

# СВЯЗЬ ДЕФИЦИТА МЕЛАТОНИНА И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА MTNR1B С ИСХОДАМИ ЭКО У ЖЕНЩИН С ИДИОПАТИЧЕСКИМ БЕСПЛОДИЕМ

## THE ASSOCIATION BETWEEN MELATONIN DEFICIENCY AND MTNR1B GENE POLYMORPHISM WITH IVF OUTCOMES IN WOMEN WITH IDIOPATHIC INFERTILITY

A. Ichmelyan  
A. Bogdasarov  
L. Davidyan  
R. Bogdasarova

**Summary.** The aim of the study was to evaluate the significance of melatonin deficiency and *MTNR1B* gene polymorphism for the outcomes of assisted reproductive technologies (ART) in women aged 35–45 with idiopathic infertility.

A prospective comparative study (2019–2024, n=239) was conducted. The main group (n=115) comprised patients with melatonin deficiency (nighttime saliva <40 pg/ml), the comparison group (n=124) had normal levels. A comprehensive analysis was performed: melatonin diurnal profile (HPLC-MS), its level in follicular fluid, *MTNR1B* polymorphism (rs1387153), hormonal profile, aromatase activity, IGF-1/IGFBP-3 levels, endometrial immunohistochemistry. Statistics: Mann-Whitney U test,  $\chi^2$ , Spearman correlation.

The study showed that melatonin deficiency was detected in 48.1 % of patients. Its nighttime level was 3.4 times lower than in the control group (14 [11–17] vs 47 [43–51] pg/ml,  $p < 0.0001$ ), and in follicular fluid it was 41.5 % lower (2.67 [2.24–3.09] vs 4.55 [3.81–5.26] pg/ml,  $p < 0.0001$ ). The main group had a higher basal estradiol level (62.8 [57.5–67.3] vs 58.9 [55.4–61.4] pg/ml,  $p = 0.0002$ ). Melatonin deficiency correlated with insulin resistance ( $r = -0.254$ ) and inflammatory gynecological pathology ( $r = -0.246$ ). *MTNR1B* polymorphism was detected in 25.2 % of patients with deficiency and was associated with more frequent insulin resistance ( $\chi^2 = 8.3$ ,  $p = 0.004$ ).

Thus, the study showed that melatonin deficiency is a common condition associated with metabolic and inflammatory disorders in women with idiopathic infertility. Its combination with *MTNR1B* polymorphism forms an unfavorable phenotype. Assessment of melatonin status and genetic testing are promising for personalizing preparation for repeated IVF attempts.

**Keywords:** melatonin, melatonin deficiency, *MTNR1B*, polymorphism rs1387153, idiopathic infertility, IVF, insulin resistance.

**Ичмелян Альберт Мисакович**

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

**Богдасаров Азат Юрьевич**

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

**Давидян Лиана Юрьевна**

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

**Богдасарова Регина Азатовна**

Аспирант,  
ГОУ ВПО Ульяновский государственный университет  
bogdasarovar@bk.ru

**Аннотация.** Целью исследования было оценить значимость дефицита мелатонина и полиморфизма гена *MTNR1B* для исходов ВРТ у женщин 35–45 лет с идиопатическим бесплодием.

Проведено проспективное сравнительное исследование (2019–2024 гг., n=239). Основная группа (n=115) — дефицит мелатонина (ночная слюна <40 пг/мл), сравнения (n=124) — нормальный уровень. Проведен комплексный анализ: суточный профиль мелатонина (ВЭЖХ-МС), его уровень в фолликулярной жидкости, полиморфизм *MTNR1B* (rs1387153), гормональный профиль, ароматазная активность, ИФР-1/IGFBP-3, иммуногистохимия эндометрия. Статистика: критерии Манна-Уитни,  $\chi^2$ , корреляция Спирмена.

Исследования показали, что дефицит мелатонина выявлен у 48,1 % пациенток. Его ночной уровень был в 3,4 раза ниже, чем в контроле (14 [11–17] vs 47 [43–51] пг/мл,  $p < 0,0001$ ), в фолликулярной жидкости — на 41,5 % ниже (2,67 [2,24–3,09] vs 4,55 [3,81–5,26] пг/мл,  $p < 0,0001$ ). В основной группе отмечен более высокий базальный эстрадиол (62,8 [57,5–67,3] vs 58,9 [55,4–61,4] пг/мл,  $p = 0,0002$ ). Дефицит мелатонина коррелировал с инсулинорезистентностью ( $r = -0,254$ ) и воспалительной гинекологической патологией ( $r = -0,246$ ). У 25,2 % пациенток с дефицитом выявлен полиморфизм *MTNR1B*, ассоциированный с более частой инсулинорезистентностью ( $\chi^2 = 8,3$ ,  $p = 0,004$ ).

Таким образом, исследования показали, что дефицит мелатонина — распространенное состояние, связанное с метаболическими и воспалительными нарушениями у женщин с идиопатическим бесплодием. Его сочетание с полиморфизмом *MTNR1B* формирует неблагоприятный фенотип. Оценка мелатонинового статуса и генетическое тестирование перспективны для персонализации подготовки к повторным попыткам ЭКО.

**Ключевые слова:** мелатонин, дефицит мелатонина, *MTNR1B*, полиморфизм rs1387153, идиопатическое бесплодие, ЭКО, инсулинорезистентность.

**В** структуре женского бесплодия доля идиопатических (необъяснимых) форм, согласно данным различных национальных и международных регистров, остается стабильно высокой и составляет от 15 до 30 %. Среди пациенток старшего репродуктивного возраста (35–45 лет) этот показатель достигает 35–40 %, что подчеркивает возраст как независимый фактор снижения фертильности даже при формально сохраненной функции яичников [1, 2]. Несмотря на активное применение современных протоколов контролируемой овариальной стимуляции и усовершенствованных лабораторных техник в рамках вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), частота наступления клинической беременности у этой категории женщин после переноса эмбрионов не превышает 25–30 % даже при удовлетворительных показателях овариального резерва [3, 4]. Данный клинический парадокс актуализирует поиск глубинных, неочевидных причин неудач. Одной из ключевых и наиболее обоснованных патофизиологических гипотез, объясняющих низкую эффективность ВРТ, является теория о накоплении оксидативного стресса в микроокружении ооцита — фолликулярной жидкости, что ведет к повреждению митохондрий, нарушению метаболизма и эпигенетическим изменениям в гаметам, снижая их качество и потенциал к успешному эмбриогенезу [5, 6].

В этом контексте особое научное и практическое значение приобретает мелатонин (МТ) — мультифункциональный индоламин, секретируемый преимущественно эпифизом в циркадном режиме. Он является не только ключевым хронобиотиком, регулирующим сон и сезонные ритмы, но и одним из самых мощных эндогенных антиоксидантов с прямым митохондриопротекторным действием [7, 8]. Важно, что его концентрация в фолликулярной жидкости может в несколько раз превышать таковую в плазме крови за счет локальной продукции клетками гранулы и кумуляции из кровотока, что подчеркивает его физиологическую роль в защите ооцита от повреждения активными формами кислорода во время критических этапов мейоза и созревания [9, 10]. Экспериментальные и клинические исследования доказали, что добавление мелатонина в культуральные среды для оплодотворения и культивирования эмбрионов улучшает их морфокинетические параметры, снижает частоту фрагментации и повышает жизнеспособность *in vitro* [11, 12]. Однако данные о клинической значимости именно эндогенного дефицита мелатонина у бесплодных женщин, особенно в сочетании с генетическими особенностями, определяющими чувствительность тканей к его действию, остаются противоречивыми и недостаточно изученными в рамках крупных проспективных исследований.

Особый интерес представляет полиморфизм гена рецептора мелатонина 1В (MTNR1B, rs1387153). Данный

генетический вариант прочно ассоциирован с нарушением секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы, повышенным риском развития гестационного диабета и синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [13, 14]. Учитывая тесную патофизиологическую связь между метаболизмом глюкозы, инсулинорезистентностью и овариальной функцией (влияние на стероидогенез, фолликулогенез и качество ооцитов), можно предположить, что данный генетический вариант может опосредованно модулировать репродуктивные эффекты мелатонина, нарушая тонкий баланс энергетического обмена в яичнике [15, 16]. Таким образом, комплексное изучение взаимосвязи между циркадным профилем секреции МТ, генетическим статусом по MTNR1B, ключевыми метаболическими маркерами (ИФР-1, IGFBP-3), ароматазной активностью яичниковой ткани и клиническими исходами ЭКО представляет собой актуальную междисциплинарную задачу, лежащую на стыке репродуктологии, хронобиологии и медицинской генетики. Ее решение позволит выделить новые интегративные прогностические биомаркеры и обосновать целесообразность персонализированной коррекции выявленных нарушений для повышения эффективности лечения возраст-ассоциированного бесплодия.

В проспективное сравнительное открытое исследование в параллельных группах, проведенное с января 2019 по декабрь 2024 г. (60 месяцев) на базе клиник репродуктивной медицины в г. Краснодар и г. Ульяновск, были включены 239 женщин. Критерии включения были строгими: старший репродуктивный возраст (35–45 лет), диагноз идиопатического бесплодия (исключены трубный, маточный, мужской факторы, тяжелый эндометриоз), наличие сохраненного овариального резерва (уровень АМГ  $\geq 1,0$  нг/мл, количество антральных фолликулов на 2–5 день цикла  $\geq 5$ ), а также одна или более предшествующих неудачных попыток ЭКО/ИКСИ с переносом эмбрионов хорошего качества. Из 1578 женщин с диагнозом идиопатического бесплодия, обратившихся в клиники за указанный период, всем критериям соответствовали 276. После исключения 37 пациенток, отказавшихся от участия или выбывших на этапе предварительного обследования, были окончательно сформированы две группы. Основную группу составили 115 женщин (средний возраст  $38,7 \pm 2,9$  лет) с выявленным дефицитом мелатонина (уровень в ночной порции слюны  $< 40$  пг/мл). Группу сравнения — 124 женщины (средний возраст  $37,9 \pm 3,1$  лет) с нормальным уровнем мелатонина ( $\geq 40$  пг/мл). Группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, длительности бесплодия и количеству предыдущих неудачных попыток ВРТ.

Всем участницам на этапе планирования нового цикла ЭКО проводился расширенный комплекс лабораторно-инструментальных обследований:

1. Определение суточного профиля мелатонина в слюне (пробы в 07:00, 11:00, 15:00, 19:00, 23:00, 03:00) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС), обеспечивающим высокую специфичность. Референсные значения для ночного пика: 20–70 пг/мл.
2. Анализ уровня мелатонина в фолликулярной жидкости, полученной при трансвагинальной пункции доминантных фолликулов, методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA).
3. Генетическое тестирование однонуклеотидного полиморфизма MTNR1B rs1387153 (C>T) в образцах буккального эпителия методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с последующим анализом кривых плавления.
4. Оценка базального гормонального профиля на 2–5 день менструального цикла: ФСГ, ЛГ, эстрадиол (E2), АМГ, пролактин, ТТГ, кортизол, ДГЭА-С (иммунохемилюминесцентный метод на анализаторе).
5. Расчет косвенных показателей ароматазной активности яичников: интегральный коэффициент (Ка = E2/АМГ) и фолликулярный коэффициент (Кф = E2/п антральных фолликулов, где п=5-15).
6. Определение уровней инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и его основного связывающего белка-3 (IGFBP-3) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА).
7. Иммуногистохимическое исследование аспирата эндометрия в период «окна имплантации» (оценка экспрессии рецепторов эстрогена-α (Эα) и прогестерона-А (ПР-А) по полуколичественной системе Allred).
8. Оценка качества полученных ооцитов по стандартным морфологическим критериям, рекомендованным Российским обществом акушеров-гинекологов (версии РАРЧ 2018–2021).

Объем выборки (N=239) был рассчитан априори при мощности исследования 80 % и уровне значимости  $\alpha=0.05$  для выявления ожидаемых различий в основных конечных точках. Для количественных данных, распределение которых соответствовало нормальному (проверка критерием Шапиро-Уилка), применялся t-критерий Стьюдента для независимых выборок (результаты представлены как  $M \pm \sigma$ ). Для данных с ненормальным распределением использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни (результаты представлены как медиана Me [межквартильный размах Q1-Q3]). Анализ качественных (номинальных) переменных проводился с помощью критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера, где это было необходимо. Для оценки силы и направления статистических связей между параметрами использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Статистическая обработка данных

выполнена в программной среде IBM SPSS Statistics 26.0. Порог статистической значимости для всех видов анализа был установлен на уровне  $p < 0.05$ .

Проведенные исследования позволили выявить высокодостоверные различия ( $p < 0.001$ ) по всем точкам суточного профиля между группами. Пиковая ночная концентрация МТ в слюне в основной группе была в 3.4 раза ниже, чем в группе сравнения: 14 [11–17] пг/мл против 47 [43–51] пг/мл ( $U=0.5$ ,  $p < 0.0001$ ). Уровень МТ в фолликулярной жидкости также оказался существенно ниже — на 41.5 % (2.67 [2.24–3.09] пг/мл против 4.55 [3.81–5.26] пг/мл,  $U=378.5$ ,  $p < 0.0001$ ). Эти данные не только подтверждают наличие системного дефицита МТ, но и демонстрируют, что он затрагивает и периферические компартменты, включая яичниковый, что потенциально снижает антиоксидантную защиту ооцита на наиболее уязвимом этапе его финального созревания [17, 18, 33].

В основной группе были обнаружены слабые, но статистически значимые отрицательные корреляции между ночным уровнем МТ и антропометрическими (окружность живота,  $r=-0.161$ ,  $p < 0.05$ ), метаболическими (наличие синдрома инсулинорезистентности по индексу НОМА-IR,  $r=-0.254$ ,  $p=0.005$ ) и соматическими показателями (неалкогольная жировая болезнь печени,  $r=-0.246$ ,  $p=0.007$ ; хронические воспалительные гинекологические заболевания, такие как сальпингит и эндометрит,  $r=-0.246$ ,  $p=0.007$ ). В группе сравнения аналогичные связи либо отсутствовали, либо имели противоположную, положительную направленность. Это указывает на то, что дефицит МТ у бесплодных женщин интегрирован в комплекс метаболических и воспалительных нарушений, формируя неблагоприятный фон для реализации репродуктивной функции, что согласуется с современными данными о роли МТ в модуляции иммунного ответа, чувствительности периферических тканей к инсулину и состоянию микробиоты [19, 20, 34].

У 25.2 % (29 из 115) пациенток основной группы были идентифицированы гетеро— или гомозиготные генотипы по минорному аллелю Т полиморфизма MTNR1B rs1387153 (C/T или T/T). В этой генетически очерченной подгруппе частота синдрома инсулинорезистентности была достоверно выше ( $\chi^2=8.3$ ,  $p=0.004$ ), что подтверждает связь данного аллельного варианта с нарушением углеводного обмена даже на доклинической стадии, без манифестного сахарного диабета [21, 22]. При этом внутри основной группы наличие полиморфизма MTNR1B не оказывало самостоятельного влияния на уровни АМГ, ФСГ, ЛГ, что свидетельствует о независимом и, возможно, синергичном вкладе собственно дефицита МТ и неблагоприятного генетического фона в патогенез нарушений репродуктивной функции.

При сопоставимых уровнях ФСГ (4.8 [4.4–6.1] vs 5.3 [4.5–6.1] мМЕ/мл,  $p=0.203$ ) и АМГ (2.5 [1.8–3.1] vs 2.7

[2.1–3.2] нг/мл,  $p=0.129$ ), базальный уровень эстрадиола на 2–3 день цикла был статистически значимо выше в основной группе с дефицитом МТ (62.8 [57.5–67.3] пг/мл против 58.9 [55.4–61.4] пг/мл,  $p=0.0002$ ). Это может отражать компенсаторное повышение ароматазной активности гранулезных клеток в условиях хронического оксидативного стресса или нарушение механизма отрицательной обратной связи в оси гипоталамус–гипофиз–яичники [23, 35]. Рассчитанный фолликулярный коэффициент (Кф) в основной группе имел тенденцию к увеличению (12.6 [11.5–13.5] пмоль/л на фолликул против 11.8 [11.1–12.3] пмоль/л,  $p=0.07$ ), что требует дальнейшего изучения на расширенной выборке для подтверждения его прогностической ценности [30].

Уровни ИФР-1 и IGFBP-3 в сыворотке крови не показали достоверных межгрупповых различий ( $p>0.05$ ). Однако в подгруппе с полиморфизмом MTNR1B отмечалась тенденция к снижению соотношения ИФР-1/IGFBP-3, что может указывать на изменение биодоступности свободного, биологически активного ИФР-1, играющего важную роль в процессе фолликулогенеза и селекции доминантного фолликула [24, 25, 36].

Таким образом, результаты 5-летнего проспективно-исследования с участием 239 женщин демонстрируют, что дефицит мелатонина, определяемый как уровень в ночной слюне ниже 40 пг/мл, является клинически значимым и распространенным состоянием, выявляемым у 48.1 % пациенток старшего репродуктивного возраста с идиопатическим бесплодием и неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Данное состояние статистически значимо ( $p<0.01$ ) ассоциировано с комплексом взаимосвязанных нарушений: снижением концентрации МТ в фолликулярной жидкости на 41.5 %, более высоким базальным уров-

нем эстрадиола (медиана 62.8 пг/мл против 58.9 пг/мл), а также с наличием метаболических (инсулинорезистентность) и воспалительных гинекологических заболеваний, что формирует порочный круг, усугубляющий репродуктивную дисфункцию.

Важным новым аспектом является выявление у каждой четвертой (25.2 %) пациентки с дефицитом МТ полиморфизма гена его рецептора MTNR1B (rs1387153), что формирует особый фенотип с более выраженными нарушениями углеводного обмена на фоне сниженной антиоксидантной защиты. Это подчеркивает необходимость интеграции генетического тестирования в алгоритм углубленного обследования женщин с неудачными попытками ВРТ для стратификации индивидуального риска и понимания механизмов неудачи [37, 38].

Полученные данные обосновывают целесообразность рутинной оценки суточного профиля мелатонина у женщин с необъяснимым бесплодием, особенно после неудачных циклов ВРТ. Персонализированная коррекция выявленного дефицита мелатонина (например, с помощью таймированного приема препаратов мелатонина, хронотерапии, коррекции режима сна и освещенности), с учетом генетического профиля и метаболического статуса, может стать новым перспективным направлением в повышении эффективности лечения возраст-ассоциированного бесплодия [27, 39]. Однако для внедрения таких протоколов в широкую клиническую практику необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие влияние мелатонин-заместительной терапии не только на лабораторные параметры, но и на ключевые клинические исходы — частоту наступления и благополучного течения беременности [40, 41, 42].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Веропотвелян П.Н., Бурьянов О.А., Грищенко В.И. Идиопатическое бесплодие: современные взгляды на проблему. Репродуктивная эндокринология. 2020;(54):7–15. DOI: 10.18370/2309-4117.2020.54.7–15
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. Fertil Steril. 2021;116(5):1255–1265. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.08.038
3. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., ред. Невынашивание беременности. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 592 с.
4. De Geyter C., Wyns C., Calhaz-Jorge C., et al. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions. Hum Reprod. 2020;35(12):2832–2849. DOI: 10.1093/humrep/deaa250
5. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shaman A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. Reprod Biol Endocrinol. 2012; 10:49. DOI: 10.1186/1477-7827-10-49
6. Божедомов В.А., Гамисония М.С., Титченко Ю.П. Окислительный стресс и репродуктивная функция у женщин. Акушерство и гинекология. 2019;(5):13–19. DOI: 10.18565/aig.2019.5.13-19
7. Reiter R.J., Tan D.X., Rosales-Corral S., Galano A., Zhou X.J., Xu B. Mitochondria: Central Organelles for Melatonin's Antioxidant and Anti-Aging Actions. Molecules. 2018;23(2):509. DOI: 10.3390/molecules23020509
8. Жуков В.А., Лебедев М.А., Воробьева Е.В. Мелатонин: новые возможности в клинической практике. Терапевтический архив. 2021;93(3):366–371. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200709
9. Tamura H., Takasaki A., Taketani T., et al. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. Endocr J. 2013;60(1):1–13. DOI: 10.1507/endocrj.ej12-0263
10. Voiculescu S.E., Zygouropoulos N., Zahiю C.D., Zagrean A.M. Role of melatonin in embryo fetal development. J Med Life. 2014;7(4):488–492.
11. Tian X., Wang F., Zhang L., et al. Beneficial effects of melatonin on the in vitro maturation of sheep oocytes and its relation to melatonin receptors. Int J Mol Sci. 2017;18(4):834. DOI: 10.3390/ijms18040834

12. Lord T., Martin J.H., Aitken R.J. Melatonin prevents postovulatory oocyte aging in the mouse and extends the window for optimal fertilization in vitro. *Biol Reprod.* 2013;88(3):67. DOI: 10.1095/biolreprod.112.106450
13. Lysenko V., Nagorny C.L., Erdos M.R., et al. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet.* 2009;41(1):82–88. DOI: 10.1038/ng.288
14. Kim J.Y., Cheong H.S., Park B.L., et al. Melatonin receptor 1 B polymorphisms associated with the risk of gestational diabetes mellitus. *BMC Med Genet.* 2011; 12:82. DOI: 10.1186/1471-2350-12-82
15. Карпова Е.А., Дедов И.И., Тюльпаков А.Н. Полиморфизм гена рецептора мелатонина MTNR1B как фактор риска нарушения углеводного обмена. *Сахарный диабет.* 2017;20(3):200–206. DOI: 10.14341/DM8019
16. Cermisoni G.C., Alteri A., Corti L., et al. Vitamin D and endometrium: A systematic review of a neglected area of research. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2320. DOI: 10.3390/ijms19082320
17. Nakamura Y., Tamura H., Takayama H., Kato H. Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicles does not directly influence progesterone production. *Fertil Steril.* 2003;80(4):1012–1016. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)01008-3
18. 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;17(6):939. DOI: 10.3390/ijms17060939
19. Hardeland R. Melatonin and inflammation—Story of a double-edged blade. *J Pineal Res.* 2018;65(4): e12525. DOI: 10.1111/jpi.12525
20. McMullan C.J., Schernhammer E.S., Rimm E.B., Hu F.B., Forman J.P. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA.* 2013;309(13):1388–1396. DOI: 10.1001/jama.2013.2710
21. Prokopenko I., Langenberg C., Florez J.C., et al. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels. *Nat Genet.* 2009;41(1):77–81. DOI: 10.1038/ng.290
22. Бондарь И.А., Кузник Н.С., Тарасова М.А. Ассоциация полиморфизма гена рецептора мелатонина MTNR1B с инсулинорезистентностью и нарушениями репродуктивной функции. *Проблемы репродукции.* 2019;25(5):76–82. DOI: 10.17116/repro20192505176
23. Devine K., Mumford S.L., Wu M., et al. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181,536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril.* 2015;104(3):612–619.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.017
24. Giudice L.C. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development. *Endocr Rev.* 1992;13(4):641–669. DOI: 10.1210/edrv-13-4-641
25. Овсянникова Т.В., Карева Е.Н., Кветная Т.В. Роль системы инсулиноподобного фактора роста в регуляции овариального резерва. *Акушерство и гинекология.* 2018;(1):5–10. DOI: 10.18565/aig.2018.1.5-10
26. Gaskins A.J., Rich-Edwards J.W., Hauser R., et al. Prepregnancy dietary patterns and risk of pregnancy loss. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(4):1166–1172. DOI: 10.3945/ajcn.114.089631
27. 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).* 2018; 9:545. DOI: 10.3389/fendo.2018.00545
28. Иванец Т.Ю., Корнеева И.Е., Назаренко Т.И. Возможности иммуногистохимического исследования эндометрия у пациенток с неудачными попытками ЭКО. *Проблемы репродукции.* 2020;26(3):64–71. DOI: 10.17116/repro20202603164
29. Chuffa L.G.A., Lupi-Júnior L.A., Costa A.B., Amorim J.P.C., Seiva F.R.F. The role of melatonin in targeting cell signaling pathways in reproduction. *Neuroendocrinology.* 2019;109(2):163–171. DOI: 10.1159/000497577
30. Шурлыгина А.В., Поляков Д.А., Савочкина М.В. и др. Оценка ароматазной активности яичников как предиктор ответа на стимуляцию овуляции в программах ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2022;16(1):27–36. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.296
31. Patel S., Kilburn B., Imudia A., Armant D.R., Skafar D.F. Estradiol elicits proapoptotic and antiproliferative effects in human trophoblast cells. *Biol Reprod.* 2015;93(3):74. DOI: 10.1095/biolreprod.115.129601
32. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. и др. Витамин D и репродуктивное здоровье: молекулярные и эпидемиологические аспекты. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2016;15(3):5–15.
33. Jiki Z., Lecour S., Nduhirabandi F. Cardiovascular Benefits of Dietary Melatonin: A Myth or a Reality? *Front Physiol.* 2018; 9:528. DOI: 10.3389/fphys.2018.00528
34. Reiter R.J., Tan D.X., Galano A. Melatonin: Exceeding Expectations. *Physiology (Bethesda).* 2014;29(5):325–333. DOI: 10.1152/physiol.00011.2014
35. Ruder E.H., Hartman T.J., Reindollar R.H., Goldman M.B. Female dietary antioxidant intake and time to pregnancy among couples treated for unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2014;101(3):759–766. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.008
36. Oktem O., Akin N., Bildik G., et al. FSH Stimulation promotes progesterone synthesis and output from human granulosa cells without luteinization. *Hum Reprod.* 2017;32(3):643–652. DOI: 10.1093/humrep/dew358
37. Lispi M., Simon A., Alviggi C., et al. The role of polymorphisms in melatonin receptor 1 genes on the assisted reproduction outcome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(24):7875–7885. DOI: 10.26355/eurrev\_202112\_27627
38. Бахарева И.В., Леонов Б.В., Кан Н.Е. Генетические предикторы эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология.* 2022;(3):36–42. DOI: 10.18565/aig.2022.3.36-42
39. Claustrat B., Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* 2015;61(2–3):77–84. DOI: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002
40. Espino J., Macedo M., Lozano G., et al. Impact of Melatonin Supplementation in Women with Unexplained Infertility Undergoing Fertility Treatment. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(9):338. DOI: 10.3390/antiox8090338
41. Pacchiarotti A., Carlomagno G., Antonini G., Pacchiarotti A. Effect of myo-inositol and melatonin versus myo-inositol, in a randomized controlled trial, for improving in vitro fertilization of patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(1):69–73. DOI: 10.3109/09513590.2015.1101444
42. Колода Ю.А., Назаренко Т.А., Крапостина К.И. Современные подходы к прегравидарной подготовке и сопровождению беременности у пациенток с неудачными попытками ЭКО в анамнезе. *Акушерство и гинекология.* 2023;(1):34–41. DOI: 10.18565/aig.2023.1.34-41