

УДК 618.2:612.621.9]-084:615.357

М. Й. МАЛАЧИНСЬКА, Н. С. ВЕРЕСНЮК

/КНП ЛОР «Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення», Львів, Україна
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна/

Вплив мелатоніну на овуляцію та якість ооцитів на етапі планування вагітності

Резюме

Вивчено вплив мелатоніну, як локального антиоксиданта, на процес проходження овуляції та покращення якості ооцитів.

Обстежено 76 жінок з первинним непліддям, які були поділені на 4 групи по 19 осіб. Пацієнтки контрольної групи отримували плацебо, пацієнтки інших трьох груп (57 жінок) приймали одночасно перед сном по 9 мг препарату «Віта-мелатонін» виробництва «Київський вітамінний завод» протягом місяця до запланованого зачаття. Пацієнтки першої групи отримували мелатонін та жили відкритим статевим життям під контролем фолікулометрії. Пацієнтки другої групи додатково використовували по 75 МО рекомбінантного фолікулостимулювального гормону (р-ФСГ) з 5 дня менструального циклу під контролем фолікулометрії. Пацієнтки третьої групи одночасно з мелатоніном отримували по 200 МО р-ФСГ з 2–3 дня менструального циклу впродовж 8–10 днів. Діагноз базувався на скаргах, анамнезі захворювання та життя, а також на даних клініко-лабораторних та інструментальних обстежень.

Загальна частота настання вагітності в трьох групах була достовірно вищою, порівняно з контрольною групою ($p=0,0387$), і склала 28,1% (16 пацієнток).

Мелатонін позитивно впливає на проходження овуляції та покращує якість ооцитів, що сприяло настанню вагітностей та народженню здорових дітей як у природних циклах, так і при неплідді після застосування допоміжних репродуктивних технологій. У жінок репродуктивного віку до 40 років терапія мелатоніном покращує якість ооцитів і, в окремих випадках, дає можливість уникнути застосування донації ооцитів.

Ключові слова: антиоксидант, овуляція, якість ооцитів, непліддя, допоміжні репродуктивні технології, запліднення ін вітро, віта-мелатонін

У зв'язку зі складною демографічною ситуацією в Україні проблема настання вагітності, як природним шляхом, так і за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), залишається актуальною. Вона залежить від зміни способу життя, збільшення віку першонародження, гормональних порушень, екстрагенітальної патології та інших чинників. Діяльність Центру репродуктивного здоров'я населення скерована насамперед на природне відновлення фертильності та покращення здоров'я жінок завдяки сучасним консервативним і малоінвазивним методам. Використання допоміжних репродуктивних технологій ми розглядаємо як кінцевий пункт лікування пари, хоча запліднення ін вітро (ЗІВ) є однією з найефективніших, проте й найзатратніших методик подолання непліддя.

Різнманітні групи антиоксидантів давно й успішно застосовуються в практиці акушерів-гінекологів та репродуктологів [1, 2, 5, 9].

Мелатонін (від лат. melas-чорний) – локальний антиоксидант, який синтезується в мітохондріях. Це гормон фотоперіодичності, що виробляється переважно вночі, тому його ще називають гормоном темряви [4]. Синтез припиняється завдяки імпульсам, що надходять із сітківки ока. Пік вироблення гормону припадає на період з 0:00 до 3:00. Уночі виробляється 70% добової кількості мелатоніну. Доведено, що це потужний ендogenous адаптоген, який чинить імуномодулювальну та мембраностабілізуювальну дію, нормалізує проникність судинної стінки, покращує мікроциркуля-

цію та порушений функціональний стан ендотелію, нормалізує гемодинамічні процеси. В період з 1996 по 2017 рік було оприлюднено 195 систематичних оглядів, присвячених терапії мелатоніном. З них 96 досліджень стосується призначення мелатоніну в терапії психічних та неврологічних розладів, 43 дослідження присвячені застосуванню мелатоніну в профілактиці онкопатологій.

Мелатонін згадується у Національному консенсусі з ведення пацієнток у клімактерії [2, 7]. Крім того, опубліковані роботи щодо позитивного впливу терапії у жінок репродуктивного віку при гіперплазії ендометрія без атипії, при ендометріозі, а також при неплідді [1, 5, 9]. Теоретично терапія мелатоніном може покращувати імплантацію ембріона та сприяти пролонгуванню вагітності.

Важливу роль мелатонін відіграє у дозріванні фолікулів та процесі овуляції. Його концентрація в фолікулі кратно перевищує концентрацію в крові. Фолікул або накопичує мелатонін всупереч градієнту концентрації, або виробляє його самостійно. Периферійні тканини перешкоджають виходу мелатоніну в системний кровообіг, синтезуючи його для власних потреб. Доведено, що мелатонін моделює синтез прогестерону після овуляції, стабілізує рівень естрадіолу, пролактину, тестостерону. Однак овуляція – хімічний, а не механічний процес. Розривання стінки фолікула є локальною запальною реакцією. Для її ініціювання потрібні високий рівень простагландинів та цитокінів, активна робота протеолітичних ферментів. Це супроводжується посиленням клітин-

ного дихання та підвищенням концентрації вільних радикалів за рахунок роботи макрофагів та нейтрофілів. Завдяки сукупності цих реакцій ооцит отримує можливість вийти з фолікула [6]. Для збереження генетичного матеріалу ооцита та захисту від вільних радикалів необхідна злагоджена робота антиоксидатної системи та наявність мелатоніну [8].

Рівні активних форм кисню (АФК) відіграють важливу роль у процесах фолікулогенезу, дозрівання ооцитів, овуляції та інволюції жовтого тіла. Високий рівень АФК може негативно впливати на цитоскелет ооцитів, знижувати їх якість, провокувати хромосомні анеуплоїдії та призводити до порушення розвитку ембріона як при спонтанній вагітності, так і в ході ЗІВ. Не варто забувати про деякий негативний вплив гонадотропних гормонів на оогенез у ході стимуляції суперовуляції. В пробірці ризик розвитку оксидативного стресу є більшим, ніж у природних умовах. Його негативний вплив може бути посилений за рахунок відсутності фізіологічних механізмів захисту, відсутності природних антиоксидантів та наявності деяких потенційних джерел АФК з гамет або з екзогенних чинників навколишнього середовища.

Доказова база ефективності мелатоніну в терапії жіночого непліддя тільки формується. В 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 [3]. Дослідники оцінювали вірогідність настання вагітності, якість та кількість ооцитів, рівень мелатоніну в крові, а також активність оксидативного стресу.

Мета – вивчення впливу мелатоніну, як локального антиоксиданта, на процес проходження овуляції та покращення якості ооцитів.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні, яке проводилося на базі КНП ЛОР «Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення», брали участь 76 жінок з первинним непліддям унаслідок хронічних ановуляцій та/або помірного виснаження оваріального резерву. *Тривалість дослідження склала 23 місяці, з вересня 2017 року по липень 2019 року.*

Вік пацієнток коливався від 27 до 38 років. Діагноз базувався на скаргах, анамнезі захворювання та життя, а також на даних клініко-лабораторних та інструментальних обстежень. Усім жінкам визначали концентрації гонадотропних і статевих гормонів яєчників у сироватці крові та рівень антимюллерівського гормону (АМГ) на 2–5 день менструального циклу. Пацієнток обстежували на захворювання, які передаються статевим шляхом.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза проводили з використанням трансабдомінального та трансвагінального датчиків (GE Voluson E8 EXPERT, США) у режимі реального часу за стандартною методикою.

На 6–10 день менструального циклу з метою виключення трубного фактора непліддя проводили гістеросальпінгографію (ГСГ), як контрастну речовину використовували 76 % розчин урографіну. За необхідності, у випадку супутньої гінекологічної патології (поліптіла матки, гіперплазія ендометрія, аномалія розвитку матки, лейо-

міома матки із субмукозним розташуванням вузла тощо), впродовж перших семи днів після закінчення менструації проводили гістероскопію та/чи лапароскопію (Karl Storz, Німеччина).

Аналіз крові на вміст мелатоніну не проводили через високу вартість обстеження. Всі пацієнтки були поділені на 4 групи по 19 осіб кожна: жінки контрольної групи (n=19) приймали плацебо, жінки решти трьох груп приймали одночасно перед сном по 9 мг препарату «Віта-мелатонін» виробництва «Київський вітамінний завод» протягом місяця до запланованого зачаття. Пацієнтки 1 групи (n=19) приймали мелатонін та жили відкритим статевим життям під контролем фолікулометрії. Пацієнтки 2 групи (n=19) додатково використовували по 75 МО р-ФСГ виробництва «Merck Serono» (Швейцарія) з 5 дня менструального циклу під контролем фолікулометрії. Пацієнтки 3 групи (n=19) використовували по 200 МО р-ФСГ з 2–3 дня менструального циклу впродовж 8–10 днів. В якості тригера овуляції використовували 6500 МО хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ). 9 пацієнткам 3 групи (n=9) проводили внутрішньоматкову інсемінацію (ВМІ) спермою чоловіка, 10 пацієнток (n=10) були скеровані на проведення ЗІВ+ІКСІ.






Статистичну обробку даних досліджень проводили на персональному комп'ютері з використанням програми STATISTICA 6.0 (Statsoft Inc., США). Кореляції вважали значимими при $p < 0,05$. Результати даних виражали як середнє (М) \pm стандартне відхилення (SD).

Результати та їх обговорення

Середній вік пацієнток склав $30,7 \pm 6,2$ роки. Тривалість непліддя коливалася від 2 до 10 років і становила, в середньому, $3,6 \pm 2,5$ роки. Середній індекс маси тіла обстежених пацієнток був $22,6 \pm 2,4$, фізичний розвиток відповідав віковій нормі. Середній вік менархе склав $13,8 \pm 1,8$ років. Тривалість менструації та менструального циклу у більшості пацієнток відхилень не мали (89,5 %). Учасники досліджуваних груп були схожі за віком, тривалістю менструації, віком менархе та тривалістю менструального циклу, а відмінності не були статистично значущими ($p > 0,05$). Середній показник АМГ склав $1,1 \pm 0,3$ нг/мл, а середній рівень ФСГ – $7,8 \pm 2,3$ мМО/мл. Професійна діяльність пацієнток так чи інакше була пов'язана з роботою у нічний час (робота на хлібозаводі, у сфері ІТ-технологій, у нічних закладах тощо). У контрольній групі спонтанна вагітність настала у 1 пацієнтки (5,2 %), яка закінчилася замиранням на 6 тижні вагітності. В 1 групі вагітність настала у 4 пацієнток (21,1 %). У 2 групі вагітність діагностували у 5 жінок (26,3 %), однак 1 вагітність виявилася біохімічною. Серед пацієнток 3 групи після застосування ВМІ вагітність діагностували у 2 жінок (22,2 %), після проведення ЗІВ у 5 жінок (40 %), однак одна з них виявилася позаматковою. Цікаво, що одну пацієнтку з підгрупи ЗІВ у двох клініках, де вона консультувалася, скеровували на донацію ооцитів. Однак після курсу застосування мелатоніну вагітність настала після ЗІВ+ІКСІ на власних ооцитах та закінчилася кесарським розтином у терміні 38 тижнів. Загальна частота настання вагітності в 3 групах склала 28,1 % ($p = 0,0387$, різниця достовірна порівняно з контрольною групою).

УНІВЕРСАЛЬНИЙ ПРИРОДНИЙ АДАПТОГЕН ЗІ СНОДІЙНИМ ЕФЕКТОМ



-  **Нормалізує зміну сну і неспання**
-  **Нормалізує циркадні ритми**
-  **Підвищує розумову і фізичну працездатність**
-  **Зменшує прояви стресових реакцій**
-  **Чинить на організм імунomodуючу дію**

Вітамін B12 (активний для медичного застосування препарат Віта-мелатонін®). 1 таблетка містить мелатонін 3 мг. Віта-мелатонін® - оптимальним способом синтезується в шишкоподібному тілі (пінфін) мелатонін. Основний ефект Віта-мелатоніну® полягає в гальмуванні скорочення пінфінфін. Мелатонін виробляє головний нейрон гіпоталамики аденогипофіза - норуторію, епіфиз, епіфиз, симпатрию. Крім того, під впливом мелатоніну в середньому мозку і гіпоталаміці здійснюється синтез ГАМК та серотоніну. Завдяки цьому процесу приходить до нормалізації циркадних ритмів, зміни ритмів мелатоніну, різноманітні ендокринні функції статевих функцій, підвищується розумову і фізичну працездатність, зменшується прояв стресових реакцій. Препарат має антижодитичну дію, стимулює акумуляцію ліпідів в клітинах мітохондріальної мембрани, що зменшує рівень холестерину в крові. Нормалізує чинність судинної стінки і збільшує її еластичність, знижуючи мікроциркуляцію. Препарат покращує лише окремі функціональні системи організму, не впливаючи на основну функцію організму. Мелатонін зменшує високочастотний пульс і частоту серцебиття, зменшує тиск крові, зменшує частоту серцебиття в стані спокою, зменшує частоту серцебиття в стані спокою при фізичній активності. Препарат нормалізує автономну нервову регуляцію серця - судинної системи зменшуючи в нічний період, що сприяє нормалізації природного робочого циклу артеріального тиску. Віта-мелатонін®, стимулюючи ритмічність мітохондріального мітохондріального ритму, чинить імунomodуючу дію на організм. Покращує. Для профілактики та лікування розладів циркадних ритмів при неспанні при літній хворобі, що пов'язана з порушенням сталості ритму сну, збільшенням циклічної безсоння, функціональних порушень, безсоння у людей злітної віку (у тому числі при суттєвій емоційній хворобі та гіпернапруги ритму), для підвищення ефективності фізичної працездатності, з зменшенням стресових реакцій та депресивних станів, що зменшують життєвий задоволення. Підвищення артеріального тиску та підвищення холестерину (в старій у віковий етапі віку (у осіб з літньої віку). Препарату можна. Підвищення чинності до зменшення прогресу. Адаптація до змін клімату, літальності, аеробі, стресових реакцій, стресової діяльності. Оскільки застосування Віта-мелатоніну® дозволяє зменшити кількість стресових реакцій, стресових реакцій, стресових реакцій. Сторонніх ефектів не діє. Держимо: 1. 2 таблетки на добі, за 30 хвилин до сну, щодня, вранці та ввечері, час, дозу препарату та тривалість його застосування визначає лікар відповідно до особливостей організму та потреби адаптації (від 2 тижнів до 6 місяців). Не застосовувати довго, не збільшувати дозу, у разі з сильною контрастновою дією мелатоніну. При застосуванні Віта-мелатоніну® слід уникати довгого сонливості. За рецептом.

Регістраційне посвідчення МОЗ: Віта-мелатонін - ВРМ/7895/01/17.11.17

Перед застосуванням уважно ознайомитись з інструкцією та проконсультуватись з лікарем. Призначено для розповсюдження на спеціалізованих закладах медичної тематики.

АТ «Кіївський вітамінний завод», 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

 **КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**
Якісно без компромісів!

За пацієнтками, які не завагітніли або вибули з дослідження через переривання вагітності на ранньому терміні, проводилося динамічне спостереження: 1 раз на 3 місяці виконували УЗД органів малого таза та 1 раз на 6 місяців на 2–3 день менструального циклу визначали рівень ФСГ та АМГ у сироватці крові.

Висновки

Мелатонін може зайняти важливе місце в терапії непліддя. Він позитивно впливає на проходження овуляції та покращує якість ооцитів, що сприяло настанню вагітностей та народженню здорових дітей як у природних циклах, так і при неплідді після застосування допоміжних репродуктивних технологій (внутрішньоматкових інсемінацій та запліднення *in vitro*). В окремих випадках прийом мелатоніну дає можливість уникнути застосування донації ооцитів. Однак потрібні додаткові дослідження з даної тематики для отримання більш аргументованих результатів та висновків.

Резюме

Влияние мелатонина на овуляцию и качество ооцитов на этапе планирования беременности

М. Й. Малачинская, Н. С. Вереснюк

КНП ЛОС «Львовский областной центр репродуктивного здоровья населения», Львов, Украина
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

Изучено влияние мелатонина, как локального антиоксиданта, на процесс прохождения овуляции и улучшение качества ооцитов.

Обследовано 76 женщин с первичным бесплодием, которые были поделены на 4 группы по 19 человек. Пациентки контрольной группы получали плацебо, пациентки других трех групп (57 женщин) принимали одно-моментно перед сном по 9 мг препарата «Вита-мелатонин» производства «Киевский витаминный завод» в течение месяца до планируемого зачатия. Пациентки первой группы принимали мелатонин и жили открытой половой жизнью под контролем фолликулометрии. Пациентки второй группы добавочно использовали по 75 МЕ рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (р-ФСГ) с 5 дня менструального цикла под контролем фолликулометрии. Пациентки третьей группы одновременно с мелатонином получали по 200 МЕ р-ФСГ с 2–3 дня менструального цикла на протяжении 8–10 дней. Диагноз базировался на жалобах, анамнезе заболевания и жизни, а также на данных клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

Общая частота наступления беременности в 3 группах была достоверно более высокой, по сравнению с контрольной группой ($p=0,0387$), и составила 28,1% (16 пациенток).

Мелатонин позитивно влияет на прохождение овуляции и улучшает качество ооцитов, что способствует наступлению беременностей и рождению здоровых детей как в естественных циклах, так и при бесплодии после применения вспомогательных репродуктивных технологий. У женщин репродуктивного возраста до 40 лет терапия мелатонином улучшает качество ооцитов и в отдельных случаях дает возможность избежать применения донации ооцитов.

Ключевые слова: антиоксидант, овуляция, качество ооцитов, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, вита-мелатонин

Список використаної літератури

1. Гарипова Г. Х. Клиническое значение мелатонина в течении и прогрессировании гиперпластических процессов эндометрия : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Г. Х. Гарипова. – Казань, 2008. – 24 с.
2. Де Вільєрс Т. Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії Асоціації гінекологів-ендокринологів України, 2015 / Т. де Вільєрс, Т. Ф. Татарчук // Репродуктивно ендокринологія. – 2016. – Vol. 1, № 27. – С. 8–25.
3. A pilot double-blind randomised placebo-controlled dose-response trial assessing the effects of melatonin on infertility treatment (MIART): study protocol / S. Fernando, T. Osianlis, B. Vollenhoven [et al.] // *BMJ*. – 2014. – Vol. 4, № 8. – P. e005986.
4. Cipolla-Neto J. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights / J. Cipolla-Neto, F. G. do Amaral // *Endocr. Rev.* – 2018. – Vol. 39, № 6. – P. 990–1028.
5. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / A. Schwertner, C. C. Conceicao Dos Santos, G. D. Costa [et al.] // *Pain*. – 2013. – Vol. 154, № 6. – P. 874–881.
6. Essential actions of melatonin in protecting the ovary from oxidative damage / M. N. Cruz, C. L. Leal, J. F. Cruz [et al.] // *Theriogenology*. – 2014. – Vol. 82, № 7. – P. 925–932.
7. Grad B. R. The role of melatonin and serotonin in aging / B. R. Grad, R. Rozenwaig // *Psychoneuroendocrinology*. – 1993. – Vol. 18, № 4. – P. 283–295.
8. Melatonin and female reproduction / H. Tamura, A. Takasaki, T. Taketani [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2014. – Vol. 40. – P. 1–11.
9. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle / H. Tamura, A. Takasaki, T. Taketani [et al.] // *Endocr. J.* – 2013. – Vol. 60, № 1. – P. 1–13.

Summary

The influence of melatonin on ovulation and the quality of oocytes at the stage of pregnancy planning

M. Y. Malachynska, N. S. Veresnyuk

Municipal Non-profit Enterprises of Lviv Regional Council
«Lviv Regional Center of reproductive health», Lviv, Ukraine
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The effect of melatonin as a local antioxidant on the process of ovulation and the improvement of oocyte quality has been studied.

A total of 76 women with primary infertility were examined and were divided into 4 groups of 19 individuals. The control group received placebo, and the other 3 groups (57 women) received 9 mg of «Vita-melatonin» one month before the scheduled conception. The first group received melatonin and lived an open sex life under the control of folliculometry. The second group additionally used 75 IU of recombinant follicle stimulating hormone (r-FSH) from day 5 of the menstrual cycle under the control of folliculometry. The third group at the same time with melatonin received 200 IU of r-FSH from 2–3 days of the menstrual cycle for 8–10 days. The diagnosis was based on complaints, medical history, clinical, laboratory and instrumental examinations.

The overall pregnancy rate in the 3 groups was significantly higher compared to the control group ($p=0,0387$) and was 28.1% (16 patients).

Melatonin has a positive effect on ovulation and improves the quality of oocytes, which has contributed to the onset of pregnancy and the birth of healthy children both in natural cycles and in infertility after the use of assisted reproductive technologies. In women of reproductive age up to 40 years, melatonin therapy improves the quality of oocytes and in some cases helps to avoid the use of oocyte donation.

Key words: antioxidant, ovulation, oocyte quality, infertility, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, vita-melatonin