

Роль мелатонина в обеспечении мужского репродуктивного здоровья

© А.В. ЕРШОВ^{1,2}, З.Ш. МАНАСОВА¹, Н.С. АНДРИУЦА¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия;

²ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлен анализ актуальных данных литературы о проблемах мужской репродукции. Рассмотрены особенности регуляции процесса сперматогенеза в норме и при воздействии различных повреждающих факторов. Описана роль мелатонина в качестве важнейшего регулятора сперматогенеза. Отражены основные биохимические антиоксидантные свойства мелатонина. Продемонстрированы результаты исследований, посвященных изучению действия мелатонина на мужскую фертильность. Основываясь на данных литературы, можно предположить, что влияние мелатонина на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось и на уровень тестостерона является одним из ключевых факторов регуляции сперматогенеза. Уникальные метаболические эффекты мелатонина позволяют заключить, что его применение в андрологии может оказаться перспективной фармакотерапевтической стратегией в борьбе с мужским бесплодием.

Ключевые слова: сперматогенез, регуляция, мелатонин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ершов А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>

Манасова З.Ш. — <https://orcid.org/0000-0002-3003-4362>

Андриуца Н.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5425-7707>

Автор, ответственный за переписку: Ершов А.В. — e-mail: salavatprof@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Ершов А.В., Манасова З.Ш., Андриуца Н.С. Роль мелатонина в обеспечении мужского репродуктивного здоровья. *Проблемы репродукции*. 2023;29(5):111–118. <https://doi.org/10.17116/repro202329041111>

The role of melatonin in ensuring male reproductive health

© A.V. ERSHOV^{1,2}, Z.Sh. MANASOVA¹, N.S. ANDRIUTSA¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Federal Scientific and Clinical Center of Resuscitation and Rehabilitation, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article provides an analysis of current information about the problems of male reproduction. The data on the peculiarities of regulation of the process of spermatogenesis in normal and under the influence of various damaging factors are presented. The role of melatonin as the most important regulator of spermatogenesis is described. The main biochemical antioxidant properties of melatonin are reflected. The results of studies devoted to the study of the effects of melatonin on male fertility are demonstrated. Based on the literature data, it can be assumed that the effect of melatonin on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and on testosterone levels is one of the key factors in the regulation of spermatogenesis. Given the unique metabolic effects of melatonin, its use in andrology may prove to be a very effective pharmacotherapeutic strategy in the fight against male infertility.

Keywords: spermatogenesis, regulation, melatonin.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Ershov A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>

Manasova Z.Sh. — <https://orcid.org/0000-0002-3003-4362>

Andriutsa N.S. — <https://orcid.org/0000-0001-5425-7707>

Corresponding author: Ershov A.V. — e-mail: salavatprof@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Ershov AV, Manasova ZSh, Andriutsa NS. The role of melatonin in ensuring male reproductive health. *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2023;29(5):111–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro202329041111>

Бесплодие является одной из актуальных медико-социальных проблем современности, поскольку затрагивает почти 186 млн человек во всем мире, занимает третье место по распространенности после онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, приводит к семейной дисгармонии и нарушению социальной адаптации [1—3]. Лечение бесплодия представляет собой важную задачу для общественного здравоохранения [4]. Каждый год во всем мире ученые отмечают снижение рождаемости [5], что неизбежно приближает планету к демографическому кризису. С бесплодием сталкивается каждая шестая супружеская пара, что составляет около 9—15% населения [6]. В 20—30% случаев, а по некоторым данным, в 50% случаев основной причиной бесплодия является мужской фактор [4, 7—10]. В нашей стране наблюдается отчетливая тенденция увеличения как общего числа мужчин, больных бесплодием, так и первично выявленных больных. Если в 2000 г. данные показатели составляли 17,7 и 31,0 на 100 тыс. мужского населения, то в 2018 г. они увеличились до 44,0 и 90,8 соответственно [11].

Данные литературы свидетельствуют, что за последние 50 лет показатели репродуктивного здоровья мужчин ухудшились [4]. По мнению ученых, понятие мужского бесплодия выходит далеко за рамки репродуктологии, поскольку инфертильность служит биомаркером общего состояния мужского здоровья [12, 13]. Сообщается, что бесплодные мужчины имеют более высокий риск смерти по сравнению с фертильными мужчинами, причем он возрастает параллельно с ухудшением качества спермы [14]. Результаты исследований подтверждают, что мужское бесплодие имеет двунаправленную связь с хронической патологией и онкологическими заболеваниями [15]. Доказано, что мужское бесплодие ассоциируется с повышенным риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и опухолей мочеполовой системы [16, 17].

Сперматогенез представляет собой длительный, сложный и тонко отлаженный процесс, в ходе которого из недифференцированных клеток, имеющих диплоидный набор хромосом, образуются высокоспециализированные гаплоидные клетки — сперматозоиды. В сперматогенезе существует ряд контрольных точек, гарантирующих получение высококачественного и высокоточного продукта ДНК. Сперматогенез напрямую связан с физиологией яичек [18]. В этом процессе участвуют соматические клетки яичка, включая клетки Сертоли, перитубулярные миоидные клетки и клетки Лейдига [19]. Во время сперматогенеза развивающиеся сперматозоиды очень чувствительны к экзогенным или эндогенным повреждающим факторам [20].

Начало сперматогенеза приходится на подростковый период и сохраняется до глубокой старости [10]. Процесс сперматогенеза занимает пример-

но 64—72 дня. Сперматозоиды, находящиеся в яичке и его придатке, слабо подвижны или вовсе неподвижны и, следовательно, неспособны к оплодотворению яйцеклетки. При эякуляции сперматозоиды, вышедшие из хвоста придатка яичка, смешиваются с секретами добавочных желез (семенных пузырьков, предстательной железы) в определенной последовательности и приобретают подвижность. Во время семяизвержения (эякуляции) выделяется от 2 до 5 мл спермы, в которой содержится от 60 до 200 млн сперматозоидов [21].

Важнейшими органеллами, обеспечивающими жизнедеятельность сперматозоидов, являются митохондрии [22], располагающиеся по периферии хвостовых микротрубочек [23]. Митохондрии сперматозоидов играют решающую роль в функциях спермы, включая выработку энергии, необходимой для подвижности сперматозоидов, и выработку активных форм кислорода, которые в физиологическом диапазоне помогают созреванию сперматозоидов, их капцитации и акросомной реакции. Они также играют роль в каскадах передачи сигналов кальция, в процессах апоптоза и гиперактивации сперматозоидов. Любая дисфункция митохондрий сперматозоидов сопровождается увеличением выработки активных форм кислорода и может приводить к состоянию окислительного стресса и снижению выработки энергии, что в конечном итоге вызывает повреждение ДНК сперматозоидов, нарушение подвижности сперматозоидов и параметров спермы, а также снижение мужской фертильности. Кроме того, мутации митохондриальной ДНК сперматозоидов человека могут приводить к нарушению подвижности сперматозоидов и других параметров, ведущих к мужскому бесплодию [1].

Функция яичек регулируется путем взаимодействия эндокринных и паракринных механизмов. Лютеинизирующий гормон и фолликулостимулирующий гормон являются ключевыми эндокринными факторами, контролирующими функцию яичек и сперматогенез [24]. При связывании в передней доле гипофиза гипоталамического гонадотропин-рилизинг-гормона со специфическими рецепторами происходит высвобождение лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и поступление их в кровь. Далее в интерстиции яичка лютеинизирующий гормон связывается с клетками Лейдига, стимулируя выработку андрогенов. В свою очередь фолликулостимулирующий гормон связывается с клетками Сертоли в семенных канальцах, стимулируя их секреторную активность и дальнейший рост. Тестостерон по механизму отрицательной обратной связи воздействует на дугообразное ядро гипоталамуса, подавляя KISS1-нейроны, секретирующие kissептин, тем самым ингибируя высвобождение гонадотропин-рилизинг-гормона. Сообщается также о важной роли мелатонина в регуляции сперматогенеза. Мелатонин связывает-

ся со специфическими рецепторами и повышает чувствительность клеток Лейдига к лютеинизирующему гормону, увеличивая секрецию тестостерона. Кроме того, мелатонин повышает чувствительность клеток Сертоли к фолликулостимулирующему гормону и модулирует клеточный рост, пролиферацию и секреторную активность нескольких типов тестикулярных клеток [25].

Зародышевые клетки находятся в тесном контакте с клетками Сертоли на всех стадиях сперматогенеза и нуждаются в структурной и функциональной поддержке со стороны клеток Сертоли. В отличие от половых клеток, эти соматические клетки экспрессируют половые стероиды и рецепторы фолликулостимулирующего гормона. Увеличение передачи сигналов фолликулостимулирующего гормона может быть достаточным для инициации сперматогенеза путем активации функции клеток Сертоли [26]. Дисбаланс уровня данных гормонов в сыворотке крови вызывает нарушения сперматогенеза и мужское бесплодие.

Изучение причин мужского бесплодия является одним из приоритетных направлений науки, поскольку это сложное заболевание с большим количеством факторов риска [6]. Следует отметить, что в 30–45% случаев причину мужского бесплодия выявить не удается [11, 27].

Выделяют эндогенные и экзогенные факторы риска развития мужского бесплодия. Основными эндогенными факторами нарушения мужской фертильности являются аномалии развития органов мочеполовой системы, эректильная дисфункция, нарушения эякуляции, наличие генетической, иммунной, эндокринной, соматической патологии, окислительный стресс. К экзогенным факторам, негативно влияющим на мужскую фертильность, относят производственные и экологические факторы, особенности образа жизни, вредные привычки [11, 28, 29]. Многочисленные исследования показали, что факторы, связанные с неправильным образом жизни, включая курение, алкоголь, наркотики, особенности питания, ожирение, крайне негативно влияют на мужскую фертильность [30, 31].

Наряду с глобальным ростом мужского бесплодия все более актуальной проблемой человечества становится ожирение. Доказано, что ожирение может снижать потенциал мужской фертильности [32]. По данным литературы, ожирение увеличивает риск бесплодия более чем на 20% [9].

Патофизиологические изменения, вызванные ожирением и отрицательно влияющие на мужскую репродуктивную систему, опосредуются главным образом через гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, представляющую собой основной эндокринный регулятор репродуктивных функций [27].

Ожирение наряду с хроническим воспалением увеличивает скорость метаболизма и содержание активных форм кислорода в ткани семенников и спер-

матозоидах. Окислительный стресс имеет положительную корреляцию с увеличением индекса массы тела и повреждением ДНК сперматозоидов, но отрицательную корреляцию со снижением подвижности сперматозоидов и реакцией акросом [9]. Повышение температуры гонад у мужчин с ожирением также может вести к изменению параметров сперматозоидов, поскольку значительно усугубляет окислительный стресс, тем самым снижая подвижность и концентрацию сперматозоидов и увеличивая повреждение ДНК [9].

Еще одной масштабной проблемой современного общества становится нарушение сна. Причина наблюдаемого постоянного недосыпания кроется в стрессе, связанном с необходимостью удовлетворения основных социально-экономических потребностей, обременении рутинной работой, распорядком дня, учебой и общественными мероприятиями. Исследования показывают, что качество, время и продолжительность сна влияют на фертильность [33, 34]. Так, в исследовании параметров качества спермы у 842 здоровых мужчин, выполненном H.G. Chen и соавт., выявлено, что как избыточная, так и недостаточная продолжительность сна, а также плохое качество сна влекут за собой ухудшение параметров качества спермы [34]. Отсутствие сна изменяет уровень репродуктивных гормонов, которые играют ключевую роль в определении тенденций мужской и женской фертильности [33]. Нарушение суточного ритма, вызванное сменной работой, также влияет на репродуктивное здоровье путем нарушения регуляции выработки половых стероидов, гонадотропинов и пролактина. В исследовании N. Deng и соавт. выявлена связь между нестандартной сменной работой и усилением симптомов гипогонадизма, плохими параметрами спермы, снижением фертильности, симптомами со стороны нижних мочевыводящих путей и раком предстательной железы [13].

Интересные данные получены в исследовании A. Green и соавт., которые оценивали взаимосвязь между вечерним воздействием световых экранов цифровых мультимедийных устройств, показателями сна и качества спермы. Использование смартфонов и планшетов вечером и после сна отрицательно коррелировало с подвижностью сперматозоидов, прогрессивной подвижностью сперматозоидов и концентрацией сперматозоидов и положительно коррелировало с долей неподвижных сперматозоидов. Авторы отметили наличие положительной корреляции между продолжительностью сна и подвижностью сперматозоидов [35].

Не вызывает сомнений тот факт, что окислительный стресс приводит к дисфункции сперматозоидов. Нарушение баланса между оксидантами и антиоксидантами может оказывать сильное токсическое воздействие на сперматогенез, влияя на выработку избыточного количества оксидантов [36, 37]. Потребле-

ние кислорода многократно увеличивается во время физических упражнений, что также может привести к увеличению содержания активных форм кислорода и оказать негативное влияние на фертильность, что особенно актуально у мужчин-спортсменов [20].

Окислительный стресс идентифицирован как основной общий механизм, с помощью которого различные эндогенные и экзогенные факторы могут вызывать идиопатическое мужское бесплодие [27].

Активные формы кислорода — это собирательный термин, обозначающий несколько побочных продуктов клеточного метаболизма и других биологических процессов, включая супероксидный анион, перекись водорода и гидроксильный радикал [3]. Для конденсации сперматозоидов, гиперактивации, акросомальной реакции и оплодотворения яйцеклетки сперматозоидом необходимы низкие уровни активных форм кислорода [3, 9]. Высокие уровни активных форм кислорода нейтрализуют антиоксиданты в семенной плазме и вызывают окислительный стресс. Повреждение ДНК в результате окислительного стресса может привести к гибели клеток в результате апоптоза, стимуляции мутаций и ингибированию синтеза ДНК [20].

По мнению ряда ученых, повреждение сперматозоидов активными формами кислорода является основной причиной бесплодия в 30—80% случаев [2, 38]. Сперматозоиды чрезвычайно чувствительны к окислительному стрессу. Под воздействием активных форм кислорода в сперматозоидах происходят процессы перекисного окисления липидов, что обусловлено наличием у них цитоплазматических мембран, богатых ненасыщенными жирными кислотами. Более того, эти клетки неспособны устранять повреждения, вызванные окислительным стрессом, вследствие недостатка необходимых цитоплазматических ферментов. Кроме того, снижение подвижности и гибель сперматозоидов происходят из-за потери аденозинтрифосфата, вызванной перекисным окислением липидов с последующим повреждением аксонемы. Окислительный стресс косвенно влияет на гипоталамические оси и может нарушать секрецию половых гормонов. Активные формы кислорода снижают уровень мужских половых гормонов, нарушают их баланс и соответственно работу репродуктивной системы [9]. Распространенность окислительного стресса в яичках приводит к снижению выработки тестостерона из-за повреждения клеток Лейдига или других эндокринных структур, таких как передняя доля гипофиза [2].

Многочисленные экзогенные и эндогенные факторы, включая генетические, эпигенетические, вредные привычки, такие как чрезмерное потребление алкоголя, курение, а также воздействие радиации, ожирение, инфекции и варикоцеле, могут повышать уровень окислительного стресса в организме, тем самым приводя к бесплодию [9].

Наряду с изучением причин мужского бесплодия чрезвычайную актуальность имеет поиск эффективных методов лечения данной патологии. Учитывая особенности патофизиологии мужской инфертильности, следует отметить, что перспективным направлением в ее терапии является применение антиоксидантов. На сегодняшний день в литературе представлено большое количество сообщений, свидетельствующих об эффективности препаратов из этой группы. Так, в обзоре, представленном F. Dimitriadis и соавт., в который вошли 29 исследований, выявлено существенное положительное влияние антиоксидантных добавок на результаты вспомогательных репродуктивных технологий, параметры спермы и коэффициент живорождения. Положительное влияние на мужскую фертильность выявлено у следующих антиоксидантных добавок: это карнитины, витамины E и C, N-ацетилцистеин, коэнзим Q10, селен, цинк, фолиевая кислота и ликопин [39], однако следует признать недостаточную эффективность существующих методов. При этом результаты недавних исследований, посвященных изучению влияния мелатонина на репродуктивную функцию мужчин, обнадеживают.

Мелатонин (N-ацетилметокситриптамин) является нейроэндокринным гормоном, который вырабатывается, главным образом, шишковидной железой из триптофана и высвобождается в соответствии с циркадным ритмом, зависящим от цикла «свет-темнота» [40, 41].

Биосинтез мелатонина начинается с превращения аминокислоты триптофана в серотонин путем гидроксирования/декарбоксилирования с дальнейшей трансформацией серотонина в N-ацетилсеротонин под действием фермента арилалкиламин-N-ацетилтрансферазы. Затем N-ацетилсеротонин метилируется ферментом гидроксиндол-O-метилтрансферазой с образованием мелатонина [42].

Мелатонин является сигнальной молекулой с уникальным профилем суточной секреции, максимум которой приходится на темное время суток [43]. Стимуляция шишковидной железы происходит в темноте, тогда как свет подавляет ее активность [44]. Данный эффект мелатонина реализуется помощью рецепторов MT1 и MT2 на нейронах супрахиазматического ядра гипоталамуса [41].

Путь преобразования внешних раздражителей, связанных со светом, во внутренний стимул, запускающий выработку мелатонина, происходит в определенной последовательности событий. Кванты света поглощаются светочувствительными ганглиозными клетками сетчатки и передаются через ретиногипоталамический путь к супрахиазматическому ядру, которое считается центральными биологическими часами. Затем сигнал поступает в паравентрикулярное ядро и через верхний грудной промежуточно-латеральный клеточный столбик к верхнему шейному ганглию, а затем к шишковидной железе по симпатическим во-

локнам [40]. При отсутствии светового стимула выработка мелатонина регулируется с помощью циклов обратной связи. Мелатонин не накапливается и после своей секреции он немедленно диффундирует в кровь и спинномозговую жидкость (ликвор) [40]. Концентрация мелатонина в III желудочке в 20—30 раз выше, чем в образцах крови [45].

Экстрапинеальный синтез мелатонина не регулируется циркадными циклами и осуществляется меланоцитами, кератиноцитами, гепатоцитами, энтерохромаффиноподобными клетками слизистой оболочки пищеварительного тракта, альвеолярными и другими резидентными макрофагами [46, 47].

Основной функцией мелатонина является регуляция циркадных ритмов [48], что обуславливает его широкое применение в качестве эффективного адаптогенного средства при нарушении сна и ритма «сон-бодрствование». Кроме того, научной общественностью активно обсуждаются дополнительные возможности применения мелатонина при иной патологии [41]. Показано, что мелатонин влияет на репродуктивную сферу как женщин, так и мужчин [47].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о важной роли мелатонина в синхронизации различных репродуктивных процессов, включая половое созревание, функционирование половых желез, зачатие, беременность и деторождение, регуляцию сезонных и суточных ритмов [49]. На сегодняшний день весьма перспективным направлением является применение мелатонина с целью лечения мужского бесплодия и улучшения качества спермы [50, 51].

Все чаще антиоксидантные, иммуномодуляторные и регуляторные свойства мелатонина рассматривают как значимые патогенетические факторы, влияющие практически на все уровни оси гипоталамус-гипофиз-гонады [52]. Мелатонин регулирует мужскую репродуктивную функцию за счет влияния на секрецию гонадолиберина и лютеинизирующего гормона, регуляцию синтеза тестостерона и созревания тестикул, ограничения окислительного стресса в органах репродукции в условиях воспаления или токсического воздействия [41].

Кроме того, этот гормон обладает естественной антиоксидантной способностью и может поглощать свободные радикалы. Так, в исследовании F. Zhao и соавт. показано, что вызванный тепловым стрессом окислительный стресс оказывает повреждающее действие на сперматозоиды человека, снижая их подвижность и жизнеспособность. Применение мелатонина позволяет снизить окислительное повреждение за счет подавления образования митохондриальных активных форм кислорода в сперматозоидах, увеличения потенциала митохондриальной мембраны, уменьшения образования продуктов перекисного окисления липидов, уменьшения повреждения ДНК сперматозоидов и апоптоза [3]. Аналогичные резуль-

таты получены в экспериментальном исследовании D.Z. Qin и соавт. Ученые сообщают, что мелатонин обладает значительным потенциалом в плане уменьшения апоптоза сперматозоидов и повреждения яичек, вызванного гипертермией [53].

В экспериментальном исследовании A. Moayeri и соавт. изучено действие мелатонина на семенники лабораторных животных при физических нагрузках (плавание). В результате исследования выявлено, что плавание снижает все параметры, характеризующие функциональное состояние сперматозоидов. По мнению авторов, мелатонин индуцирует выработку антиоксидантных ферментов в тканях яичек и уменьшает степень апоптотических изменений, вызванных принудительными упражнениями [20].

E. Riviere и соавт. изучали влияние перорального приема мелатонина в ежедневной дозе 3 мг на показатели местного воспаления, окислительного стресса и развития фиброза стенки канальцев у взрослых мужчин молодого и среднего возраста с бесплодием. Прием мелатонина способствовал снижению уровня маркеров, связанных с воспалением и окислительным стрессом, и улучшил состояние стенки канальцев [54].

Ряд работ демонстрирует положительные эффекты мелатонина при токсическом воздействии [55, 56]. Например, X. Zhang и соавт. сообщают, что мелатонин эффективно защищает сперматогонии от стресса, вызванного химиотерапией и окислением. Непрерывная инъекция мелатонина эффективно снижала цитотоксичность бусульфана, препятствовала апоптозу путем нейтрализации активных форм окисления, индуцируемых данным препаратом [55]. S. Amirjannaty и соавт. в экспериментальном исследовании изучали действие мелатонина на параметры спермы человека, обработанной кадмием. По результатам исследования авторы сделали вывод, что кадмий как тяжелый металл может нанести вред сперматозоидам и мужской репродуктивной системе, влияя на подвижность, морфологию, выживаемость и фрагментацию ДНК в сперме, а применение мелатонина способствует снижению повреждающего действия кадмия на показатели спермы [56].

С каждым днем в научной литературе растет число публикаций, содержащих информацию о благоприятном влиянии мелатонина на сперматогенез при воздействии различных повреждающих факторов [42, 57, 58]. Так, интересные данные получены в исследовании, выполненном С.А. Oladele и соавт. Результаты данного исследования показали, что добавка мелатонина способствует восстановлению эндокринной функции и целостности сперматозоидов у крыс с ожирением путем подавления механизма, зависящего от окислительного стресса [42]. Данные, полученные S. Kazemzadeh и соавт., показали, что добавление мелатонина в среду для криоконсервирования существенно повышало жизнеспособность и снижало внутриклеточную генерацию активных форм кис-

лорода и апоптоз в замороженных–размороженных сперматогонияльных стволовых клетках [57]. В исследовании N. Pandey и S. Giri изучено влияние радиочастотного излучения типа глобальной системы мобильной связи (Global System for Mobile Communications) 900 МГц и добавок с содержанием мелатонина на развитие зародышевых клеток во время сперматогенеза швейцарских мышей–альбиносов. У животных, подвергшихся воздействию радиочастотного излучения, наблюдались обширные повреждения ДНК в зародышевых клетках наряду с остановкой сперматогенеза на домейотических стадиях, что приводило к снижению количества сперматозоидов и аномалиям головки сперматозоидов. При лабораторном исследовании у таких животных регистрировалось избыточное образование свободных радикалов, что привело к морфологическим изменениям в семенниках и зародышевых клетках. Однако эти эффекты были либо менее выражены, либо отсутствовали у животных,

подвергшихся воздействию радиочастотного излучения, при приеме мелатонина [58].

Таким образом, анализ литературы показал, что мелатонин играет важную роль в регуляции функций мужской половой системы. Основываясь на данных литературы, можно предположить, что влияние мелатонина на гипоталамо–гипофизарно–гонадную ось и на уровень тестостерона является одним из ключевых факторов регуляции сперматогенеза. С учетом уникальных метаболических эффектов мелатонина его применение в андрологии может оказаться перспективной фармакотерапевтической стратегией в борьбе с мужским бесплодием. Требуются дальнейшие долгосрочные, более крупные исследования по изучению эффективности и безопасности применения мелатонина в терапии мужского бесплодия.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kumar N. Sperm Mitochondria, the Driving Force Behind Human Spermatozoa Activities: Its Functions and Dysfunctions — A Narrative Review. *Current Molecular Medicine*. 2023;23(4):332-340. <https://doi.org/10.2174/1566524022666220408104047>
- Hussain T, Kandeel M, Metwally E, Murtaza G, Kalhor DH, Yin Y, Tan B, Chughtai MI, Yaseen A, Afzal A, Kalhor MS. Unraveling the harmful effect of oxidative stress on male fertility: A mechanistic insight. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1070692. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1070692>
- Zhao F, Whiting S, Lambourne S, Aitken RJ, Sun YP. Melatonin alleviates heat stress-induced oxidative stress and apoptosis in human spermatozoa. *Free Radical Biology and Medicine*. 2021;164:410-416. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.014>
- Calogero AE, Cannarella R, Agarwal A, Hamoda TA, Rambhatla A, Saleh R, Boitrelle F, Ziouziou I, Toprak T, Gul M, Avidor-Reiss T, Kavoussi P, Chung E, Birowo P, Abou Ghayda R, Ko E, Colpi G, Dimitriadis F, Russo GI, Martinez M, Calik G, Kandil H, Salvio G, Mostafa T, Lin H, Park HJ, Gherabi N, Phuoc NHV, Quang N, Adriansjah R, Vignera SL, Micic S, Durairajanayagam D, Serefoglu EC, Karthikeyan VS, Kothari P, Atmoko W, Shah R. The Renaissance of Male Infertility Management in the Golden Age of Andrology. *World Journal of Men's Health*. 2023;41(2):237-254. <https://doi.org/10.5534/wjmh.220213>
- Okonofua FE, Ntoimo LFC, Omonkhua A, Ayodeji O, Olafusi C, Unuabonah E, Ohenhen V. Causes and risk factors for Male infertility: A scoping review of published studies. *Journal of General Medicine*. 2022;15:5985-5997. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S363959>
- Wagner AO, Turk A, Kunej T. Towards a Multi-Omics of Male Infertility. *World Journal of Men's Health*. 2023;41(2):272-288. <https://doi.org/10.5534/wjmh.220186>
- Borghet MV, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*. 2018;62:2-10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
- Heidarzadi S, Rashidi Z, Jalili C, Gholami M. Overview of biological effects of melatonin on testis: A review. *Andrologia*. 2022;54(11):14597. <https://doi.org/10.1111/and.14597>
- Barati E, Nikzad H, Karimian M. Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020;77(1):93-113. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03253-8>
- Christin-Maitre S, Young J. Androgens and spermatogenesis. *Annales d'Endocrinologie*. 2022;83(3):155-158. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.04.010>
- Литвинова Н.А., Лесников А.И., Толочко Т.А., Шмелев А.А. Эндогенные и экзогенные факторы, влияющие на мужскую фертильность. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(2):124-135. Litvinova NA, Lesnikov AI, Tolochko TA, Shmelev AA. Endogenous and exogenous factors affecting male fertility. *Fundamentalnaya i klinicheskaya medicina*. 2021;6(2):124-135. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-124-135>
- Choy JT, Eisenberg ML. Male infertility as a window to health. *Fertility and Sterility*. 2018;110(5):810-814. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.015>
- Deng N, Kohn TP, Lipshultz LI, Pastuszak AW. The Relationship between Shift Work and Men's Health. *Sexual Medicine Reviews*. 2018;6(3):446-456. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.11.009>
- Giudice F, Kasman AM, Chen T, De Berardinis E, Busetto GM, Sciarra A, Ferro M, Lucarelli G, Belladelli F, Salonia A, Eisenberg ML. The association between mortality and male infertility: systematic review and meta-analysis. *Urology*. 2021;154:148-157. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2021.02.041>
- Kasman AM, Del Giudice F, Eisenberg ML. New insights to guide patient care: the bidirectional relationship between male infertility and male health. *Fertility and Sterility*. 2020;113:469-477. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.01.002>
- Chen PC, Chen YJ, Yang CC, Lin TT, Huang CC, Chung CH, Sun CA, Chien WC. Male infertility increases the risk of cardiovascular diseases: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *World Journal of Men's Health*. 2022;40:490-500. <https://doi.org/10.5534/wjmh.210098>

17. Hanson BM, Eisenberg ML, Hotaling JM. Male infertility: a biomarker of individual and familial cancer risk. *Fertility and Sterility*. 2018;109:6-19. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.11.005>
18. Bertolla RP, Sperm biology and male reproductive health. *Scientific Reports*. 2020;10(1):21879. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78861-7>
19. Du L, Chen W, Cheng Z, Wu S, He J, Han L, He Z, Qin W. Affiliations expand Novel Gene Regulation in Normal and Abnormal Spermatogenesis. *Cells*. 2021;10(3):666. <https://doi.org/10.3390/cells10030666>
20. Moayeri A, Mokhtari T, Hedayatpour A, Abbaszadeh HA, Mohamadpour S, Ramezanihah H, Shokri S. Impact of melatonin supplementation in the rat spermatogenesis subjected to forced swimming exercise. *Andrologia*. 2018;50(3). <https://doi.org/10.1111/and.12907>
21. Сатаева Т.П., Ковальчук А.В., Кутя С.А. Жизненный цикл сперматозоида. Нормы и нарушения. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2018;8(1):113-122. Sataeva TP, Kovalchuk AV, Kutya SA. The life cycle of the sperm. Norm and violations. *Krimskii zhurnal eksperimentalnoi i klinicheskoi medicini*. 2018;8(1):113-122. (In Russ.).
22. Losano JDA, Angrimani DSR, Ferreira Leite R, Simões da Silva BDC, Barnabe VH, Nichi M. Spermatic mitochondria: role in oxidative homeostasis, sperm function and possible tools for their assessment. *Zygote*. 2018;26(4):251-260. <https://doi.org/10.1017/S0967199418000242>
23. Vertika S, Singh KK, Rajender S. Mitochondria, spermatogenesis, and male infertility — an update. *Mitochondrion*. 2020;54:26-40. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.06.003>
24. Oduwole OO, Huhtaniemi IT, Misrahi M. The Roles of Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone and Testosterone in Spermatogenesis and Folliculogenesis Revisited. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(23):12735. <https://doi.org/10.3390/ijms222312735>
25. Ершов А.В., Грошева М.Н., Степанянц С.В., Яковлев А.В. Влияние сна на структурно-функциональное состояние предстательной железы. *Consilium Medicum*. 2022;24(11):816-821. Ershov AV, Grosheva MN, Stepanyants SV, Yakovlev AV. The effect of sleep on the structural and functional state of the prostate gland. *Consilium Medicum*. 2022;24(11):816-821. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.11.202022>
26. Santi D, Crepieux P, Reiter E, Spaggiari G, Brigante G, Casarini L, Rochira V, Simoni M. Follicle-stimulating hormone (FSH) action on spermatogenesis: a focus on physiological and therapeutic roles. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(4):1014. <https://doi.org/10.3390/jcm9041014>
27. Sengupta P, Roychoudhury S, Nath M, Dutta S. Oxidative Stress and Idiopathic Male Infertility. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2022;1358:181-204. https://doi.org/10.1007/978-3-030-89340-8_9
28. Almujaaydil MS. The Role of Dietary Nutrients in Male Infertility: A Review. *Life*. 2023;13(2):519. <https://doi.org/10.3390/life13020519>
29. Kaminski P, Baszyński J, Jerzak I, Kavanagh BP, Nowacka-Chiari E, Polanin M, Szymański M, Wozniak A, Kozera W. External and Genetic Conditions Determining Male Infertility. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:5274. <https://doi.org/10.3390/ijms21155274>
30. Leisegang K, Dutta S. Do lifestyle practices impede male fertility? *Andrologia*. 2021;53:13595. <https://doi.org/10.1111/and.13595>
31. Karmon AE, Toth TL, Chiu Y-H, Gaskins AJ, Tanrikut C, Wright DL, Hauser R, Chavarro JE. Male caffeine and alcohol intake in relation to semen parameters and *in vitro* fertilization outcomes among fertility patients. *Andrology*. 2017;5:354-361.
32. Siddeek B, Mauduit C, Simeoni U, Benahmed M. Sperm epigenome as a marker of environmental exposure and lifestyle, at the origin of diseases inheritance. *Mutation Research. Reviews in Mutation Research*. 2018;778:38-44. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2018.09.001>
33. Lateef OM, Akintubosun MO. Sleep and Reproductive Health. *Journal of Circadian Rhythms*. 2020;18:1. <https://doi.org/10.5334/jcr.190>
34. Chen HG, Sun B, Chen YJ, Chavarro JE, Hu SH, Xiong CL, Pan A, Meng TQ, Wang YX, Messerlian C. Sleep duration and quality in relation to semen quality in healthy men screened as potential sperm donors. *Environment International*. 2020;135:105368. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105368>
35. Green A, Barak S, Shine L, Kahane A, Dagan Y. Exposure by males to light emitted from media devices at night is linked with decline of sperm quality and correlated with sleep quality measures. *Chronobiology International*. 2020;37(3):414-424. <https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1727918>
36. Habib R, Wahdan SA, Gad AM, Azab SS. Infliximab abrogates cadmium-induced testicular damage and spermiotoxicity via enhancement of steroidogenesis and suppression of inflammation and apoptosis mediators. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2019;182:109398. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109398>
37. Mancini A, Oliva A, Vergani E, Festa R, Silvestrini A. The Dual Role of Oxidants in Male (In)Fertility: Every ROSe Has a Thorn. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(5):4994. <https://doi.org/10.3390/ijms24054994>
38. Bui A, Sharma R, Henkel R, Agarwal A. Reactive oxygen species impact on sperm DNA and its role in male infertility. *Andrologia*. 2018;50(8):e13012. <https://doi.org/10.1111/and.13012>
39. Dimitriadis F, Borgmann H, Struck JP, Salem J, Kuru TH. Antioxidant Supplementation on Male Fertility — A Systematic Review. *Antioxidants*. 2023;12(4):83. <https://doi.org/10.3390/antiox12040836>
40. Rzepka-Migut B, Paprocka J. Melatonin-Measurement Methods and the Factors Modifying the Results. A Systematic Review of the Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(6):1916. <https://doi.org/10.3390/ijerph17061916>
41. Осиков М.В., Грекова И.В., Ушакова В.А., Федосов А.А., Бойко М.С. Патопфизиология плейотропных эффектов и перспективы применения мелатонина. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;1:91. Osikov MV, Grekova IV, Ushakova VA, Fedosov AA, Boyko MS. Pathophysiology of pleiotropic effects and prospects for the use of melatonin. *Sovremennye problemi nauki i obrazovania*. 2023;1:91. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.32443>
42. Oladele CA, Akintayo CO, Badejogbin OC, Oniyide AA, Omoaghe AO, Agunbiade TB, Olaniyi KS. Melatonin ameliorates endocrine dysfunction and defective sperm integrity associated with high-fat diet-induced obesity in male Wistar rats. *Andrologia*. 2022;54(1):e14242. <https://doi.org/10.1111/and.14242>
43. Cecon E, Guillaume JL, Jockers R. Functional Investigation of Melatonin Receptor Activation by Homogenous cAMP Assay. *Methods in Molecular Biology*. 2022;2550:179-188. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2593-4_22
44. Ostrin LA. Ocular and systemic melatonin and the influence of light exposure: Melatonin and light exposure. *Clinical and Experimental Optometry*. 2019;102:99-108. <https://doi.org/10.1111/cxo.12824>

45. Maitra S, Bhattacharya D, Das S, Bhattacharya S. Melatonin and its anti-glioma functions: A comprehensive review. *Reviews in the Neurosciences*. 2019;30:527-541. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0041>
46. Markus RP, Sousa KS, da Silveira Cruz-Machado S, Fernandes PA, Ferreira ZS. Possible Role of Pineal and Extra-Pineal Melatonin in Surveillance, Immunity, and First-Line Defense. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(22):12143. <https://doi.org/10.3390/ijms222212143>
47. Ferlazzo N, Andolina G, Cannata A, Costanzo MG, Rizzo V, Curro M, Ientile R, Caccamo D. Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century? *Antioxidants*. 2020;9(11):1088. <https://doi.org/10.3390/antiox9111088>
48. Gao Y, Zhao S, Zhang Y, Zhang Q. Melatonin Receptors: A Key Mediator in Animal Reproduction. *Veterinary Sciences*. 2022;9(7):309. <https://doi.org/10.3390/vetsci9070309>
49. Хабаров С.В., Стерликова Н.А. Мелатонин и его роль в циркадной регуляции репродуктивной функции (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2022;29(3):17-31. Khabarov CV, Sterlikova ON. Melatonin and its role in circadian regulation of reproductive function (literature review). *Vestnik novih medicinskih tehnologij*. 2022;29(3):17-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2022-3-17-31>
50. Salama A, Abdelnaby EA, Emam IA, Fathi M. Single melatonin injection enhances the testicular artery hemodynamic, reproductive hormones, and semen parameters in German shepherd dogs. *BMC Veterinary Research*. 2022;18(1):403. <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03487-y>
51. Lucignani G, Jannello LMI, Fulgheri I, Silvani C, Turetti M, Gadda F, Vigano P, Somigliana E, Montanari E, Boeri L. Coenzyme Q10 and Melatonin for the Treatment of Male Infertility: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022;14(21):4585. <https://doi.org/10.3390/nu14214585>
52. Gomes PRL, Motta-Teixeira LC, Gallo CC, Carmo Buonfiglio DD, Camargo LS, Quintela T, Reiter RJ, Amaral FGD, Cipolla-Neto J. Maternal pineal melatonin in gestation and lactation physiology, and in fetal development and programming. *General and Comparative Endocrinology*. 2021;300:113633. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2020.113633>
53. Qin DZ, Cai H, He C, Yang DH, Sun J, He WL, Li BL, Hua JL, Peng S. Melatonin relieves heat-induced spermatocyte apoptosis in mouse testes by inhibition of ATF6 and PERK signaling pathways. *Zoological Research*. 2021;42(4):514-524. <https://doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2021.041>
54. Riviere E, Rossi SP, Tavalieri YE, Muñoz de Toro MM, Ponzio R, Puigdomenech E, Levalle O, Martinez G, Terradas C, Calandra RS, Matzkin ME, Frungieri MB. Melatonin daily oral supplementation attenuates inflammation and oxidative stress in testes of men with altered spermatogenesis of unknown aetiology. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2020;515:110889. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110889>
55. Zhang X, Xia Q, Wei R, Song H, Mi J, Lin Z, Yang Y, Sun Z, Zou K. Melatonin protects spermatogonia from the stress of chemotherapy and oxidation via eliminating reactive oxidative species. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019;137:74-86. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.009>
56. Amirjannaty S, Gashti NG, Mojtahedi A, Ashouri A, Bahadori MH. An In vitro Study on the Protective Effect of Melatonin on Human Sperm Parameters Treated by Cadmium. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2022;15(1):21-26. https://doi.org/10.4103/jhrs.jhrs_151_21
57. Kazemzadeh S, Mohammadpour S, Madadi S, Babakhani A, Shabani M, Khanehzad M. Melatonin in cryopreservation media improves transplantation efficiency of frozen-thawed spermatogonial stem cells into testes of azoospermic mice. *Stem Cell Research and Therapy*. 2022;13(1):346. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03029-1>
58. Pandey N, Giri S. Melatonin attenuates radiofrequency radiation (900 MHz)-induced oxidative stress, DNA damage and cell cycle arrest in germ cells of male Swiss albino mice. *Toxicology and Industrial Health*. 2018;34(5):315-327. <https://doi.org/10.1177/0748233718758092>

Поступила 03.08.2023

Received 03.08.2023

Принята к печати 29.08.2023

Accepted 29.08.2023