



Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский  
Университет)

# Мелатонин в репродуктивной медицине: можно ли улучшить качество ооцитов?

Д.И. Бурчаков, И.В. Кузнецова

Адрес для переписки: Денис Игоревич Бурчаков, dr.denis.burchakov@gmail.com

*Бесплодие считается актуальной медицинской и социально-экономической проблемой. Одним из основных методов лечения заболевания является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Повысить результативность ЭКО можно с помощью антиоксидантов. К мощным антиоксидантам и регуляторам репродуктивной системы относится мелатонин. Согласно данным клинических исследований, мелатонин в дозе 3 мг ежедневно во время подготовки протокола ЭКО повышает долю зрелых и качественных ооцитов, пригодных для дальнейшего оплодотворения. Подтверждение тому – доказательная база, представленная в настоящем нарративном обзоре. Среди пилотных исследований невысокого уровня доказательности имеется несколько работ, результаты которых позволяют утверждать, что мелатонин в дозе 3 мг действительно улучшает качество ооцитов и может применяться в качестве адъювантного метода лечения бесплодия.*

**Ключевые слова:** бесплодие, антиоксиданты, ЭКО, ооцит, мелатонин

## Введение

Во многих развитых странах демографическая ситуация неблагоприятна. Последние десятилетия даже в странах с относительно низкой смертностью рождаемость неуклонно снижается. В Российской Федерации в конце прошлого века произошла демографическая катастрофа, так называемый русский крест – резкий рост смертности и резкое

падение рождаемости. Благодаря целенаправленной социальной политике Правительства РФ в целом и улучшению качества медицинской помощи в частности к 2013–2014 гг. демографическая ситуация значительно улучшилась. Однако в 2016 г. показатель рождаемости снова стал снижаться. Согласно данным по Крымскому федеральному округу, рождаемость в 2016 г. была

на 2,6% ниже, чем годом ранее. Подобная динамика обусловлена преобладанием семей с одним ребенком (60–70%), увеличением среднего возраста родителей на момент рождения первого ребенка до 26 лет, а также ростом числа бесплодных браков – до 15–17%.

Вместе с тем увеличивается количество женщин, желающих родить ребенка в позднем репродуктивном возрасте. Как известно, у женщин старше 35 лет на фоне снижения числа фолликулов, роста базального уровня фолликулостимулирующего гормона, более ранней овуляции и собственно отягощенного анамнеза по заболеваниям репродуктивной системы бесплодие наблюдается чаще и труднее поддается лечению.

Женщины с репродуктивными проблемами все чаще обращаются в центры вспомогательных репродуктивных технологий [1]. Основные методы лечения бесплодия – экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и интраплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ). Их результативность зависит от скрупулезно выверенных клинических про-



токолов. Тем не менее, несмотря на десятилетний опыт применения таких методик, эффективность ЭКО и переноса эмбрионов составляет около 33%.

### Бесплодие и окислительный стресс

Хронические гинекологические заболевания повышают риск бесплодия в том числе из-за влияния окислительного стресса. Избыток активных форм кислорода (АФК) наблюдается при эндометриозе, воспалительных заболеваниях органов малого таза, состояниях после хирургических операций. При стимуляции овуляции (стандартный этап протокола ЭКО) эффективность антиоксидантной защиты в яичниках снижается, а после забора ооцитов их генетический материал на этапах ЭКО/ИКСИ оказывается незащищенным.

М.А. Bedaiwy и соавт. (2012) изучали фолликулярную жидкость 138 пациенток, которым проводили ИКСИ. Циклы, завершившиеся беременностью, отличались более низким уровнем АФК в тканях и более высокой общей антиоксидантной активностью [2]. Мужские половые клетки также чувствительны к АФК, в частности из-за большого количества полиненасыщенных жирных кислот в клеточной оболочке. Эти молекулы становятся мишенями для окислительной агрессии, а вслед за ними страдает генетический материал сперматозоида. Происходит фрагментация ДНК, которая ухудшает исходы беременности [3, 4]. Закономерно предположить, что антиоксиданты должны укреплять репродуктивное здоровье и повышать эффективность ЭКО. В 2013 г. был опубликован Кохрановский обзор 28 клинических исследований, в которых женщины получали пентоксифиллин, L-аргинин, витамины С и Е и другие молекулы. Авторы обзора пришли к выводу, что антиоксиданты, за исключением пентоксифиллина, не увеличивают частоту наступления беременности – одного из ключевых критериев эффек-

тивности ЭКО [5]. С нашей точки зрения, подобный формат метаанализа неудачный: в него включены абсолютно разные по дизайну исследования. Кроме того, сложно сопоставить потенциал разных молекул, в частности мелатонина, обладающих кроме антиоксидантных другими регуляторными свойствами.

### Мелатонин – антиоксидант и регулятор репродуктивной системы

Представление о мелатонине как о гормоне шишковидной железы и регуляторе биологических ритмов устарело, а точнее, оказалось неполным. Мелатонин синтезируется и действует в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, тимусе, коже, легких, а также в органах репродуктивной системы [6]. Роль мелатонина как циркадианного агента и сомногенного вещества хорошо изучена. Мелатонин управляет также сезонными ритмами работы репродуктивной функции у многих птиц и млекопитающих. Эти эффекты скорее всего реализуются через воздействие на гипоталамические нейроны, продуцирующие гонадотропин-ингибирующий гормон, физиологический антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона [7, 8]. У людей и других приматов функционирование репродуктивной системы не зависит или почти не зависит от времени года, поэтому на первый план выходят другие функции мелатонина, например антиоксидантный потенциал.

От других скэвенджеров свободных радикалов мелатонин отличается, во-первых, тем, что не только инактивирует радикалы напрямую, но и способствует работе антиоксидантной системы через рецепторы MT1 и MT2. Во-вторых, мелатонин амфифиллен (обладает одновременно гидрофильными и гидрофобными свойствами) и легко проникает сквозь мембраны клеток и органелл, в частности митохондрий. В-третьих, мелатонин относится к так называемым терминальным антиоксидантам. Это означает, что после окисления

молекула мелатонина не восстанавливается и в отличие от других молекул, например витамина С, не может в определенный момент действовать как прооксидант. В-четвертых, метаболиты мелатонина также действуют как антиоксиданты [9–11].

Известны ли другие функции мелатонина в репродуктивной системе?

С. Не и соавт. (2016), подробно изучив эффекты мелатонина в ооците, установили, что через восемь часов после стимуляции овуляции препаратом хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) уровень мелатонина в ооцитах резко возрастает по сравнению с контролем ( $95,7 \pm 17,09$  против  $1,69 \pm 0,850$  нг/г,  $p < 0,01$ ). Следовательно, в процессе созревания ооцит активно синтезирует мелатонин. Синтез происходит в основном в его цитоплазме и митохондриях за счет фермента серотонин-N-ацетилтрансферазы. В дальнейшем мелатонин улучшает качество ооцитов, повышая абсолютное и относительное количество бластоцист, снижает уровень кластеризации митохондрий в метафазе II, увеличивает количество аденозинтрифосфата в ооцитах, а также нормализует организацию мейотического веретена деления [12]. Митохондриальный синтез мелатонина представляется логичным, поскольку митохондрии служат источником энергии, который при дисфункции преобразуется в «фабрику» по разрушению свободных радикалов. Мелатонин инактивирует лишние радикалы, не позволяя митохондрии уйти в «смертельный каскад окисления» и защищая генетический материал ооцита от агрессивных молекул. Кроме того, мелатонин оптимизирует производительность митохондрий, помогая им обеспечить ооцит ресурсами для созревания. Исходя из данных недавних исследований, можно предположить, что мелатонин играет похожую защитно-оптимизирующую роль в жизни митохондрий не только в ооците [13].

СОМНОЛОГИЯ



После овуляции качество ооцита снижается и под влиянием внешних факторов. Дело в том, что собственно разрыв стенки фолликула не столько механический, сколько химический процесс и ведущую роль в нем играют воспаление и свободные радикалы. Следовательно, накопленный ооцитом мелатонин защищает его и от внешней агрессии.

Показано, что при добавлении мелатонина к культуре, на которой растут ооциты, до стадии бластоцисты доходят 54% ооцитов (против 29% в контрольном материале) [14]. Не исключено, что в клинической практике мелатонин способен улучшать исходы ЭКО. Такие исследования проводятся с 2008 г.

#### Клинические исследования мелатонина при ЭКО

В базах данных PubMed и Scopus нам удалось найти десять работ и один протокол клинического исследования (по состоянию на июнь 2017 г. не завершено), в которых женщины с бесплодием, проходившие протоколы ЭКО/ИКСИ, получали мелатонин отдельно или в сочетании с другими действующими веществами. В таблице отражены дизайн и результаты исследований. Уровни доказательности указаны по системе NICE (National Institute for Clinical Excellence). Согласно этому стандарту, исследования ранжируются в порядке повышения качества следующим образом: 4, 3, 2, 2<sup>+</sup>, 2<sup>++</sup>, 1, 1<sup>+</sup>, 1<sup>++</sup> [15]. Во всех исследованиях [10, 16–24] применяли мелатонин быстрого высвобождения в дозе 3 мг перорально. В качестве конечных точек обычно использовали абсолютное или относительное количество качественных ооцитов или эмбрионов, а также доли наступившего оплодотворения, имплантации или беременности. Значительная часть исследований была невысокого уровня доказательности: в них сравнивали параметры в двух циклах у одних и тех же пациенток. В отсутствие адекватного контроля различия

между группами можно объяснить регрессией к среднему значению. Отсутствие достаточного количества рандомизированных контролируемых исследований не позволяет провести мета-анализ. Тем не менее уже сейчас можно сделать определенные выводы и предложить клиницистам ряд рекомендаций.

В работе O.G. Eryilmaz и соавт. (2011) 60 женщин с бесплодием неустановленного генеза были рандомизированы на две группы – основную и контрольную. Интересно, что одним из критериев включения в исследование было плохое качество сна: более 5 баллов по Питтсбургскому индексу качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI). 30 пациенток основной группы получали 3 мг мелатонина с третьего – пятого дня менструального цикла до дня инъекции ХГЧ. В группе мелатонина было получено больше ооцитов ( $11,5 \pm 6,3$  против  $6,9 \pm 3,8$ ,  $p < 0,001$ ). Большинство из них находилось в метафазе II ( $9,0 \pm 5,6$  против  $4,4 \pm 3,3$ , 79,6 против 62,3%,  $p < 0,001$ ). Доли оплодотворения, имплантации и беременности в группе мелатонина превосходили таковые в группе контроля, но эти различия были статистически незначимы. Поскольку авторы не проводили анализ фолликулярной жидкости, можно говорить только о положительном влиянии мелатонина на качество ооцитов, но не о физиологических механизмах этого эффекта. Кроме того, исследователи не выявили улучшения качества сна по PSQI, что, впрочем, неудивительно, если учитывать недолгий период лечения и сложный психологический статус бесплодных женщин. В то же время признаки нарушений сна как таковые формально являются основанием для применения мелатонина [17].

В недавнем исследовании, результаты которого были опубликованы в журнале Sleep Medicine, низкое качество сна ( $> 5$  баллов по PSQI) отмечалось у 57% женщин, входивших в протокол ЭКО.

A.S. Vatioğlu и соавт. (2012) включили в свое исследование 85 женщин с первичным бесплодием и регулярным менструальным циклом без хронических системных заболеваний [18]. Среди критериев исключения значились помимо прочего выраженный эндометриоз, гипогонадотропный гипогонадизм, азооспермия у партнера и уровень фолликулостимулирующего гормона  $> 13$ . Основную группу составили 40 пациенток, получавших 3 мг мелатонина от начала курса антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона. Остальные 45 вошли в группу контроля. Первичной конечной точкой служило количество зрелых ооцитов в метафазе II, по итогам исследования отличавшихся в пользу группы мелатонина (81,9 против 75,8%,  $p < 0,034$ ). Количество G1-ооцитов в этой группе также оказалось больше (3,2 против 2,5,  $p < 0,035$ , 33,7 против 30,4%,  $p < 0,004$ ). Авторы разделили ооциты по морфологическим критериям L. Veesk (1998) [25]. Согласно этой классификации, высшим качеством обладают ооциты с blastomeres одинакового размера без фрагментации. Таких ооцитов в группе мелатонина было больше (3,28 против 2,53,  $p < 0,05$ ). Всего наступило 38 беременностей: 20 в группе мелатонина и 18 в контрольной группе. В этом отношении различия незначимы [18].

По нашим сведениям, первым двойным рандомизированным контролируемым исследованием влияния мелатонина на качество ооцитов станет работа S. Fernando и соавт. В 2014 г. они опубликовали протокол исследования MIART. Согласно данным на регистрационном портале anzctr.org.au, 160 женщин с бесплодием предполагается рандомизировать на четыре группы: три группы мелатонина в зависимости от дозы (2, 4 и 8 мг) и группу плацебо. Таким образом, это первое исследование, в котором предполагается проверить наличие дозозависимого влияния мелатонина на ооциты. В качестве конечных



**Клинические исследования мелатонина в качестве монотерапии и в сочетании с другими действующими веществами у женщин с бесплодием, проходивших протоколы ЭКО**

Автор и год проведения	Дизайн	NICE	N	Вмешательство	Контроль	Исход
<i>Монотерапия мелатонином</i>						
H. Tamura и соавт., 2008 [16]	«До и после», без контроля	2 <sup>-</sup>	112	3 мг мелатонина с 5-го дня цикла до забора ооцитов (n = 56)	Те же участницы, предыдущий цикл без мелатонина (n = 56)	Большая доля качественных ооцитов в цикле с мелатонином (65 против 27%)*. Доля беременности не различалась
H. Tamura и соавт., 2008 [16]	Проспективное когортное	2 <sup>+</sup>	115	3 мг мелатонина с 5-го дня цикла до забора ооцитов (n = 56)	Группа без мелатонина (n = 59)	Нет различий в доле оплодотворения и беременности
H. Tamura и соавт., 2012 [10]	«До и после», без контроля	2 <sup>-</sup>	9	3 мг мелатонина с 5-го дня цикла до забора ооцитов (n = 9)	Те же пациентки, предыдущий цикл без мелатонина (n = 9)	Большая доля оплодотворения в цикле с мелатонином (50 против 20,2%)*
O.G. Eryilmaz и соавт., 2011 [17]	Открытое рандомизированное контролируемое	1 <sup>-</sup>	60	3 мг мелатонина с 3–5-го дня цикла до инъекции ХГЧ (n = 30)	Группа без мелатонина (n = 30)	Больше ооцитов в группе мелатонина (11,5 против 6,9)*. Больше ооцитов в метафазе II (9 против 4,4)*. Нет различий в доле оплодотворения, имплантации и беременности
A.S. Batioğlu и соавт., 2012 [18]	Простое слепое рандомизированное контролируемое	1 <sup>-</sup>	85	3 мг мелатонина (n = 40)	Группа без мелатонина (n = 45)	Большая доля ооцитов в метафазе II (81,9 против 75,8%)*. Нет различий в количестве ооцитов, доле оплодотворения и беременности
T. Nishihara и соавт., 2014 [19]	«До и после», без контроля	2 <sup>-</sup>	97	3 мг мелатонина две недели до инъекции ХГЧ во втором цикле (n = 97)	Те же участницы, предыдущий цикл без мелатонина (n = 97)	Большая доля ИКСИ оплодотворения в группе мелатонина (77,5 против 69,3%)*. Большая доля качественных эмбрионов (65,6 против 48,0%)*. Нет различий в доле созревания или доле blastocyst
S. Fernando и соавт., 2014 [20]	Двойное слепое рандомизированное контролируемое	1 <sup>+</sup>	160	2 мг мелатонина (n = 40) 4 мг мелатонина (n = 40) 8 мг мелатонина (n = 40)	Плацебо (n = 40)	Ожидается публикация результатов
<i>Мелатонин в сочетании с другими действующими веществами</i>						
P. Rizzo и соавт., 2010 [21]	Открытое рандомизированное контролируемое	1 <sup>-</sup>	65	3 мг мелатонина, 4 г миоинозитола, 400 мкг фолиевой кислоты со дня введения антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (n = 32)	4 г миоинозитола, 400 мкг фолиевой кислоты со дня введения антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (n = 33)	Большее количество ооцитов в метафазе II в группе мелатонина (6,56 против 5,76)*. Меньшее количество незрелых ооцитов (1,31 против 1,90)*. Нет различий в доле оплодотворения, имплантации или беременности
V. Unfer и соавт., 2011 [22]	«До и после», без контроля	2 <sup>-</sup>	46	3 мг мелатонина, 4 г миоинозитола, 400 мкг фолиевой кислоты три месяца перед вторым циклом ЭКО (n = 46)	Те же пациентки, первый цикл без приема препаратов (n = 46)	Большая доля ооцитов в метафазах I и II во втором цикле (3,11 против 2,35)*. Больше количество перенесенных эмбрионов G1 и G2 (0,35 против 0,13)*. Нет различий в количестве ооцитов и доле оплодотворения
A. Pachiarotti и соавт., 2013 [23]	Двойное слепое рандомизированное контролируемое	1 <sup>+</sup>	388	3 мг мелатонина, 4 г миоинозитола, 400 мкг фолиевой кислоты (n = 178)	4 г миоинозитола, 400 мкг фолиевой кислоты (n = 180)	Большая доля зрелых ооцитов в группе мелатонина (48,2 против 35%)*. Большая доля эмбрионов G1 (45,7 против 30,4%)*
A. Pacchiarotti и соавт., 2016 [24]	Двойное слепое рандомизированное контролируемое	1 <sup>+</sup>	526	3 мг мелатонина, 4 г миоинозитола, 400 мкг фолиевой кислоты с первого дня цикла до двух недель после переноса эмбрионов (n = 165)	400 мкг фолиевой кислоты (n = 195) 4 г миоинозитола, 400 мкг фолиевой кислоты (n = 166) Обе группы контроля: с первого дня цикла до двух недель после переноса эмбрионов	Меньшая доза гонадотропина в группе мелатонина (2058 ± 233 против 3657 ± 633 и 3113 ± 345 ЕД)*. Большая доля зрелых ооцитов в метафазе II (48,2 против 35,0 и 38,2%)*. Большая доля эмбрионов G1 (45,7 против 25,6 и 30,4%)*

\* Отличия статистически значимы.



точек выбраны частота наступления беременности, частота невынашивания, уровни мелатонина в фолликулярной жидкости и сыроворотке, доля живорожденных детей, уровень сонливости пациентов (Karolinska Sleepiness Scale) и различные параметры качества ооцитов [20]. В начале июня 2017 г. авторы завершили сбор данных и готовы приступить к их анализу. От результатов исследования MIART, которые скорее всего появятся в 2018 г., будет зависеть, как много новых исследователей заинтересуются данной темой. Во многих развитых странах мелатонин считается пищевой добавкой, поэтому ожидать масштабных инвестиций в клинические исследования не стоит, хотя это тот случай, когда качество важнее количества.

Нельзя не упомянуть и серию работ P. Rizzo, A. Pacchiarotti, V. Unfer и G. Carlomagno. На первый взгляд эти исследования эффективности комбинации мелатонина, миоинозитола и фолиевой кислоты для улучшения качества ооцитов кажутся интересными. Однако, анализируя их результаты, необходимо учитывать три момента. Во-первых, в исследованиях участвовали женщины с синдромом поликистозных яичников. Для этого заболевания бесплодие характерно, но не ясно, насколько его можно использовать как модель бесплодия вообще. Во-вторых, все работы проведены по сути одним коллективом авторов (в этом легко убедиться, изучив библиографическое описание). Во-вторых, два автора

являлись сотрудниками итальянской компании Lolipharma, которая производит препарат Inofolic Plus, в состав которого входят все три названных выше компонента. Если же вынести за скобки этот потенциальный конфликт интересов, наибольший интерес представляют два двойных слепых рандомизированных контролируемых исследования G. Carlomagno и соавт. (2013 г.) и A. Pacchiarotti и соавт. (2016 г.). К сожалению, первое из них было опубликовано в виде постера на одном из репродуктологических конгрессов. Второе вышло в журнале *Gynecological Endocrinology* [24]. В этом исследовании 526 женщин рандомизировали на три группы. 165 пациенток первой получали 3 мг мелатонина, 4 г миоинозитола и 400 мкг фолиевой кислоты, 195 пациенток второй – 400 мкг фолиевой кислоты, 166 пациенток третьей – 4 г миоинозитола и 400 мкг фолиевой кислоты. Терапия продолжалась с первого дня цикла до 14 дней с момента переноса эмбрионов. Доля ооцитов высокого качества оказалась максимальной в группе мелатонина (45,7, 25,6 и 30,4% соответственно,  $p < 0,001$ ). При более подробном анализе различий между группами становится ясно, что ведущую роль играет мелатонин.

### Заключение

Итак, результаты ограниченного количества исследований позволяют предположить, что мелатонин в дозе 3 мг повышает качество ооцитов в протоколах ЭКО. Это особенно важно для женщин

позднего репродуктивного возраста, поскольку их генетический материал должен пройти предимплантационную диагностику. Чем больше ооцитов дозреет до этого этапа, тем врачу проще выбрать лучший из них. Скорее всего, мелатонин в указанной дозе не влияет на вероятность наступления беременности в протоколе. Удастся ли этого добиться за счет большей дозы, станет известно в скором будущем. Пока же мелатонин можно использовать в качестве адъювантного средства при подготовке к ЭКО и в начале протокола. Поскольку мелатонин характеризуется хорошим профилем безопасности, его можно назначать одновременно с другими средствами прегравидарной подготовки, например фолиевой кислотой.

На отечественном фармацевтическом рынке один из препаратов мелатонина представлен Меларитмом (фармацевтическая компания «Оболенское»). Меларитм, производимый в России из итальянской фармацевтической субстанции, относится к препаратам мелатонина быстрого высвобождения и используется при расстройствах сна. Применяется ежедневно по 3 мг за 30–40 минут до отхода ко сну. Поскольку нарушения сна имеют место более чем у половины женщин с бесплодием [26], его нормализация может стать еще одним инструментом в арсенале врачей-репродуктологов. Конкретный механизм физиологического воздействия мелатонина на качество ооцитов должен стать предметом дальнейшего изучения. \*

### Литература

1. Ермоленко К.С., Радзинский В.Е., Рапопорт С.И. Современное состояние проблемы реализации фертильной функции женщин позднего репродуктивного возраста // Клиническая медицина. 2016. Т. 94. № 1. С. 10–15.
2. Bedaiwy M.A., Elnashar S.A., Goldberg J.M. et al. Effect of follicular fluid oxidative stress parameters on intracytoplasmic sperm injection outcome // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28. № 1. P. 51–55.
3. Wright C., Milne S., Leeson H. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutri-

tional factors in male infertility // *Reprod. Biomed. Online.* 2014. Vol. 28. № 6. P. 684–703.

4. Lewis S.E., Aitken R.J. DNA damage to spermatozoa has impacts on fertilization and pregnancy // *Cell Tissue Res.* 2005. Vol. 322. № 1. P. 33–41.
5. Showell M.G., Brown J., Clarke J., Hart R.J. Antioxidants for female subfertility // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 8. CD007807.
6. Fernando S., Rombauts L. Melatonin: shedding light on infertility? A review of the recent literature // *J. Ovarian Res.* 2014. Vol. 7. ID 98.
7. Chowdhury V.S., Ubuka T., Tsutsui K. Review: melatonin stimulates the synthesis and release of gonadotropin-



- inhibitory hormone in birds // *Gen. Comp. Endocrinol.* 2013. Vol. 181. P. 175–178.
8. *Kriegsfeld L.J., Ubuka T., Bentley G.E., Tsutsui K.* Seasonal control of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) in birds and mammals // *Front. Neuroendocrinol.* 2015. Vol. 37. P. 65–75.
  9. *Dubocovich M.L., Markowska M.* Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals // *Endocrine.* 2005. Vol. 27. № 2. P. 101–110.
  10. *Tamura H., Takasaki A., Taketani T. et al.* The role of melatonin as an antioxidant in the follicle // *J. Ovarian Res.* 2012. Vol. 5. ID 5.
  11. *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.
  12. *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. ID E939.
  13. *Tan D.X., Manchester L.C., Qin L., Reiter R.J.* Melatonin: a mitochondrial targeting molecule involving mitochondrial protection and dynamics // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17. № 12. E2124.
  14. *Lord T., Nixon B., Jones K.T., Aitken R.J.* Melatonin prevents postovulatory oocyte aging in the mouse and extends the window for optimal fertilization in vitro // *Biol. Reprod.* 2013. Vol. 88. № 3. P. 67.
  15. *Weightman A., Ellis S., Cullum A. et al.* Grading evidence and recommendations for public health interventions: developing and piloting a framework. London: Health Development Agency, 2005.
  16. *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.
  17. *Eryilmaz O.G., Devran A., Sarikaya E. et al.* Melatonin improves the oocyte and the embryo in IVF patients with sleep disturbances, but does not improve the sleeping problems // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2011. Vol. 28. № 9. P. 815–820.
  18. *Batioğlu A.S., Sahin U., Gürlek B. et al.* The efficacy of melatonin administration on oocyte quality // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28. № 2. P. 91–93.
  19. *Nishihara T., Hashimoto S., Ito K. et al.* Oral melatonin supplementation improves oocyte and embryo quality in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer // *Gynecol. Endocrinol.* 2014. Vol. 30. № 5. P. 359–362.
  20. *Fernando S., Osianlis T., Vollenhoven B. et al.* A pilot double-blind randomised placebo-controlled dose-response trial assessing the effects of melatonin on infertility treatment (MIART): study protocol // *BMJ Open.* 2014. Vol. 4. № 8. P. e005986.
  21. *Rizzo P., Raffone E., Benedetto V.* Effect of the treatment with myo-inositol plus folic acid plus melatonin in comparison with a treatment with myo-inositol plus folic acid on oocyte quality and pregnancy outcome in IVF cycles. A prospective, clinical trial // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010. Vol. 14. № 6. P. 555–561.
  22. *Unfer V., Raffone E., Rizzo P., Buffo S.* Effect of a supplementation with myo-inositol plus melatonin on oocyte quality in women who failed to conceive in previous in vitro fertilization cycles for poor oocyte quality: a prospective, longitudinal, cohort study // *Gynecol. Endocrinol.* 2011. Vol. 27. № 11. P. 857–861.
  23. *Pachiarotti A., Carlomagno G., Unfer V. et al.* Role of myo-inositol and melatonin supplementation in follicular fluid of IVF patients with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial // *Clinical. Trials Gov.* 2013. Registration number: NCT01540747.
  24. *Pachiarotti A., Carlomagno G., Antonini G., Pachiarotti 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. Vol. 32. № 1. P. 69–73.
  25. *Veeck L.* An atlas of human gametes and conceptuses. London: Parthenon Publishing, 1998.
  26. *Goldstein C.A., Lanham M.S., Smith Y.R., O'Brien L.M.* Sleep in women undergoing in vitro fertilization: a pilot study // *Sleep Med.* 2017. Vol. 32. P. 105–113.

## Melatonin in Reproductive Medicine for the Improvement of Oocytes Quality

D.I. Burchakov, I.V. Kuznetsova

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)*

Contact person: Denis Igorevich Burchakov, dr.denis.burchakov@gmail.com

*Infertility is a common problem, enhancing due to medical and socio-economic reasons. In vitro fertilization (IVF) is a major method of treatment for infertility. One of the methods to improve IVF results is the use of antioxidants. Melatonin is a powerful antioxidant and reproductive regulator. According to recent clinical trials 3 mg of melatonin daily during IVF protocol improves the rate of mature and good-quality oocytes for fertilization. In the narrative review we explore the available evidence. Amongst pilot studies of moderate grade there are some trials confirmed the improvement of oocytes quality with melatonin treatment. Melatonin could become a new adjuvant method of treatment for infertility.*

**Key words:** *infertility, antioxidants, IVF, oocyte, melatonin*