



Мелатонин: перспективы применения при мужском бесплодии

А.И. Неймарк¹, А.В. Яковлев¹, З.Ш. Манасова², А.В. Давыдов¹, А.В. Ершов^{2,3}

¹ ФГБОУ ВО МЗ РФ «Алтайский государственный медицинский университет». Россия, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40/62;

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России». Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

³ НИИ общей реаниматологии ФНКЦ РР. Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25.

Контакты: Андрей Владимирович Яковлев, andryakovlev81@mail.ru

Аннотация. В статье изучена возможная роль мелатонина в качестве регулятора функции яичек. Показаны результаты доклинических исследований, посвященных изучению влияния мелатонина на мужскую фертильность при воздействии различных повреждающих факторов. Учитывая результаты доклинических исследований, можно сделать предположение о высокой эффективности мелатонина в качестве антиоксиданта при заболеваниях мужской половой системы, однако требуется проведение масштабных клинических исследований для включения данного препарата в схемы лечения мужского бесплодия.

Ключевые слова: мужское бесплодие, антиоксиданты, мелатонин.

Melatonin: prospects for use in male infertility

A.I. Neymark¹, A.V. Yakovlev¹, Z.Sh. Manasova², A.V. Davydov¹, A.V. Ershov^{2,3}

¹ Altai State Medical University. 40/62 Lenin Avenue, Barnaul, Altai Territory, Russia, 656038;

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8 building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia;

³ The Scientific Research Institute of General Resuscitation named after V.A. Negovsky of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Scientific and Clinical Center of Resuscitation and Rehabilitation», Russia. 25 Petrovka str., Moscow, 107031, Russia.

Contacts: Andrey Vladimirovich Yakovlev, andryakovlev81@mail.ru

Introduction: The role of melatonin as a regulator of testicular function has been studied. The results of preclinical studies devoted to the study of the effect of melatonin on male fertility under the influence of various damaging factors are shown. Taking into account the results of preclinical studies, it can be concluded that melatonin is highly effective as an antioxidant in diseases of the male reproductive system, however, large-scale clinical studies are required to include this drug in the treatment regimens for male infertility.

Keywords: male infertility, antioxidants, melatonin.

В настоящее время ведется поиск препаратов, способных нивелировать пагубное влияние окислительного стресса на мужское репродуктивное здоровье. Антиоксиданты обладают способностью смягчать окислительное повреждение путем прямого взаимодействия со свободными радикалами, а также косвенно, снижая активность или экспрессию ферментов, которые способствуют выработке свободных радикалов, или улучшая активность или экспрессию внутриклеточных антиоксидантных ферментов [1]. В последние годы высокую оценку за свои антиоксидантные свойства получил мелатонин [2, 3].

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) — уникальный многофункциональный гормон, выполняющий широкий спектр важных функций. Открытие мелатонина связано с именем профессора Йельского университета, врача-дерматолога Аарона Лернера, он совместно с группой ученых в 1958 году обнаружил мелатонин в шишковидной железе крупного рогатого скота [4]. Ранее считалось, что мелатонин вырабатывается исключительно в эпифизе, однако в настоящее время установлено множество экстрапинеальных центров синтеза мелатонина, таких как костный мозг, сетчатка, хрусталик, тимус, легкие, печень, почки,



поджелудочная железа, щитовидная железа, яички, яичники и кожа [4, 5].

Будучи амфифильной молекулой по своей природе, мелатонин обладает возможностью проникать через все морфологические барьеры клетки, предотвращая окислительное повреждение [5, 6]. Рецепторы мелатонина экспрессируются в центральной нервной системе и многочисленных периферических тканях, включая яичко и яичник [5].

Преимущество мелатонина перед классическими антиоксидантами заключается в том, что его конечные метаболиты, N1-ацетил-N2-формил-5-метоксикинурамин и N1-ацетил-5-метоксикинурамин, обладают общей способностью улавливать и обезвреживать активные формы кислорода и азота, создавая каскад антиоксидантных реакций [4].

В настоящее время активно изучается роль мелатонина в области репродуктивной медицины [7]. На сегодняшний день доказано, что мелатонин регулирует стероидогенез и сперматогенез посредством двух взаимодополняющих механизмов: косвенного воздействия через гипоталамо-аденогипофизарную систему и прямого воздействия на различные клеточные популяции мужских половых желез [2]. Мелатонин действует как локальный модулятор эндокринной активности в клетках Лейдига, в клетках Сертоли он влияет на рост, пролиферацию, энергетический обмен и окислительное состояние клеток [8]. Мелатонин повышает активность антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза, и, как следствие, повышает антиоксидантный потенциал клетки и снижает фрагментацию ДНК, а также уровень активных форм кислорода [3].

В научной литературе представлено большое количество экспериментальных работ, посвященных изучению влияния мелатонина на мужскую репродуктивную функцию. Так, согласно данным литературных источников, защитные эффекты мелатонина проявляются при повреждении яичек в результате травмы [9], варикоцеле [10], химиотерапии [11, 12], воздействии высоких температур [13, 14], сахарного диабета [15, 16], гипотиреозе [17], нарушениях липидного обмена [18, 19], воздействии токсических веществ [20].

М. Mirhoseini с соавторами изучали эффекты мелатонина при травматическом повреждении яичек в экспериментальном исследовании на крысах линии Вистар. Травма яичек приводила к нарушению сперматогенеза, изменению морфометрических параметров и дисбалансу окислительно-восстановительных реакций. Однократное внутрибрюшинное введение мелатонина в дозе 25 мг/кг способствовало частичному восстановлению сперматогенеза в поврежденных яичках, а применение твердых липидных наночастиц, содержащих мелатонин, позволяло более эффективно нивелировать повреждения, вызванные травмой [9].

Р.Е. Або с соавторами в своем исследовании показали, что у крыс-альбиносов, которым в эксперименте моделировали варикоцеле, гистологическое исследование выявляло наличие дезорганизованных семенных канальцев с расширенными переполненными кровеносными сосудами в межклеточных пространствах, при этом сперматогенные клетки в основном отделялись от базальной мембраны канальцев и имели признаки дегенерации. С другой стороны, в группе животных с варикоцеле, получавших лечение мелатонином, было обнаружено, что сперматогенные клетки в основном не были повреждены и сохраняли упорядоченное расположение при наличии сперматозоидов в просвете, лишь в некоторых частях семенных канальцев наблюдалось очаговое разделение сперматогенных клеток [10].

По данным Y. Wang с соавторами, мелатонин защищает яички крыс от повреждения, вызванного метотрексатом, улучшая антиоксидантную способность и подавляя воспалительную реакцию через пути Nrf2 и NF- κ B [11]. Аналогичные результаты демонстрирует исследование J. Cheng и соавторов, обнаруживших, что терапия мелатонином способствует восстановлению вызванного 10-гидроксикамптотецином повреждения клеток яичек при отсутствии влияния на противоопухолевый эффект препарата [12].

Результаты экспериментального исследования P. Wang и соавторов, посвященного изучению влияния мелатонина на нарушенную стероидогенную функцию у крыс с моделированным сахарным диабетом, показали, что мелатонин в качестве комбинированной терапии может быть полезен для борьбы с осложнениями, связанными с данным заболеванием, особенно с нарушениями в мужской репродуктивной системе. Лечение мелатонином улучшило вызванное гипергликемией нарушение функции клеток Лейдига с одновременной стимуляцией активности 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK)/SIRT1 и экспрессии генов, связанных с аутофагией. Мелатонин способствовал биогенезу митохондрий с повышением уровня PGC-1 α , NRF1 и mtTFA, улучшал морфологию митохондрий, усиливал митофагию, связанную с BNIP3L, и снижал окислительный стресс [11].

E.R. Alves с соавторами показали, что мелатонин умеренно снижает уровень гликемии, предотвращает потерю массы и морфометрические изменения в яичках, повышает уровень антиоксидантных ферментов, стабилизирует уровень тестостерона и андрогенных рецепторов в плазме крови, а также снижает уровень маркеров воспаления в яичках, что, по мнению авторов, свидетельствует о его способности смягчать последствия сахарного диабета [16].

A W. Ezzat с соавторами сообщили, что мелатонин может смягчать последствия дисфункции половых желез, вызванной гипотиреозом, улучшая некоторые показатели спермы, такие как подвижность и жизнеспособность сперматозоидов, а также повышая выработку



тестостерона за счет снижения окислительного и воспалительного стресса [17].

А.О. Saidi с соавторами изучали влияние мелатонина на дисфункцию яичек, вызванную ожирением у крыс. Авторы отмечают, что у животных, получавших питание с высоким содержанием жиров, наряду с увеличением массы тела наблюдалось увеличение уровня триглицеридов, общего холестерина, малонового диальдегида, γ -глутамилтрансферазы, выработки лактата и соотношения лактата и пирувата, а также снижение уровня глутатиона/глутатионпероксидазы, оксида азота и PPAR- γ и циркулирующего тестостерона. При приеме мелатонина в дозе 4 мг/кг на протяжении 12 недель эти изменения были менее выраженными [19].

D. Xu с соавторами сообщают, что мелатонин защищает яички от липотоксичности, вызванной пальмитиновой кислотой, посредством активации SIRT1, что ослабляет окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикула, митохондриальную дисфункцию и повреждение ДНК [18].

F. Mohammadghasemi и S.K. Jahromi оценивали влияние мелатонина на изменения в яичках, целостность ядер сперматозоидов и параметры сперматозоидов в придатке яичка у мышей, получавших никотин. Лабораторные животные получали никотин один раз в день в течение 30 дней в дозе 0,1 мг/100 г массы тела, что эквивалентно 20 сигаретам в день. Мелатонин вводили в дозе 10 мг мелатонина на 1 кг массы тела один раз в день в течение 30 дней. Никотин вызвал значительное снижение количества сперматозоидов, ухудшение параметров спермы и уровня половых гормонов. Прием мелатонина способствовал сохранению целостности хроматина, повышению уровня тестостерона, улучшению параметров спермы и снижению апоптоза [20].

Анализируя результаты 31 экспериментального исследования, N.D. Ebrahimi с соавторами сделали заключение о положительном влиянии терапии мелатонином на гистопатологические характеристики яичек, гормональный фон и тканевые маркеры окислительного стресса. По данным авторов, в группах, получавших терапию мелатонином, наблюдались более низкие показатели измененных сперматозоидов, индекса апоптоза и уровня оксида азота в тканях яичек [21].

Результаты доклинических исследований наглядно

демонстрируют способность мелатонина модулировать репродуктивную функцию у представителей мужского пола, тем не менее, чтобы оценить потенциал препарата в лечении мужского бесплодия, необходимы масштабные клинические исследования [22]. В своем исследовании F. Zhao с соавторами выявили, что вызванный тепловым воздействием окислительный стресс повреждает сперматозоиды человека, снижая их подвижность и жизнеспособность, при этом предварительная обработка сперматозоидов человека мелатонином способствовала уменьшению степени повреждения половых клеток за счет подавления выработки активных форм кислорода в митохондриях сперматозоидов, повышения потенциала митохондриальной мембраны, снижения образования продукта перекисного окисления липидов 4-HNE, а также повреждения ДНК сперматозоидов и их апоптоза [23]. X-L Lu с соавторами изучали влияние добавок мелатонина на показатели спермы, гормональный профиль и общую антиоксидантную способность у пациентов, перенесших варикоцеле, среди которых 27 человек получали мелатонин в течение 3 месяцев, а 27 человек — плацебо в течение 3 месяцев. В группе, принимавшей мелатонин, по сравнению с группой, принимавшей плацебо, были отмечены статистически значимые улучшения послеоперационных показателей анализа спермы (концентрация сперматозоидов, подвижность и доля нормально сформированных сперматозоидов), уровня ингибина В в периферической крови и общей антиоксидантной способности [24]. Опубликован клинический случай успешного применения препарата на основе пептидов пениалогитов, стимулирующих секрецию эндогенного мелатонина эпифизом, при лечении пациента с сексуальной дисфункцией, развившейся на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 [25].

Мелатонин на сегодняшний день является одним из перспективных антиоксидантных препаратов для лечения репродуктивной дисфункции. За последние годы опубликовано большое количество доклинических исследований, доказывающих высокую эффективность мелатонина при воздействии на яички различных повреждающих факторов, однако клинических исследований практически нет, что обуславливает необходимость их проведения с целью повышения эффективности лечения мужского бесплодия.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Kalsas A. Oxidative Stress and Male Infertility: The Protective Role of Antioxidants. *Medicina (Kaunas)* 2023;59(10):1769. PMID: 37893487. DOI: 10.3390/medicina59101769.
2. Frungieri M.B., Calandra R.S., Matzkin M.E. et al. Melatonin as a natural anti-inflammatory and anti-oxidant therapy in the testis: a focus on infertility and aging. *Biol Reprod* 2024;111(3):43-556. PMID: 38869910. DOI: 10.1093/biolre/iaoe087.
3. Mehranjani S.M., Azizi M., Sadeghzadeh F. The effect of melatonin on testis histological changes and spermatogenesis indexes in mice following treatment with dexamethasone. *Drug Chem Toxicol* 2022;45(3):1140-9. PMID: 33161762. DOI: 10.1080/01480545.2020.1809672.
4. Bocheva G., Bakalov D., Iliev P. et al. The Vital Role of Melatonin and Its Metabolites in the Neuroprotection and Retardation of Brain Aging. *Int J Mol Sci* 2024;25(10):5122. PMID: 38791160. DOI: 10.3390/ijms25105122.
5. Makris A., Alevra A.I., Exadactylos A. et al. The Role of Melatonin to Ameliorate Oxidative Stress in Sperm Cells. *Int J Mol Sci* 2023;24(20):15056. PMID: 37894737. DOI: 10.3390/ijms242015056.



6. Белый Л.Е. Мелатонин и мужское бесплодие, вызванное окислительным стрессом. Андрология и генитальная хирургия 2024;25(3):15-23. DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-3-15-23.
7. Yong W., Ma H., Na M. et al. Roles of melatonin in the field of reproductive medicine. Biomed Pharmacother 2021;144:112001. PMID: 34624677. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112001.
8. Frungieri M.B., Calandra R.S., Rossi S.P. Local Actions of Melatonin in Somatic Cells of the Testis. Int J Mol Sci 2017;18(6):1170. PMID: 28561756. DOI: 10.3390/ijms18061170.
9. Mirhoseini M., Gatabi Z.R., Saedi M. et al. Protective effects of melatonin solid lipid nanoparticles on testis histology after testicular trauma in rats. Res Pharm Sci 2019;14(3):201-8. PMID: 31160897. DOI: 10.4103/1735-5362.258486.
10. Abo E.I., Gheit R.E., Soliman N.A., Nagla S.A. et al. Melatonin epigenetic potential on testicular functions and fertility profile in varicocele rat model is mediated by silent information regulator 1. Br J Pharmacol 2022;179(13):3363-81. PMID: 35064582. DOI: 10.1111/bph.15804.
11. Wang Y., Zhao T.T., Zhao H.Y. et al. Melatonin protects methotrexate-induced testicular injury in rats. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018;22(21):7517-25. PMID: 30468501. DOI: 10.26355/eurev_201811_16293.
12. Cheng J., Xu J., Gu Y. et al. Melatonin ameliorates 10-hydroxycamptothecin-induced oxidative stress and apoptosis via autophagy-regulated p62/Keap1/Nrf2 pathway in mouse testicular cells. J Pineal Res 2024;76(4):12959. PMID: 38738543. DOI: 10.1111/jpi.12959.
13. Guo X., Xu J., Zhao Y. et al. Melatonin alleviates heat stress-induced spermatogenesis dysfunction in male dairy goats by regulating arachidonic acid metabolism mediated by remodeling the gut microbiota. Microbiome. 2024;12(1):233. PMID: 39533343. DOI: 10.1186/s40168-024-01942-6.
14. Fayed E., Samir H., Youssef F.S. et al. Administration of melatonin nanoparticles improves testicular blood flow, echotexture of testicular parenchyma, scrotal circumference, and levels of estradiol and nitric oxide in prepubertal ossimi rams under summer heat stress. Vet Res Commun 2024;48(6):3953-65. PMID: 39441486. DOI: 10.1007/s11259-024-10563-1.
15. Wang P., Zhang S., Lin S. et al. Melatonin ameliorates diabetic hyperglycaemia-induced impairment of Leydig cell steroidogenic function through activation of SIRT1 pathway. Reprod Biol Endocrinol 2022;20(1):117. PMID: 35962432. DOI: 10.1186/s12958-022-00991-6.
16. Alves E.R., Ferreira C.G.M., Silva M.V.D. et al. Protective action of melatonin on diabetic rat testis at cellular, hormonal and immunohistochemical levels. Acta Histochem 2020;122(5):151559. PMID: 32622427. DOI: 10.1016/j.acthis.2020.151559.
17. Ezzat W., Abdelbasset W.K., Hussien R.S. et al. Effect of melatonin on reproductive function in propylthiouracil induced hypothyroidism in adult male rats. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2024;28(5):1920-30. PMID: 38497875 DOI: 10.26355/eurev_202403_35606.
18. Xu D., Liu L., Zhao Y. et al. Melatonin protects mouse testes from palmitic acid-induced lipotoxicity by attenuating oxidative stress and DNA damage in a SIRT1-dependent manner. J Pineal Res 2020;69(4):12690. PMID: 32761924. DOI: 10.1111/jpi.12690.
19. Saidi A.O., Akintayo C.O., Atuma C.L. et al. Melatonin supplementation preserves testicular function by attenuating lactate production and oxidative stress in high fat diet-induced obese rat model. Theriogenology 2022;187:19-26. PMID: 35500423. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2022.02.029.
20. Mohammadghasemi F., Jahromi S.K. Melatonin ameliorates testicular damages induced by nicotine in mice. Iran J Basic Med Sci 2018;21(6):639-644. PMID: 29942456. DOI: 10.22038/IJBMS.2018.28111.6829.
21. Ebrahimi N.D., Sadeghi A., Shojaei-Zarghani S. et al. Protective effects of exogenous melatonin therapy against oxidative stress to male reproductive tissue caused by anti-cancer chemical and radiation therapy: a systematic review and meta-analysis of animal studies. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1184745. PMID: 37701901. DOI: 10.3389/fendo.2023.1184745.
22. Lucignani G., Jannello L.M.I., Fulgheri I. et al. Coenzyme Q10 and Melatonin for the Treatment of Male Infertility: A Narrative Review. Nutrients 2022;14(21):4585. PMID: 36364847. DOI: 10.3390/nu14214585.
23. Zhao F., Whiting S., Lambourne S. et al. Melatonin alleviates heat stress-induced oxidative stress and apoptosis in human spermatozoa. Free Radic Biol Med. 2021;164:410-6. PMID: 33482333. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.014.
24. Lu X.L., Liu J.J., Li J.T. et al. Melatonin therapy adds extra benefit to varicocele surgery in terms of sperm parameters, hormonal profile and total antioxidant capacity: A placebo-controlled, double-blind trial. Andrologia. 2018;50(6):13033. PMID: 29740842. DOI: 10.1111/and.13033.
25. Яковлев А.В., Неймарк А.И., Давыдов А.В. Успешное лечение первичного гипогонадизма на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 (клиническое наблюдение). Бюллетень медицинской науки 2023;4(32):118-121. DOI 10.31684/25418475-2023-4-118.

Сведения об авторах

1. Неймарк Александр Израилевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО МЗ РФ «Алтайский государственный медицинский университет». Барнаул, пр-т Ленина, д. 40/62, ORCID:0000-0002-5741-408; https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=527832. E-mail: urologagmu@mail.ru.3.
2. Манасова Зарипат Шахбановна — к.м.н., доцент кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский университет). 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. ORCID: 0000-0002-3003-4362 https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=701230. E-mail: zmanasova@yandex.ru.
3. Давыдов Андрей Викторович — д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО МЗ РФ «Алтайский государственный медицинский университет». Барнаул, проспект Ленина, д. 40/62, ORCID:000-0001-8212-2623; https://www.elibrary.ru/author_profile.asp?id=658072. E-mail: andre1763@mail.ru.
4. Ершов Антон Валерьевич — д.м.н., профессор кафедры патофизиологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский университет). 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, кафедра патофизиологии. Ведущий научный сотрудник НИИ общей реаниматологии ФНКС РР. 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, корп. 2. ORCID: 0000-0001-5758-8552 https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=554844. E-mail: salavatprof@mail.ru.
- Яковлев Андрей Владимирович — к.м.н., ассистент кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО МЗ РФ «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия, ORCID:009-0004-4489-2431 https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=1268320. E-mail: andryakovlev81@mail.ru. Моб.тел: +7 913-272-53-96

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.