\pm 1.3$  года vs  $13.0\pm 1.5$  года), возрасту начала половой жизни, количеству предшествующих беременностей и выкидышей. Первичное бесплодие было диагностировано у 84.3 % (97/115) в 1-й группе и 81.3 % (100/123) во 2-й группе ( $\chi^2=0.38$ ,  $p>0.05$ ). В анамнезе одна беременность была у 13.9 % (16/115) и 16.3 % (20/123) женщин соответственно. Все пациентки соответствовали критерию включения о длительности бесплодия более 2 лет.

Таким образом проведенное исследование демонстрирует, что у женщин с идиопатическим бесплодием и неудачной попыткой ЭКО низкий уровень мелатонина ассоциирован с комплексом неблагоприятных клинико-анамнестических характеристик. К ним относятся: более высокая частота избыточной массы тела и абдоминального ожирения (51.2 % vs 36.5 %), хронического эндометрита (29.3 % vs 16.5 %), синдрома тазовых болей (22.0 % vs 10.4 %), дисменореи (45.5 % vs 31.3 %), а также сопутствующей патологии в виде заболеваний нервной системы (19.5 % vs 9.6 %) и аутоиммунного тиреоидита (14.6 % vs 6.1 %).

Полученные результаты подчеркивают важность определения уровня мелатонина в алгоритме обследования пациенток с неудачными попытками ЭКО на фоне идиопатического бесплодия. Коррекция уровня мелатонина может рассматриваться как перспективное направление в комплексной подготовке к программам вспомогательных репродуктивных технологий, направленное на улучшение состояния эндометрия, снижение болевого синдрома и оптимизацию метаболических процессов. Для подтверждения полученных данных целесообразно проведение проспективных рандомизированных исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Carson S.A., Kallen A.N. Diagnosis and Management of Infertility: A Review // JAMA. 2021. Vol. 326, № 1. P. 65–76. DOI: 10.1001/jama.2021.4788
2. Thoma M.E., McLain A.C., Louis J.F. et al. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach // Fertil Steril. 2013. Vol. 99, № 5. P. 1324–1331.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.037
3. Busnelli A., Reschini M., Cardellicchio L. et al. How common is real unexplained infertility? A systematic review and meta-analysis // Hum Reprod Update. 2022. Vol. 28, № 6. P. 841–855. DOI: 10.1093/humupd/dmac026
4. Радзинский В.Е., Оразмурадова А.А. Идиопатическое бесплодие: современные представления о диагностике и лечении // Акушерство и гинекология. 2019. № 5. С. 23–28. DOI: 10.18565/aig.2019.5.23-28
5. Reiter R.J., Tan D.X., Rosales-Corral S. et al. Melatonin Mitigates Mitochondrial Meltdown: Interactions with SIRT3 // Int J Mol Sci. 2018. Vol. 19, № 8. P. 2439. DOI: 10.3390/ijms19082439
6. Acuña-Castroviejo D., Escames G., Venegas C. et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions // Cell Mol Life Sci. 2014. Vol. 71, № 16. P. 2997–3025. DOI: 10.1007/s00018-014-1579-2

7. 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. Vol. 44, № 3. P. 280–287. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2007.00524.x
8. Кветной И.М., Колесникова Л.С., Ярилин А.А. Мелатонин: роль в регуляции иммунной системы и перспективы клинического применения // *Иммунология.* 2020. Т. 41, № 2. С. 181–192. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-181-192
9. Niles L.P., Wang J., Shen L. et al. Melatonin receptor mRNA expression in human granulosa cells // *Mol Cell Endocrinol.* 1999. Vol. 156, № 1–2. P. 107–110. DOI: 10.1016/s0303-7207(99)00135-5
10. Woo M.M., Tai C.J., Kang S.K. et al. Direct action of melatonin in human granulosa-luteal cells // *J Clin Endocrinol Metab.* 2001. Vol. 86, № 10. P. 4789–4797. DOI: 10.1210/jcem.86.10.7912
11. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B. J. et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review // *Reprod Biol Endocrinol.* 2012. Vol. 10. P. 49. DOI: 10.1186/1477-7827-10-49
12. Jana S.K., Babu N., Chattopadhyay R. et al. Upper control limit for reactive oxygen species in follicular fluid beyond which viable embryo formation is not favorable // *Reprod Toxicol.* 2010. Vol. 29, № 4. P. 447–451. DOI: 10.1016/j.reprotox.2010.04.002
13. Cipolla-Neto J., Amaral F. G., Afeche S. C. et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review // *J Pineal Res.* 2014. Vol. 56, № 4. P. 371–381. DOI: 10.1111/jpi.12137
14. Tan D.X., Manchester L.C., Fuentes-Broto L. et al. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: relation to human obesity // *Obes Rev.* 2011. Vol. 12, № 3. P. 167–188. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00756.x
15. Liu Y., Chen X., Huang J. et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis in women with and without reproductive failure: A systematic review and meta-analysis // *J Reprod Immunol.* 2021. Vol. 148. P. 103432. DOI: 10.1016/j.jri.2021.103432
16. Саприн Т.В., Назаренко Т.А., Коган Е.А. Хронический эндометрит и репродуктивные 失败: современные подходы к диагностике и лечению // *Проблемы репродукции.* 2018. Т. 24, № 4. С. 76–83. DOI: 10.17116/repro20182404176
17. Sharkey J.T., Puttaramu R., Word R.A. et al. Melatonin synergizes with oxytocin to enhance contractility of human myometrial smooth muscle cells // *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. Vol. 94, № 2. P. 421–427. DOI: 10.1210/jc.2008-1723
18. Oladosu F.A., Tu F.F., Hellman K.M. Nonsteroidal anti-inflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment // *Am J Obstet Gynecol.* 2018. Vol. 218, № 4. P. 390–400. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.08.108
19. Maestroni G.J. The immunoneuroendocrine role of melatonin // *J Pineal Res.* 1993. Vol. 14, № 1. P. 1–10. DOI: 10.1111/j.1600-079x.1993.tb00478.x
20. Анисимов В.Н. Мелатонин и его роль в старении и канцерогенезе // *Успехи геронтологии.* 2017. Т. 30, № 2. С. 232–240.
21. Bódis J., Koppán M., Kornya L. et al. The effect of melatonin administration on pituitary and ovarian function in women // *J Reprod Med.* 2002. Vol. 47, № 6. P. 467–471.
22. Fernando S., Wallace E.M., Vollenhoven B. et al. Melatonin in assisted reproductive technology: A pilot double-blind randomized placebo-controlled clinical trial // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022. Vol. 13. P. 963715. DOI: 10.3389/fendo.2022.963715
23. He C., Wang J., Zhang Z. et al. Mitochondria synthesize melatonin to ameliorate its function and improve mice oocyte's quality under in vitro conditions // *Int J Mol Sci.* 2016. Vol. 17, № 6. P. 939. DOI: 10.3390/ijms17060939
24. Леонов Б.В., Ильинских Е.Н. Коррекция нарушений метаболизма мелатонина в комплексной терапии бесплодия у женщин с метаболическим синдромом // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2019. Т. 14, № 3. С. 512–515. DOI: 10.14300/mmnc.2019.14093
25. Kleszczyński K., Tukaj S., Kruse N. et al. Melatonin prevents ultraviolet radiation-induced alterations in plasma membrane potential and intracellular pH in human keratinocytes // *J Pineal Res.* 2013. Vol. 54, № 1. P. 89–99. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.01030.x
26. Lan K.C., Lin Y.C., Chang Y.C. et al. Limited relationships between reactive oxygen species levels in culture media and zygote and embryo development // *J Assist Reprod Genet.* 2019. Vol. 36, № 2. P. 325–334. DOI: 10.1007/s10815-018-1345-8
27. Li Y., Fang L., Yu Y. et al. Higher melatonin in the follicle fluid and MT2 expression in the granulosa cells contribute to the poor IVF outcomes in patients with severe endometriosis // *Free Radic Biol Med.* 2020. Vol. 158. P. 75–85. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.06.036
28. Manchester L.C., Coto-Montes A., Boga J.A. et al. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable // *J Pineal Res.* 2015. Vol. 59, № 4. P. 403–419. DOI: 10.1111/jpi.12267
29. Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V., Maestroni G.J. et al. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? // *FEBS J.* 2006. Vol. 273, № 13. P. 2813–2838. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x
30. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X. et al. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers // *J Pineal Res.* 2016. Vol. 61, № 3. P. 253–278. DOI: 10.1111/jpi.12360
31. Rocha C.S., Rato L., Martins A.D. et al. Melatonin and male reproductive health: relevance of darkness and antioxidant properties // *Curr Mol Med.* 2015. Vol. 15, № 4. P. 299–311. DOI: 10.2174/1566524015666150505155530
32. Фадеев В.В., Лесникова С.В. Мелатонин в регуляции функции щитовидной железы при аутоиммунной патологии // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2018. Т. 14, № 1. С. 45–52. DOI: 10.14341/ket9731
33. Seko L.M., Moroni R.M., Leitao V.M. et al. Melatonin supplementation during in vitro fertilization and embryo development: a systematic review and meta-analysis of animal studies // *JBRA Assist Reprod.* 2021. Vol. 25, № 3. P. 470–480. DOI: 10.5935/1518-0557.20210016
34. Shang W., Wang Y., Liang Y. et al. The effect of melatonin on the quality of vitrified-thawed human oocytes // *Exp Ther Med.* 2021. Vol. 22, № 4. P. 1116. DOI: 10.3892/etm.2021.10550
35. Taketani T., Tamura H., Takasaki A. et al. Protective role of melatonin in progesterone production by human luteal cells // *J Pineal Res.* 2011. Vol. 51, № 2. P. 207–213. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00878.x

36. Tan D.X., Manchester L.C., Esteban-Zubero E. et al. Melatonin as a potent and inducible endogenous antioxidant: synthesis and metabolism // *Molecules*. 2015. Vol. 20, № 10. P. 18886–18906. DOI: 10.3390/molecules201018886
37. Tarocco A., Caroccia N., Morciano G. et al. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care // *Cell Death Dis*. 2019. Vol. 10, № 4. P. 317. DOI: 10.1038/s41419-019-1556-7
38. Tesarik J., Mendoza-Tesarik R. Effect of melatonin on embryo development in vitro: a review // *Physiol Res*. 2021. Vol. 70, № Suppl 1. P. S21–S34. DOI: 10.33549/physiolres.934756
39. Voiculescu S.E., Zygouropoulos N., Zhiu C.D. et al. Role of melatonin in embryo fetal development // *J Med Life*. 2014. Vol. 7, № 4. P. 488–492.
40. Wang L., Wang C., Wang J. et al. Melatonin regulates the development and function of bovine theca cells by activating MT1/MT2 receptors // *Reprod Domest Anim*. 2017. Vol. 52, № 6. P. 1126–1135. DOI: 10.1111/rda.13045
41. Yang M., Guan S., Tao J. et al. Melatonin promotes the development of immature oocytes from the COH protocol into mature oocytes by protecting against oxidative stress and apoptosis // *Oxid Med Cell Longev*. 2022. Vol. 2022. P. 9306571. DOI: 10.1155/2022/9306571
42. Zhang L., Zhang Z., Wang J. et al. Melatonin regulates the activities of ovary and delays the fertility decline in female animals via MT1/AMPK pathway // *J Pineal Res*. 2019. Vol. 66, № 3. P. e12550. DOI: 10.1111/jpi.12550
43. Zeman M., Herichová I. Melatonin, and clock genes expression in the cardiovascular system // *Front Biosci (Schol Ed)*. 2013. Vol. 5, № 2. P. 743–753. DOI: 10.2741/s405

---

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

Давидян Лиана Юрьевна (dliana2009@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»