

РІВЕНЬ МЕЛАТОНІНУ В КРОВІ ТА ФОЛІКУЛЯРНІЙ РІДИНІ В ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ У ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ

В.О. Юзько

КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя», Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Ключові слова:
допоміжні
репродуктивні
технології, мелатонін,
безпліддя.

Буковинський медичний
вісник. Т.25, № 2 (98).
С. 117-122.

DOI: 10.24061/2413-
0737.XXV.2.98.2021.19

E-mail: yuzkoviktoriiia@
gmail.com

Мета роботи – дослідити рівень мелатоніну в крові та фолікулярній рідині у жінок, яким лікують безпліддя методом допоміжних репродуктивних технологій, та оцінити ефективність застосування мелатоніну в них при підготовці до програм.

Матеріал і методи. Обстежено 89 жінок. До першої (контрольної) групи увійшли 13 здорових жінок-донорів ооцитів, які народили власних здорових дітей, до другої групи – 33 жінки з безпліддям, які за два тижні до та під час стимуляції овуляції приймали одночасно в один і той же час перед сном по 3 мг препарату «Віта-мелатонін» виробництва «Київський вітамінний завод», до третьої групи – 43 жінки з безпліддям, які під час стимуляції овуляції не приймали препарату мелатонін. Для визначення рівня мелатоніну використовувалися ІФА (ELISA) набори реактивів фірми IBL (Німеччина). Рівні мелатоніну визначали в плазмі крові та фолікулярній рідині, які були отримані під час пункції о 9:00 ранку.

Результати. Рівень мелатоніну в крові жінок-донорів ооцитів становив $130,85 \pm 16,91$ пг/мл. Даний показник у крові жінок, які застосовували препарат мелатоніну до та під час стимуляції овуляції, був вірогідно вищим порівняно з показником у крові жінок, які не приймали даного препарату (відповідно, $143,06 \pm 14,87$ пг/мл і $123,40 \pm 12,65$ пг/мл, $p < 0,05$), а в фолікулярній рідині спостерігалась зворотна залежність: рівень мелатоніну у жінок першої групи становив $97,15 \pm 8,69$ пг/мл, другої – $39,46 \pm 4,52$ пг/мл, що суттєво менше ($p < 0,05$), третьої – $62,34 \pm 3,94$ пг/мл, що майже вдвічі більше ($p < 0,05$) порівняно з жінками, які приймали мелатонін, але менше ($p < 0,05$) порівняно з першою групою.

Частота вагітності на трансфер у пацієнток першої групи становила $80,0 \pm 11,01\%$, у жінок другої групи вірогідно менше – $60,6 \pm 8,25\%$ ($p < 0,05$), але й вірогідно вище порівняно з жінками третьої групи – $45,0 \pm 7,62\%$ ($p < 0,05$). Аналогічна закономірність відзначена нами з настанням вагітності в цілому: у першій групі – $100,0\%$, у другій – $68,9 \pm 8,05\%$ ($p < 0,05$), у третій – $60,5 \pm 7,47\%$ ($p > 0,05$).

Висновки. Отриманий нами низький рівень мелатоніну у фолікулярній рідині в жінок, які проходили стимуляцію овуляції в програмах допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя, потребує подальшого наукового трактування. У той же час, кращі результати настання вагітності у жінок у програмах допоміжних репродуктивних технологій, які брали для підготовки мелатонін, обнадіюють.

УРОВЕНЬ МЕЛАТОНИНА В КРОВИ И ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ В ПРОГРАММЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

В.А. Юзько

Цель работы – исследовать уровень мелатонина в крови и фолликулярной жидкости у женщин, которым лечат бесплодие методом вспомогательных репродуктивных технологий, и оценить эффективность применения

Оригінальні дослідження

Ключевые слова:
вспомогательные
репродуктивные
технологии, мелатонин,
бесплодие.

Буковинский медицин-
ский вестник. Т.25, № 2
(98). С.117-122.

мелатонина у них при подготовке к программам.

Материал и методы. Обследовано 89 женщин. В первую (контрольную) группу вошли 13 здоровых женщин-доноров яйцеклеток, которые родили собственных здоровых детей, во вторую – 33 женщины с бесплодием, которые за две недели до и во время стимуляции овуляции принимали одновременно в одно и то же время перед сном по 3 мг препарата «Вита-мелатонин» производства «Киевский витаминный завод», в третью – 43 женщины с бесплодием, которые во время стимуляции овуляции не принимали препарат мелатонина. Для определения уровня мелатонина использовались ИФА (ELISA) наборы реактивов фирмы IBL (Германия). Уровни мелатонина определяли в плазме крови и фолликулярной жидкости, которые были получены во время пункции в 9:00 утра.

Результаты. Уровень мелатонина в крови женщин-доноров ооцитов составил $130,85 \pm 16,91$ пг/мл. Данный показатель в крови женщин, которые применяли препарат мелатонина до и во время стимуляции овуляции, был достоверно выше по сравнению с показателем в крови женщин, не принимавших данный препарат (соответственно, $143,06 \pm 14,87$ пг/мл и $123,40 \pm 12,65$ пг/мл, $p < 0,05$), а в фолликулярной жидкости наблюдалась обратная зависимость: уровень мелатонина у женщин первой группы составил $97,15 \pm 8,69$ пг/мл, второй – $39,46 \pm 4,52$ пг/мл, что существенно меньше ($p < 0,05$), третьей – $62,34 \pm 3,94$ пг/мл, что почти вдвое больше ($p < 0,05$) по сравнению с женщинами, которые принимали мелатонин, но меньше ($p < 0,05$) по сравнению с первой группой.

Частота беременности на трансфер у пациенток первой группы составила $80,0 \pm 11,01\%$, у женщин второй группы достоверно меньше – $60,6 \pm 8,25\%$ ($p < 0,05$), но и достоверно выше по сравнению с женщинами третьей группы – $45,0 \pm 7,62\%$ ($p < 0,05$). Аналогичная закономерность отмечена нами по наступлению беременности в целом: в первой группе – $100,0\%$, во второй – $68,9 \pm 8,05\%$ ($p < 0,05$), в третьей – $60,5 \pm 7,47\%$ ($p > 0,05$).

Выводы. Полученный нами низкий уровень мелатонина в фолликулярной жидкости у женщин, которые проходили стимуляцию овуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий при лечении бесплодия, требует дальнейшей научной трактовки. В то же время, лучшие результаты наступления беременности у женщин в программах вспомогательных репродуктивных технологий, которые принимали в качестве подготовки мелатонин, обнадеживают.

THE LEVEL OF MELATONIN IN THE BLOOD AND FOLLICULAR FLUID IN WOMEN WITH INFERTILITY IN THE PROGRAM OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES AND THE EFFECTIVENESS OF ITS APPLICATION

V.O. Yuzko

Key words: assisted
reproductive
technologies, melatonin,
infertility.

Bukovinian Medical
Herald. V.25, № 2 (98).
P. 117-122.

Objective was to investigate the level of melatonin in the blood and follicular fluid in women treated with infertility by ART method and evaluate the effectiveness of melatonin in their preparation for programs.

Material and methods. 89 women were examined. The first (control) group included 13 healthy women oocyte donors who gave birth to their own healthy children, the second group - 33 women with infertility, who two weeks before and during ovulation stimulation were taken simultaneously at the same time before bedtime 3 mg of the drug "Vita-melatonin" produced by "Kyiv Vitamin Plant", the third group - 43 women with infertility who did not take the drug melatonin during ovulation stimulation. ELISA (Germany) reagent kits were

used to determine melatonin levels. Melatonin levels were determined in blood plasma, and follicular fluid obtained during the puncture at 9:00 am.

Results. The level of melatonin in the blood of female donor oocytes was 130.85 ± 16.91 pg/ml. This rate in the blood of women who used the drug melatonin before and during ovulation stimulation was significantly higher than in the blood of women who did not take the drug (respectively, 143.06 ± 14.87 pg/ml and 123.40 ± 12.65 pg / ml, $p < 0.05$), and in the follicular fluid there was an inverse relationship: the level of melatonin in women of the first group was 97.15 ± 8.69 pg / ml, the second group - 39.46 ± 4.52 pg/ml, which is significantly less ($p < 0.05$), the third group - 62.34 ± 3.94 pg / ml, which is almost twice more ($p < 0.05$) compared with women who took melatonin, but less ($p < 0.05$) compared with the first group.

The frequency of pregnancy on transfer in patients of the first group was $80.0 \pm 11.01\%$, in women of the second group probably less - $60.6 \pm 8.25\%$ ($p < 0.05$), but also probably higher compared to women in the third group - $45.0 \pm 7.62\%$ ($p < 0.05$). A similar pattern was observed by us on the onset of pregnancy in general: in the first group - 100.0% , in the second - $68.9 \pm 8.05\%$ ($p < 0.05$), in the third - $60.5 \pm 7.47\%$ ($p > 0.05$).

Conclusions. The low level of melatonin in the follicular fluid obtained by us in women who underwent ovulation stimulation in ART programs in the treatment of infertility requires further scientific interpretation. At the same time, the best results of pregnancy in women in ART programs who took melatonin in preparation are encouraging.

Вступ. Частота безплідних шлюбів становить 8-17% і не має тенденції до зниження. Щорічно у світі реєструється 2-2,5 млн нових випадків чоловічого і жіночого безпліддя [1]. Значне розповсюдження безпліддя стало мотивом для розробки допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) як вискоєфективного лікувального напрямку в репродуктивній медицині. Овуляторний резерв яєчників у програмах запліднення відіграє вирішальну роль, оскільки від нього залежить кількість отриманих яйцеклітин та їх якість, тобто життєздатність [2]. Останніми роками увагу вчених привернув мелатонін як можливий маркер овуляторного резерву та ефективності запліднення в цілому [3, 4].

За хімічною структурою мелатонін (N-ацетил-5-метоксит-риптамін) являє собою похідне біогенного аміну серотоніну, який, у свою чергу, синтезується з амінокислоти триптофану, що надходить з їжею. Встановлено, що мелатонін утворюється в клітинах епіфіза, а потім секретується в кров, переважно в темний час доби – вночі; у світлі години, у ранкові і денні, вироблення гормону різко пригнічується. Хоча основним джерелом мелатоніну, що циркулює в крові, є епіфіз, виявлений і паракринний синтез мелатоніну практично у всіх органах і тканинах: тимусі, шлунково-кишковому тракті, гонадах, сполучної тканині, також відомий як потужний природний блокатор вільних радикалів та антиоксидант широкого спектра дії [5, 6, 7].

Окрім ритморганізуючого ефекту, мелатонін справляє виражену антиоксидантну та імуномодулюючу дію. Антиоксидантний ефект мелатоніну був відкритий американським ученим Расселом Рейтером у 1993 р. і підтверджений у численних дослідженнях. Мелатонін

зв'язує вільні радикали кисню, одночасно посилюючи природну систему антиоксидантного захисту через активацію СОД і каталази. Низкою експериментальних досліджень доведено, що мелатонін володіє значно більшою активністю щодо нейтралізації агресивного гідроксил-радикала порівняно з такими антиоксидантами, як глутатіон і манітол. При нейтралізації пероксильних радикалів мелатонін виявляється у 2 рази активнішим, ніж вітамін Е [5, 8, 9].

На сьогодні отримано безліч переконливих даних про вплив мелатоніну на процеси статевого дозрівання і репродукції. Про це, зокрема, свідчить виявлення рецепторів до даного гормону в репродуктивних органах і наявність рецепторів до статевих стероїдів в епіфізі. Існує гіпотеза, що мелатонін володіє антигонадотропними властивостями. У людини різке зниження рівня мелатоніну в період статевого дозрівання, що триває в середньому до 20-річного віку, сприяє активації гонадотропної функції гіпофіза, виробленню фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ), які стимулюють впливають на статеві залози. Цей механізм забезпечує включення репродуктивної функції. Мелатонін бере участь у регуляції багатьох важливих фізіологічних процесів, таких як дозрівання і розвитку статевих органів, регуляція менструального циклу [10, 11].

Молекулярні механізми дії епіфізарного мелатоніну залишаються досі остаточно невивченими. Передбачається, що через гіпофізарні рецептори мелатонін діє на секрецію в кров гормонів гіпофіза і за допомогою них – на репродуктивну систему. Стосовно яйцеклітин, котрі оточені фолікулярною рідиною, яка розглядається

Оригінальні дослідження

як біологічне «вікно», що відображає метаболічний та гормональні процеси ооцитів і клітин гранульози [12, 13]. Доведено, що концентрація мелатоніну в фолікулярній рідині людини майже втричі вище, ніж у сироватці крові. Ці концентрації, ймовірно, підтримуються не тільки шляхом активного захоплення мелатоніну яєчниками із крові, але також шляхом їх синтезу самими яєчниками [10, 14, 15, 16, 17].

Аналіз сучасних джерел літератури свідчить, що незважаючи на досягнення у вивченні ролі мелатоніну в репродуктивній медицині, ціла низка питань залишається недослідженою, зокрема, застосування препаратів мелатоніну для підвищення ефективності ДРТ [18].

Доказова база ефективності мелатоніну в терапії жіночого безпліддя тільки формується. У 2014 році у British Medical Journal був опублікований протокол подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження за участю 160 жінок з непліддям, які отримували від 4 до 16 мг мелатоніну на день [19]. Дослідники оцінювали вірогідність настання вагітності, якість та кількість ооцитів, рівень мелатоніну в крові, а також активність оксидативного стресу. Публікації українських авторів щодо застосування мелатоніну при лікуванні безпліддя свідчать, що загальна частота настання вагітності становила 28,1 % [20].

Мета роботи. Дослідити рівень мелатоніну в крові та фолікулярній рідині у жінок, яким лікують безпліддя методом ДРТ, та оцінити ефективність застосування мелатоніну в них при підготовці до програм.

Матеріал і методи. У дослідження, яке проводилось на базі КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя» м. Чернівці, брали участь 89 жінок. До першої (контрольної) групи увійшли 13 здорових жінок-донорів ооцитів, які народили власних здорових дітей, до другої групи – 33 жінки з безпліддям, які за два тижні до та під час стимуляції овуляції приймали одночасно в один і той же час перед сном по 3 мг препарату «Віта-мелатонін» виробництва «Київський вітамінний завод», до третьої

групи – 43 жінки з безпліддям, які під час стимуляції овуляції не приймали препарату мелатонін. Групи були паритетними за віком, діагнозами, тривалістю безпліддя і соціальним складом. Жінки з екстрагенітальною патологією були виключені з дослідження.

«Віта-мелатонін» є синтетичним аналогом нейропептиду шишкоподібного тіла (епіфіза) мелатоніну, одним з ефектів якого є гальмування секреції гонадотропінів. Біодоступність лікарського засобу становить 30-50%. При прийомі внутрішньо у дозі 3 мг максимальна концентрація в сироватці крові та слині досягається відповідно через 20 і 60 хвилин [21].

Для визначення рівня мелатоніну використовувалися ІФА (ELISA) набори реактивів фірми IBL (Німеччина). Рівні мелатоніну визначали в плазмі крові та фолікулярній рідині, які були отримані під час пункції о 9:00 ранку.

Для статистичної обробки отриманих результатів використовували метод варіаційної статистики з обчисленням середньої арифметичної (M), середньої похибки середньої величини (m) та вірогідності (p). Достовірність параметричних величин оцінювали за вірогідністю критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Як свідчать дані, наведені в таблиці 1, рівень мелатоніну в крові у жінок першої (контрольної) групи (жінки-донори ооцитів) становив $130,85 \pm 16,91$ пг/мл, а в жінок другої групи, які за два тижні до та під час стимуляції овуляції приймали препарат мелатоніну, склав $143,06 \pm 14,87$ пг/мл, а в жінок третьої групи, які не приймали препарату мелатонін та стимулювались за аналогічною схемою, склав $123,40 \pm 12,65$ пг/мл, що вірогідно менше ($p < 0,05$) порівняно з другою групою, жінки якої приймали мелатонін. У третій групі рівень мелатоніну в крові не відрізнявся від показників першої (контрольної) групи ($p > 0,05$).

Рівень мелатоніну у фолікулярній рідині (табл. 1) у жінок першої (контрольної) групи склав $97,15 \pm 8,69$ пг/мл, другої – $39,46 \pm 4,52$ пг/мл, що суттєво менше ($p <$

Таблиця 1

Рівні мелатоніну (пг/мл) у крові та фолікулярній рідині обстежених жінок, (M ± m)

Показник	Група 1, n=13	Група 2, n=33	Група 3, n=43
Мелатонін у крові	$130,85 \pm 16,91$	$143,06 \pm 14,87$ *	$123,40 \pm 12,65$
Мелатонін у фолікулярній рідині	$97,15 \pm 8,69$	$39,46 \pm 4,52$ *	$62,34 \pm 3,94$

Примітка: * - $p < 0,05$, між групами 2 і 3.

Таблиця 2

Ефективність застосування мелатоніну в програмах ДРТ у обстежених жінок, (M ± m)

Показник	Група 1, n=13	Група 2, n=33	Група 3, n=43
Вагітність на трансфер, %	$80,0 \pm 11,01$	$60,6 \pm 8,25$ *	$45,0 \pm 7,62$
Вагітність у загальному, %	100,0	$68,9 \pm 8,05$	$60,5 \pm 7,47$

Примітка: * - $p < 0,05$, між групами 2 і 3.

0,05). У третій групі, жінки якої не приймали мелатонін, його рівень у фолікулярній рідині становив $62,34 \pm 3,94$ пг/мл, що майже вдвічі більше ($p < 0,05$) порівняно з жінками, які приймали мелатонін, але менше ($p < 0,05$) порівняно з першою (контрольною) групою.

Ми проаналізували ефективність допоміжних репродуктивних технологій у пацієнок обстежених груп. Дані табл. 2 свідчать, що частота вагітності на трансфер у пацієнок першої (контрольної) групи становила $80,0 \pm 11,01\%$, що природно та зрозуміло, адже це були жінки-донори яйцеклітин, тобто здорові в соматичному та репродуктивному плані жінки. У другій групі, жінки якої в програмах ДРТ застосовували мелатонін, частота вагітності на трансфер становила $60,6 \pm 8,25\%$, що є нижчою порівняно з першою (контрольною) групою ($p < 0,05$), але вірогідно вищою порівняно з жінками третьої групи, частота настання вагітності в яких на трансфер становила $45,0 \pm 7,62\%$ ($p < 0,05$). Подібна тенденція відзначена нами з настанням вагітності в цілому: у першій групі вона становила $100,0\%$, у другій – $68,9 \pm 8,05\%$, що менше порівняно з першою (контрольною) ($p < 0,05$), але статистично не відрізнялась від показників третьої групи, де частота становила $60,5 \pm 7,47\%$ ($p > 0,05$).

Висновки. Отриманий нами низький рівень мелатоніну у фолікулярній рідині в жінок, які проходили стимуляцію овуляції в програмах допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя, потребує подальшого дослідження та наукового трактування. У той же час, кращі результати настання вагітності у жінок в програмах допоміжних репродуктивних технологій, які брали як підготовку мелатонін, обнадіюють.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення ролі мелатоніну в сучасній репродукції людини повинно бути продовжено.

Список літератури

1. Овсянникова ТВ, Куликов ИА. Бесплодный брак: алгоритмы диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. 2016;3:24-7.
2. Хажиленко К. Оваріальний резерв: визначення, маркери та сенс тестування. *Ob&Gyn Ultrasound and fetal medicine. ZIMA'18-19.* 2018;3:6.
3. Орлова ВВ, Суслікова ЛВ. Роль мелатоніну у репродуктивній реалізації жінок з безплідністю. *Здоров'я жінки.* 2017;8:99-104.
4. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Lee L, Tamura I, et al. Melatonin and female reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(1):1-11. DOI: 10.1111/jog.12177.
5. Ермоленко КС. Коррекция содержания мелатонина в программах вспомогательных репродуктивных технологий [дис. ... канд. мед. наук 14.00.01.]. Москва; 2014. 115 с.
6. Cipolla-Neto J, do Amaral FG. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocrine Reviews.* 2018;39(6):990-1028.
7. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Cabello EL, López LC, et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(16):2997-3025.
8. Бурчаков ДИ. Мелатонин – адаптоген женской репродуктивной системы. *Эффективная фармакотерапия.* 2015;5:14-8.
9. Cruz MH, Leal CL, Cruz JF, Tan DX, Reiter RJ. Essential actions of melatonin in protecting the ovary from oxidative

damage. *Theriogenology.* 2014;82(7):925-32. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2014.07.011.

10. Tamura H, Kawamoto M, Sato S, Tamura I, Maekawa R, Taketani T, et al. Long-term melatonin treatment delays ovarian aging. *J Pineal Res.* 2017;62(2):e12381. DOI: 10.1111/jpi.12381.

11. Seko LM, Moroni RM, Leitao VM, Teixeira DM, Nastro CO, Martins WP. Melatonin supplementation during controlled ovarian stimulation for women undergoing assisted reproductive technology: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2014;101(1):154-61. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.036.

12. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Kizuka F, Lee L, 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.

13. Данилова МВ, Усольцева ЕН. Роль гормона епифиза мелатонина в сохранении здоровья женщины репродуктивного возраста (обзор литературы). *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2019;13(4):337-44. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.4.337-344>.

14. Орлова ВВ, Сіпрок ВВ, Коробкова ОА. Мелатонін – универсальный гормон жіночого організму. *Здоров'я жінки.* 2013;5:110-6.

15. Fumio Otsuka. Modulation of bone morphogenetic protein activity by melatonin in ovarian steroidogenesis. *Reproductive Medicine and Biology.* 2018;17(3):228-233. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12089>.

16. He Q, Gu L, Lin Q, Ma Y, Liu C, Pei X, et al. The Immp21 Mutation Causes Ovarian Aging Through ROS-Wnt/ β -Catenin-Estrogen Pathway: Preventive Effect of Melatonin. *Endocrinology.* 2020;161(9):bqaa119. DOI: 10.1210/endo/bqaa119.

17. Jamilian M, Foroozanfar F, Mirhosseini N, Kavossian E. Effects of melatonin supplementation on hormonal, inflammatory, genetic, and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol.* 2019;10:273. DOI: 10.3389/fendo.2019.00273.

18. Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, et al. Importance of Melatonin in Assisted Reproductive Technology and Ovarian Aging. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):1135.

19. Fernando S, Osianlis T, Vollenhoven B, Wallace E, Rombauts L. A pilot double-blind randomised placebo-controlled dose-response trial assessing the effects of melatonin on infertility treatment (MIART): study protocol. *BMJ.* 2014;4(8):e005986. DOI:10.1136/bmjopen-2014-005986.

20. Малачинська МЙ, Вереснюк НС. Вплив мелатоніну на овуляцію та якість ооцитів на етапі планування вагітності. *Ліки України.* 2019;7:67-70. DOI: [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.7\(233\).187012](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.7(233).187012).

21. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віра-мелатонін®. [http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[25873\]](http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[25873]).

References

1. Ovsyannikova TV, Kulikov IA. Besplodnyy brak: algoritmy diagnostiki i lecheniya [Infertile marriage: algorithms for diagnosis and treatment]. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2016;3:24-7. (in Russian).
2. Khazhlyenko K. Ovarial'nyi rezerv: vyznachennia, markery ta sens testuvannia [Ovarian reserve: definitions, markers and meaning of testing]. *Ob&Gyn Ultrasound and fetal medicine ZIMA'18-19.* 2018;3:6. (in Ukrainian).
3. Orlova VV, Suslikova LV. Rol' melatoninu u reproduktyvni realizatsii zhinok z bezplidnistiu [The role of melatonin in the reproductive life of women with infertility]. *Zdorov'e zhenshchiny.* 2017;8:99-104. (in Ukrainian).
4. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Lee L, Tamura I, et al. Melatonin and female reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(1):1-11. DOI: 10.1111/jog.12177.
5. Ermolenko KS. Korrektsiya sodержaniya melatonina v

Оригінальні дослідження

programmakh vspomagatel'nykh reproductivnykh tekhnologiy [Correction of melatonin content in programs of assisted reproductive technologies] [dissertation abstract]. Moscow; 2014. 115 p. (in Russian).

6. Cipolla-Neto J, do Amaral FG. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocrine Reviews*. 2018;39(6):990-1028.

7. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Cabello EL, López LC, et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(16):2997-3025. DOI: 10.1007/s00018-014-1579-2.

8. Burchakov DI. Melatonin – adaptogen zhenskoy reproductivnoy sistemy [Melatonin is an adaptogen of the female reproductive system]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;5:14-8. (in Russian).

9. Cruz MH, Leal CL, Cruz JF, Tan DX, Reiter RJ. Essential actions of melatonin in protecting the ovary from oxidative damage. *Theriogenology*. 2014;82(7):925-32. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2014.07.011.

10. Tamura H, Kawamoto M, Sato S, Tamura I, Maekawa R, Taketani T, et al. Long-term melatonin treatment delays ovarian aging. *J Pineal Res*. 2017;62(2):e12381. DOI: 10.1111/jpi.12381.

11. Seko LM, Moroni RM, Leitao VM, Teixeira DM, Nastri CO, Martins WP. Melatonin supplementation during controlled ovarian stimulation for women undergoing assisted reproductive technology: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2014;101(1):154-61. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.036.

12. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Kizuka F, Lee L, 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.

13. Danilova MV, Usol'tseva EN. Rol' gormona epifiza melatonina v sokhraneniі zdorov'ya zhenshchin reproductivnogo vozrasta (obzor literatury) [The role of the pineal gland hormone melatonin in maintaining the health of women of reproductive age (literature review)]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2019;13(4):337-44. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.4.337-344>. (in

Russian).

14. Orlova VV, Simrok VV, Korobkova OA. Melatonin – universal'nyi hormon zhinochoho orhanizmu [Melatonin is a universal hormone of the female body]. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2013;5:110-6. (in Russian).

15. Fumio Otsuka. Modulation of bone morphogenetic protein activity by melatonin in ovarian steroidogenesis. *Reproductive Medicine and Biology*. 2018;17(3):228-33. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12089>.

16. He Q, Gu L, Lin Q, Ma Y, Liu C, Pei X, et al. The Imp21 Mutation Causes Ovarian Aging Through ROS-Wnt/ β -Catenin-Estrogen Pathway: Preventive Effect of Melatonin. *Endocrinology*. 2020;161(9):bqaa119. DOI: 10.1210/endo/bqaa119.

17. Jamilian M, Foroozanfar F, Mirhosseini N, Kavossian E. Effects of melatonin supplementation on hormonal, inflammatory, genetic, and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol*. 2019;10:273. DOI: 10.3389/fendo.2019.00273.

18. Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, et al. Importance of Melatonin in Assisted Reproductive Technology and Ovarian Aging. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):1135.

19. Fernando S, Osianlis T, Vollenhoven B, Wallace E, Rombauts L. A pilot double-blind randomised placebo-controlled dose-response trial assessing the effects of melatonin on infertility treatment (MIART): study protocol. *BMJ*. 2014;4(8):e005986. DOI:10.1136/bmjopen-2014-005986.

20. Malachyns'ka MI, Veresniuk NS. Vplyv melatoninu na ovuliatyiu ta yakist' ootsytiv na etapi planuvannia vahitnosti [Influence of melatonin on ovulation and oocyte quality at the stage of pregnancy planning]. *Liky Ukrainy*. 2019;7:67-70. DOI: [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.7\(233\).187012](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.7(233).187012).

21. Instruktsiia dlia medychnoho zastosuvannia likars'koho zasobu Vita-melatonin® [Instructions for medical use of the drug Vita-melatonin®]. [http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[25873\]](http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[25873]). (in Ukrainian).

Відомості про автора

Юзько Вікторія Олександрівна – лікар-акушер-гінеколог КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя», аспірант Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторе

Юзько Виктория Александровна – врач-акушер-гинеколог КУЗ «Медицинский центр лечения бесплодия», аспирант Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Information about the author

Yuzko Viktoriya Oleksandrivna – obstetrician-gynecologist of the Medical Center for Infertility Treatment, graduate student of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

*Надійшла до редакції 26.04.2021
Рецензент — проф. Заморський І.І.
© В.О. Юзько, 2021*