

УДК 618.177-02:616-008.9:577.175.3-07-08:575.191
DOI 10.34014/2227-1848-2026-3-113-127

ДЕФИЦИТ МЕЛАТОНИНА ПРИ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННОМ БЕСПЛОДИИ: ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ КОРРЕКЦИИ В ПРОГРАММАХ ЭКО

А.М. Ичмелян, А.Ю. Богдасаров, Л.Ю. Давидян, Р.А. Богдасарова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Возрастное снижение фертильности связано с оксидативным повреждением ооцитов и нарушением циркадной регуляции. Мелатонин является эндогенным антиоксидантом и потенциально модифицируемым фактором неудач ЭКО.

Цель – оценить прогностическую значимость дефицита МТ и эффективность персонализированной коррекции циркадных нарушений с учетом полиморфизма MTNR1B.

Материалы и методы. В проспективном исследовании приняли участие 239 женщин 35–45 лет с идиопатическим бесплодием и неудачами ЭКО. Основную группу составили пациентки с дефицитом МТ в слюне (<40 пг/мл; $n=115$), группу сравнения – женщины с нормальным циркадным профилем ($n=124$). В основной группе проводили 2–3-месячную прекоцепционную подготовку с агонистом мелатонина и МТ. Определяли суточный профиль МТ, его уровень в фолликулярной жидкости, соотношение E2/T, экспрессию LIF и CD56 в эндометрии, полиморфизм rs1387153 гена MTNR1B. Дополнительно в сыворотке крови оценивали уровни IGF-1 и протеина-3 – связывающего инсулиноподобного фактора роста (IGFBP-3), а также рассчитывали соотношение IGF-1/IGFBP-3.

Результаты. Низкий ночной уровень МТ ассоциировался с повышением содержания тестостерона в фолликулярной жидкости ($p=0,52$; $p=0,005$) и снижением экспрессии LIF ($p=0,45$; $p=0,016$). У пациенток без мутации достигнута нормализация концентрации МТ; доля оплодотворения (74,0 %) и частота клинической беременности (29,8 %) не отличались от группы сравнения ($p>0,05$). У носительниц Т-аллеля ответ был ограниченным, частота наступления беременности составила 8,9 %. Ночной уровень МТ менее 31 пг/мл прогнозировал ненаступление беременности ($AUC=0,91$).

Соотношение IGF-1/IGFBP-3 было выше в основной группе: 42,7 [37,6; 49,4] усл. ед. против 40,1 [31,7; 47,4] ($p=0,0178$).

Выводы. Дефицит МТ является модифицируемым фактором риска неудач ЭКО. Оценка суточного профиля МТ и генотипирование MTNR1B позволяют стратифицировать пациенток и выбрать персонализированную прекоцепционную коррекцию.

Ключевые слова: мелатонин, возраст-ассоциированное бесплодие, циркадные ритмы, ЭКО, овариальный резерв, рецептивность эндометрия, полиморфизм MTNR1B, персонализированная терапия.

Введение. Снижение фертильности у женщин старше 35 лет является одной из наиболее сложных проблем современной репродуктологии. Демографический тренд к позднему деторождению определяет неуклонный рост доли пациенток старшей репродуктивной возрастной группы в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1, 2]. Несмотря на совершенствование протоколов стимуляции и методов культивирования эмбрионов частота наступления

беременности у этой категории женщин остается стабильно низкой. Ключевыми звеньями патофизиологии старения ооцитов признаны накопление активных форм кислорода, повреждение митохондриальной ДНК и индукция апоптоза клеток кумулюса [3–6].

В этом контексте особый интерес представляет мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптами́н, МТ) – нейрогормон эпифиза, выполняющий функции синхронизатора циркадных ритмов и прямого эндогенного антиоксиданта

[7–9]. Установлено, что клетки гранулезы и ооциты экспрессируют рецепторы мелатонина MTNR1A и MTNR1B, а концентрация гормона в фолликулярной жидкости коррелирует с качеством ооцитов и эмбрионов [10–14]. Антиоксидантное действие МТ в фолликуле рассматривается как один из механизмов защиты ооцита и эмбриона от оксидативного повреждения [15–17]. Кроме того, МТ участвует в поддержании митохондриальной функции и регуляции внутриклеточных сигнальных путей, связанных с возрастным снижением качества ооцитов [18, 19].

МТ может модулировать функциональное состояние гранулезных клеток, включая стероидогенную активность, что способствует поддержанию оптимального баланса эстрадиола (Е2) и тестостерона (Т) в фолликулярной среде [11]. Однако рутинная клиническая оценка статуса МТ в репродуктологической практике не проводится. Одномоментное определение уровня гормона в сыворотке крови малоинформативно вследствие выраженной циркадной зависимости его секреции, пик которой приходится на темное время суток [20]. Именно нарушение архитектуры циркадного ритма – снижение ночного пика при сохранении дневных значений – может рассматриваться как ранний маркер эндогенной дисфункции эпифиза, сопряженной с репродуктивными неудачами.

До настоящего времени не определены единые критерии отбора пациенток для проведения мелатонинотерапии, отсутствуют четкие пороговые значения МТ, ассоциированные с неблагоприятным исходом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), и недостаточно изучено влияние генетического полиморфизма рецепторов МТ на эффективность коррекции [21–25]. Настоящая работа выполнена для восполнения указанных пробелов.

Цель исследования. На основании комплексной оценки циркадного профиля мелатонина, его концентрации в фолликулярной жидкости и генетического полиморфизма MTNR1B определить прогностическую значимость дефицита МТ в отношении ключевых этапов программы ЭКО и научно обосновать

дифференцированный подход к персонализированной коррекции у пациенток с возраст-ассоциированным идиопатическим бесплодием.

Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное открытое исследование в параллельных группах на базах клиник репродуктивной медицины (г. Краснодар, г. Ульяновск) в 2019–2024 гг. Дизайн исследования одобрен этическими комитетами, все пациентки подписали информированное согласие.

Критерии включения: идиопатическое бесплодие; возраст 35–45 лет; сохраненный овариальный резерв (уровень антимюллерова гормона (АМГ) $\geq 1,0$ нг/мл, количество антральных фолликулов ≥ 5); наличие в анамнезе одной и более неудачной попытки экстракорпорального оплодотворения или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида.

Критерии исключения: трубный, мужской и эндокринный факторы бесплодия; синдром поликистозных яичников; эндометриоз III–IV стадии; онкологические заболевания; прием МТ и психотропных препаратов в течение 3 мес. до включения в исследование.

Из 1578 случаев идиопатического бесплодия критериям включения соответствовали 276 женщин; 37 пациенток отказались от участия. Итоговая выборка составила 239 чел., распределенных по уровню ночного МТ в слюне. Основную группу составили 115 женщин с дефицитом МТ (ночной уровень < 40 пг/мл), группу сравнения – 124 пациентки с нормальным уровнем гормона (≥ 40 пг/мл).

Пациентки основной группы проходили двухэтапную прекоцепционную подготовку продолжительностью 2–3 мес. Первый этап включал коррекцию циркадной дисфункции: агомелатин 25 мг/сут за 30–60 мин до сна, 2 курса по 3 нед. с перерывом и обязательным контролем уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы [33]. На втором этапе назначалась заместительная терапия: мелатонин 3–6 мг/сут за 30 мин до сна ежедневно, включая стимуляцию и лютеиновую фазу. В группе сравнения применялась стандартная программа без МТ, которая включала полное обследование (овариальный резерв, полость

матки, инфекции, генетическое консультирование), прием фолиевой кислоты 800 мкг/сут, психологическую подготовку и управление стрессом с учетом предыдущего неудачного исхода, а также контроль хронических соматических заболеваний при их наличии.

Суточный профиль МТ в слюне изучали в четырех точках (утро, день, вечер, ночь) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС). Забор слюны был строго стандартизирован: исключались кофеин, алкоголь, чистка зубов перед процедурой; ночной сбор проводился при освещении менее 30 люкс. В фолликулярной жидкости, аспирированной при пункции, методом ВЭЖХ-МС определяли содержание МТ, общего тестостерона и эстрадиола. Амплитуду циркадного ритма (МТф) рассчитывали как интегральный показатель суточных колебаний.

Уровни IGF-1 и его основного связывающего белка – протеина-3 (IGFBP-3) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Венозную кровь забирали утром после 8–12-часового ночного голодания на 21–23-й день менструального цикла; после центрифугирования сыворотку хранили при температуре -20°C до проведения анализа. IGF-1 и IGFBP-3 определяли одновременно; для оценки относительной биодоступности IGF-1 рассчитывали соотношение IGF-1/IGFBP-3.

Генетическое тестирование включало определение полиморфизма rs1387153 (C(g.37979623)T) гена *MTNR1B* методом ПЦР в реальном времени на образцах буккального эпителия. Идентифицировали генотипы С/С и С/Т+Т/Т. С учетом известной связи вариантов *MTNR1B* с метаболической регуляцией и чувствительностью к мелатонинергическому сигналу данный этап рассматривался как ключевой компонент персонализированной стратификации [26–28].

Оценка фолликулогенеза включала стандартное гормональное обследование и расчет соотношения Е2/Т в фолликулярной жидкости (ФЖ) как маркера функциональной активности гранулезы.

Иммуногистохимическое исследование эндометрия проводили по материалу пайпель-биопсии, выполненной на 7-й день после овуляции (21–23-й день цикла). Исследование выполняли на автоматизированной платформе Ventana BenchMark ULTRA с антителами к LIF и CD56. Экспрессию оценивали полуколичественно с использованием IRS и H-score. Выбор указанных маркеров был обусловлен их участием в формировании рецептивности эндометрия, имплантации и локального иммунного гомеостаза [29–32].

Эмбриологические параметры включали оценку зрелости ооцитов (GV, MI, MII), долю оплодотворения (% от MII), число бластоцист и качество эмбрионов (классы А/В) по критериям РАРЧ. С учетом возраста пациенток и достаточного овариального резерва у всех женщин применяли стандартный короткий протокол стимуляции с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), двойную поддержку (фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) + лютеинизирующий гормон (ЛГ)), обязательное культивирование до стадии бластоцисты на 5–6-е сут и PGT-A [34, 35].

Объем выборки был обоснован априорно при мощности 80 % и $\alpha=0,05$ [36]. Данные представлены как Me [Q1; Q3]. Использовали критерии Манна – Уитни, Уилкоксона, χ^2 , корреляцию Спирмена (ρ), обобщенные аддитивные модели и ROC-анализ [37]. Статистическую обработку проводили в IBM SPSS Statistics 26.0. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Группы были сопоставимы по возрасту (медиана 39,0 года в основной группе против 38,5 года в группе сравнения; $p=0,342$), индексу массы тела (23,1 против 22,8 кг/м²; $p=0,472$) и исходным показателям овариального резерва (уровень АМГ 1,6 [1,2; 2,1] против 1,7 [1,3; 2,3] нг/мл; $p=0,281$).

Соотношение IGF-1/IGFBP-3 было статистически значимо выше у пациенток с дефицитом МТ – 42,7 [37,6; 49,4] усл. ед. против 40,1 [31,7; 47,4] ($p=0,0178$).

Исходно в основной группе зафиксировано выраженное уплощение циркадного рит-

ма. Медиана ночного уровня МТ составляла 14,0 [8,0; 17,0] пг/мл, что было в 3,4 раза ниже показателя группы сравнения – 48,0 [42,0; 51,0] пг/мл ($p<0,0001$). Содержание МТ в фолликулярной жидкости у пациенток основной группы также было значимо ниже: 2,64 [2,13; 2,99] против 4,72 [4,01; 5,33] пг/мл ($p<0,0001$).

После проведенного курса терапии в основной группе в целом отмечена достоверная положительная динамика по всем параметрам ($p<0,0001$). Медиана ночного уровня МТ выросла в 2,6 раза – до 36,0 [29,0; 47,0] пг/мл, утреннего – с 5,0 [4,0; 6,0] до 11,0 [7,0; 15,0] пг/мл, вечернего – с 6,0 [4,0; 6,0] до 11,0 [6,0; 18,0] пг/мл. Критически важным результатом явилась полная нормализация амплитуды циркадного ритма. После лечения МТф в основной группе (4,81 [3,79; 5,52]) не имел статистически значимых отличий от группы сравнения (4,72 [4,01; 5,33]; $p=0,162$), что свидетельствовало о восстановлении архитектуры ритма несмотря на сохраняющееся отставание абсолютных пиковых значений.

При стратификации основной группы по генотипу *MTNR1B* выявлены принципиальные различия в ответе на лечение. Носительство минорного аллеля Т (генотипы С/Т и Т/Т) зарегистрировано у 28 (24,3 %) пациенток. Остальные 87 (75,7 %) женщин имели гомозиготный генотип С/С.

В подгруппе без мутации (С/С, $n=87$) терапия привела к выраженному клинически значимому росту концентрации МТ во все временные точки ($p<0,0001$). Медиана ночного уровня МТ возросла с 17,0 [13,0; 19,0] до 42,0 [36,0; 51,0] пг/мл, что практически достигло уровня группы сравнения. Утреннее содержание МТ увеличилось с 5,0 [4,0; 6,0] до 13,0 [11,0; 15,0] пг/мл, вечернее – с 6,0 [4,0; 6,0] до 17,0 [12,0; 19,0] пг/мл. Концентрация МТ в фолликулярной жидкости повысилась с 2,72 [2,23; 3,06] до 5,27 [4,68; 5,80] пг/мл ($p<0,0001$).

В подгруппе носительниц аллеля Т (С/Т+Т/Т, $n=28$) терапевтический ответ был минимальным. Ночное содержание МТ увеличилось с 8,0 [5,0; 11,0] до 11,0 [7,0; 14,0] пг/мл ($p=0,001$). Утренний ($p=0,126$) и вечерний ($p=0,065$) уровни статистически значимо не

изменились. Концентрация МТ в ФЖ повысилась незначительно: с 2,50 [1,89; 2,95] до 2,85 [2,50; 3,15] пг/мл ($p=0,002$).

Сравнительный анализ величины прироста (Δ = значение после лечения – значение до лечения) между подгруппами продемонстрировал достоверно более низкую эффективность терапии у носительниц мутации по всем ключевым параметрам: Δ ночного МТ +3,0 пг/мл против +25,0 пг/мл ($p<0,001$); Δ МТф +0,35 против +2,55 ($p<0,001$). Таким образом, носительство полиморфизма rs1387153 является независимым фактором, лимитирующим способность к восстановлению секреторной функции эпифиза на фоне стандартной терапии.

Корреляционный анализ, проведенный до начала терапии, выявил у пациенток с дефицитом МТ наличие устойчивых патологических взаимосвязей. Установлена сильная отрицательная корреляция между средним суточным уровнем МТ и концентрацией тестостерона в фолликулярной жидкости (Тфол): $r=-0,52$; $p=0,005$. Одновременно выявлена положительная корреляция ночного пика концентрации МТ с Е2/Т в ФЖ: $r=0,41$; $p=0,032$. Эти закономерности указывали на то, что дефицит МТ сопряжен с нарушением ароматизации андрогенов: чем ниже ночной уровень мелатонина, тем более андрогенной является фолликулярная среда.

Амплитуда циркадного ритма МТ продемонстрировала значимую положительную связь с экспрессией LIF в железах эндометрия (IRS): $r=0,45$; $p=0,016$. Ночная концентрация МТ положительно коррелировала с плотностью естественных киллеров CD56+ ($r=0,39$; $p=0,041$). Это указывало на участие МТ в регуляции локального иммунного гомеостаза и процессов имплантации.

Для углубленного изучения детерминант фолликулярной ароматизации построена обобщенная аддитивная модель. Зависимой переменной являлось Е2/Т в ФЖ. В число значимых предикторов вошли уровень ночного МТ ($p=0,008$; нелинейный эффект с выходом на плато при содержании МТ >12 пг/мл), базальная концентрация Тфол ($p<0,001$) и экспрессия LIF в эндометрии ($p=0,047$). Модель объясняла 38 % дисперсии.

В подгруппе пациенток без генетической мутации (n=87) исходные корреляции были следующими:

- связь ночного уровня МТ с Е2/Т в ФЖ: $\rho=0,58$ ($p<0,001$);
- связь МТф с Е2/Т в ФЖ: $\rho=0,52$ ($p<0,001$);
- связь ночного МТ с LIF в строме: $\rho=0,47$ ($p<0,001$);
- отрицательная связь среднего уровня МТ с CD56+: $\rho=-0,39$ ($p<0,001$).

Регрессионная модель для этой подгруппы продемонстрировала высокую объясняющую способность (скорректированный $R^2=0,62$; $p<0,001$). Стандартизованные коэффициенты составили: ночной уровень МТ $\beta=0,42$ ($p<0,001$); МТф $\beta=0,28$ ($p=0,002$); Тфол $\beta=-0,51$ ($p<0,001$); LIF в строме $\beta=0,19$ ($p=0,018$). Увеличение ночного содержания МТ на 10 пг/мл ассоциировалось с ростом Е2/Т на 15–20 %.

Основным эффектом терапии стало не только повышение абсолютных значений концентрации МТ, но и качественное изменение регуляторного ландшафта. В подгруппе пациенток без мутации (C/C, n=87), достигших нормализации уровня МТ, ранее выявленные жесткие корреляции полностью утратили статистическую значимость:

- связь ночной концентрации МТ с Е2/Т в ФЖ: исходно $\rho=0,58$ ($p<0,001$), после лечения $\rho=0,12$ ($p=0,267$);
- связь МТф с Е2/Т в ФЖ: исходно $\rho=0,52$ ($p<0,001$), после лечения $\rho=0,09$ ($p=0,418$);
- связь среднего уровня МТ с CD56+: исходно $\rho=-0,39$ ($p<0,001$), после лечения $\rho=-0,08$ ($p=0,455$).

Единственной сохранившейся значимой связью осталась корреляция ночного содержания МТ с LIF в строме, однако ее сила существенно ослабла: исходно $\rho=0,47$ ($p<0,001$), после лечения $\rho=0,21$ ($p=0,048$). Данный феномен интерпретирован нами как разрыв «порочного круга»: фолликулогенез и созревание эндометрия перестали находиться в критической зависимости от текущего уровня МТ, что свидетельствовало о восстановлении автономной физиологической регуляции.

В подгруппе носительниц аллеля Т (n=28) структура патологических связей исходно была сходной. После терапии, несмотря на минимальный прирост гормона, также отмечена динамика:

- отрицательная связь уровня МТ с тестостероном ослабла и стала статистически незначимой: исходно $\rho=-0,52$, $p=0,005$, после лечения $\rho=-0,21$, $p=0,289$;
- положительная связь МТф с LIF, напротив, усилилась: до лечения $\rho=0,45$, $p=0,016$, после лечения $\rho=0,50$, $p=0,007$.

Это указывало на то, что даже частичная коррекция дефицита МТ у генетически отягощенных пациенток оказывает позитивное модулирующее действие на рецептивность эндометрия, хотя и недостаточное для полноценного восстановления овариальной функции.

С учетом возрастной группы и достаточного овариального резерва у всех женщин нами использовался стандартный короткий протокол стимуляции с антагонистом ГнРГ, двойной поддержкой (ФСГ+ЛГ), обязательной культивацией до стадии бластоцисты (5–6 день) и PGT-A.

Сравнительный анализ результатов стимуляции и исходов переноса эмбрионов продемонстрировал четкую зависимость клинической эффективности от исходного уровня МТ и успешности его нормализации. У женщин основной группы по сравнению с группой сравнения сохранялись статистически значимо худшие показатели:

- общее количество ооцитов: 6,0 [5,0; 7,0] против 9,0 [7,0; 10,0] ($p<0,001$);
- число зрелых ооцитов МП: 2,0 [2,0; 3,0] против 5,0 [4,0; 6,0] ($p<0,001$);
- доля оплодотворения МП: 58,5 % [55,8; 60,0] против 75,0 % [73,0; 78,0] ($p<0,001$);
- количество бластоцист: 1,0 [1,0; 2,0] против 4,0 [3,0; 5,0] ($p<0,001$);
- доля бластоцист высокого качества (A/B): 41,0 % против 50,0 % ($p<0,001$);
- частота наступления клинической беременности: 8,9 % против 31,0 % ($p<0,001$).

Однако при анализе подгрупп основной группы выявлена принципиальная гетерогенность исходов, полностью определяемая эф-

фективностью коррекции уровня МТ. У носительниц аллеля Т, резистентных к терапии ($n=28$), зафиксированы наихудшие результаты:

- количество ооцитов МП – 2,0 [2,0; 3,0];
- доля оплодотворения – 58,0 % [55,3; 60,0];
- число бластоцист – 1,0 [1,0; 2,0];
- доля бластоцист А/В – 40,5 %;
- частота наступления беременности – 8,9 % [8,0; 9,8].

Все показатели, кроме количества атретичных ооцитов, были достоверно хуже, чем в группе сравнения ($p<0,001$).

В подгруппе пациенток без мутации, у которых была достигнута нормализация МТ ($n=87$), результаты были принципиально иными:

- доля оплодотворения МП – 74,0 % [72,0; 77,0], что не отличалось от группы сравнения (75,0 %; $p=0,151$);
- частота наступления беременности – 29,8 % [17,3; 33,8], что не отличалось от группы сравнения (31,0 %; $p=0,175$);
- количество зрелых ооцитов – 4,0 [3,0; 4,0], что было выше, чем в подгруппе носительниц аллеля Т ($p<0,001$), но ниже, чем в группе сравнения;
- количество бластоцист – 3,0 [2,0; 3,0], что было выше, чем в подгруппе носительниц аллеля Т ($p<0,001$), но ниже, чем в группе сравнения;
- доля бластоцист А/В – 49,0 %, что было выше, чем в подгруппе носительниц аллеля Т ($p<0,001$), но ниже, чем в группе сравнения (50,0 %; $p=0,001$).

Полученные данные являются ключевым результатом исследования. Они доказывают, что дефицит мелатонина является модифицируемым фактором риска, а не только маркером необратимого старения. Целенаправленная коррекция циркадных нарушений у пациенток без генетически детерминированной резистентности позволяет:

1) восстановить оплодотворяющую способность ооцитов (74,0 % против 75,0 % в группе сравнения);

2) достичь частоты имплантации и клинической беременности, сопоставимой с группой женщин с идиопатическим бесплодием

без исходного дефицита МТ (29,8 % против 31,0 %);

3) значительно улучшить эмбриологические показатели по сравнению с некорригированным дефицитом.

При этом сохраняющееся умеренное снижение количества получаемых ооцитов и эмбрионов, вероятно, отражает остаточное влияние возраста на пул антральных фолликулов, тогда как качественный потенциал ооцитов после нормализации МТ в значительной степени восстанавливается.

ROC-анализ подтвердил высокую диагностическую значимость определения ночного уровня МТ как интегрального биомаркера успеха ВРТ. Наилучшие прогностические характеристики получены для прогнозирования ненаступления клинической беременности. Пороговое значение ночного содержания МТ ≤ 31 пг/мл продемонстрировало отличную дискриминационную способность:

- AUC=0,91 (95 % ДИ: 0,87–0,95);
- чувствительность – 89,2 %;
- специфичность – 82,4 %;
- индекс Юдена – 0,716.

Высокая прогностическая точность (AUC>0,8) установлена для следующих исходов:

- получение ≤ 3 ооцитов МП: порог уровня МТ ≤ 36 пг/мл; AUC=0,85; чувствительность 81,4 %, специфичность 76,8 %;
- доля оплодотворения ≤ 65 %: порог уровня МТ ≤ 29 пг/мл; AUC=0,88; чувствительность 84,6 %, специфичность 79,5 %;
- получение ≤ 2 бластоцист: порог уровня МТ ≤ 34 пг/мл; AUC=0,83; чувствительность 80,2 %, специфичность 75,0 %.

Удовлетворительная прогностическая способность (AUC 0,7–0,8) отмечена в отношении маркеров рецептивности эндометрия:

- экспрессия LIF ≤ 3 баллов (IRS): порог уровня МТ ≤ 41 пг/мл; AUC=0,76;
- плотность CD56+ ≤ 140 кл/мм²: порог уровня МТ ≤ 43 пг/мл; AUC=0,71;
- соотношение IGF-1/IGFBP-3 ≤ 35 : порог уровня МТ ≤ 39 пг/мл; AUC=0,74.

Полученные пороговые значения имеют клиническую значимость. Ночная концентрация МТ < 31 пг/мл является основанием для

включения пациентки в группу крайне высокого риска неудачи ЭКО и требует обязательной пре-концепционной коррекции. Содержание МТ <29 пг/мл с высокой вероятностью свидетельствует о глубоких нарушениях качества ооцитов.

На основании полученных результатов предложен и внедрен в клиническую практику алгоритм ведения пациенток с возраст-ассоциированным идиопатическим бесплодием, включающий пять последовательных этапов.

I. Диагностика и стратификация риска. Всем женщинам старше 35 лет с идиопатическим бесплодием и повторными неудачами ЭКО показано определение суточного профиля МТ (слюна в 4–5 точках: 07:00, 11:00, 15:00, 23:00, 03:00) или уровня 6-сульфатоксимелатонина в утренней моче. Критериями дефицита являются ночной пик содержания МТ <40 пг/мл и/или снижение амплитуды циркадного ритма.

II. Генетическое тестирование. Пациенткам с подтвержденным дефицитом МТ проводится анализ полиморфизма rs1387153 гена *MTNR1B* (буккальный эпителий, ПЦР). Цель этапа – выделение подгруппы носительниц аллеля Т, прогностически резистентных к стандартной терапии.

III. Дифференцированная преко-нцепционная подготовка (2–3 мес.).

Для пациенток с генотипом С/С (без мутации) рекомендованы:

- этап 1 – коррекция циркадной дисфункции: агомелатин 25 мг/сут на ночь в течение 3 нед., 2 курса с перерывом 2 нед. под контролем психиатра и печеночных ферментов;
- этап 2 – заместительная терапия: после отмены агомелатина мелатонин 3–6 мг/сут за 30–60 мин до сна ежедневно, включая период стимуляции и лютеиновую фазу.

Для пациенток с генотипами С/Т или Т/Т (носительницы аллеля Т) рекомендованы:

- увеличение дозы МТ до 10 мг/сут;
- обязательное добавление синергистов: коэнзим Q10 – 200–300 мг/сут, витамин Е – 400 МЕ/сут;
- проведение не менее 2–3 последовательных курсов подготовки ввиду замедленного терапевтического ответа.

IV. Поддержка в цикле ЭКО и мониторинг. Рекомендовано продолжение приема мелатонина на всех этапах цикла: стимуляция, пункция, перенос, лютеиновая фаза – до дня положительного теста на β -ХГЧ. При возможности целесообразна оценка фолликулярной жидкости в день пункции (МТ, соотношение Е2/Т, малоновый диальдегид, глутатион) для объективизации качества фолликулярной среды. У пациенток с повторными неудачами имплантации после проведенной коррекции показана пайпель-биопсия эндометрия с иммуногистохимическим исследованием (LIF, CD56, рецепторы стероидов) для уточнения времени окна имплантации.

V. Определение критериев эффективности. Лабораторные критерии включают достижение ночного пика уровня МТ >31 пг/мл, нормализацию амплитуды циркадного ритма (МТф >4,5) и повышение Е2/Т в ФЖ. Клинические критерии включают увеличение доли зрелых ооцитов МП, повышение частоты оплодотворения, увеличение числа blastocyst и доли эмбрионов высокого качества, а также достижение частоты наступления беременности, сопоставимой с возрастной нормой.

Заключение. Проведенное исследование количественно определило вклад дефицита мелатонина в структуру возраст-ассоциированного идиопатического бесплодия и обосновало персонализированный подход к его коррекции.

Основные итоги работы:

1. Эпидемиология и риски: дефицит МТ (<40 пг/мл) выявлен у 46,5 % женщин 35–45 лет с повторными неудачами ЭКО и ассоциирован с 3,5-кратным снижением частоты наступления беременности.

2. Диагностические пороги: определены клинически значимые уровни ночного МТ в слюне: уровень <31 пг/мл – предиктор ненаступления беременности (AUC=0,91); уровень <29 пг/мл – предиктор низкой оплодотворяемости (AUC=0,88).

3. Генетическая резистентность: у 24,3 % пациенток с дефицитом МТ выявлен аллель Т полиморфизма rs1387153 гена *MTNR1B*, обуславливающий неэффективность стандартных доз МТ (прирост концентрации МТ на 3,0 пг/мл, частота беременности 8,9 %).

4. Патогенез: доказана прямая связь дефицита МТ со снижением ароматизации андрогенов в фолликуле и экспрессии фактора имплантации LIF в эндометрии.

5. Эффективность коррекции: нормализация уровня МТ у пациенток без генетической резистентности (генотип С/С) нивелирует негативное влияние дефицита; частота оплодотворения (74,0 %) и беременности (29,8 %) достигли показателей группы с исходной нормой МТ.

В обследование женщин старше 35 лет с неудачами ЭКО целесообразно включить опре-

деление ночного уровня МТ в слюне (критический уровень <31 пг/мл). При выявлении дефицита показано генотипирование по rs1387153 для выбора дозы: при генотипе С/С – стандартная схема (3–6 мг/сут), при носительстве аллеля Т – высокие дозы (10 мг/сут) в комбинации с антиоксидантами.

Таким образом, исследование переводит коррекцию дефицита мелатонина в плоскость персонализированной доказательной медицины, значительно повышая эффективность программ ВРТ в сложной возрастной когорте пациенток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Ичмелян А.М., Богдасаров А.Ю., Давидян Л.Ю.

Сбор и обработка материала: Ичмелян А.М., Богдасарова Р.А.

Статистическая обработка данных: Ичмелян А.М., Богдасарова Р.А.

Анализ и интерпретация данных: Ичмелян А.М., Богдасаров А.Ю., Давидян Л.Ю.

Написание и редактирование текста: Ичмелян А.М., Богдасаров А.Ю., Давидян Л.Ю., Богдасарова Р.А.

Литература

1. ESHRE Capri Workshop Group. Fertility and ageing. Human Reproduction Update. 2005; 11 (3): 261–276. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi006>.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female age-related fertility decline. Fertility and Sterility. 2014; 101 (3): 633–634. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.032>.
3. Broekmans F.J., Soules M.R., Fauser B.C. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. Endocrine Reviews. 2009; 30 (5): 465–493. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0006>.
4. May-Panloup P., Boucret L., Chao de la Barca J.M., Desquiere-Dumas V., Ferré-L'Hotellier V., Morinère C., Descamps P., Procaccio V., Reynier P. Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles. Human Reproduction Update. 2016; 22 (6): 725–743. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw028>.
5. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shaman A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. Reproductive Biology and Endocrinology. 2012; 10: 49. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-49>.
6. Babayev E., Seli E. Oocyte mitochondrial function and reproduction. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2015; 27 (3): 175–181. DOI: <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000164>.
7. Reiter R.J., Tamura H., Tan D.X., Xu X.Y. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. Fertility and Sterility. 2014; 102 (2): 321–328. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.014>.
8. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X., Sainz R.M., Alatorre-Jimenez M., Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. Journal of Pineal Research. 2016; 61 (3): 253–278. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpi.12360>.
9. Cipolla-Neto J., Amaral F.G. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. Endocrine Reviews. 2018; 39 (6): 990–1028. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>.

10. Jockers R., Delagrangé P., Dubocovich M.L., Markus R.P., Renault N., Tosini G., Cecon E., Zlotos D.P. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *British Journal of Pharmacology*. 2016; 173 (18): 2702–2725. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.13536>.
11. Woo M.M.M., Tai C.-J., Kang S.K., Nathwani P.S., Pang S.F., Leung P.C.K. Direct action of melatonin in human granulosa-luteal cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86 (10): 4789–4797. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7912>.
12. Brzezinski A., Seibel M.M., Lynch H.J., Deng M.-H., Wurtman R.J. Melatonin in human preovulatory follicular fluid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1987; 64 (4): 865–867. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem-64-4-865>.
13. Rönnerberg L., Kauppila A., Leppäluoto J., Martikainen H., Vakkuri O. Circadian and seasonal variation in human preovulatory follicular fluid melatonin concentration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990; 71 (2): 493–496. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem-71-2-493>.
14. Tong J., Sheng S., Sun Y., Li H., Li W.-P., Zhang C., Chen Z.-J. Melatonin levels in follicular fluid as markers for IVF outcomes and predicting ovarian reserve. *Reproduction*. 2017; 153 (4): 443–451. DOI: <https://doi.org/10.1530/REP-16-0641>.
15. Tamura H., Takasaki A., Miwa I., Taniguchi K., Maekawa R., Asada H., Taketani T., Matsuoka A., Yamagata Y., Shimamura K., Morioka H., Ishikawa H., Reiter R.J., Sugino N. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *Journal of Pineal Research*. 2008; 44 (3): 280–287. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00524.x>.
16. Tamura H., Nakamura Y., Korkmaz A., Manchester L.C., Tan D.-X., Sugino N., Reiter R.J. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility and Sterility*. 2009; 92 (1): 328–343. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.05.016>.
17. Tamura H., Takasaki A., Taketani T., Tanabe M., Kizuka F., Lee L., Tamura I., Maekawa R., Asada H., Yamagata Y., Sugino N. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *Journal of Ovarian Research*. 2012; 5 (1): 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-5>.
18. He C., Wang J., Zhang Z., Yang M., Li Y., Tian X., Ma T., Tao J., Zhu K., Song Y., Ji P., Liu G. Mitochondria synthesize melatonin to ameliorate its function and improve mice oocyte's quality under in vitro conditions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17 (6): 939. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17060939>.
19. Qu J., Hu H., Niu H., Sun X., Li Y. Melatonin restores the declining maturation quality and early embryonic development of oocytes in aged mice. *Theriogenology*. 2023; 210: 110–118. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.07.021>.
20. Benloucif S., Burgess H.J., Klerman E.B., Lewy A.J., Middleton B., Murphy P.J., Parry B.L., Revell V.L. Measuring melatonin in humans. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2008; 4 (1): 66–69. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.27083>.
21. Fernando S., Rombauts L. Melatonin: shedding light on infertility? *Journal of Ovarian Research*. 2014; 7: 98. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-014-0098-y>.
22. Fernando S., Wallace E.M., Vollenhoven B., Lolatgis N., Hope N., Wong M., Lawrence M., Lawrence A., Russell C., Leong K., Thomas P., Rombauts L. Melatonin in assisted reproductive technology: a pilot double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Frontiers in Endocrinology*. 2018; 9: 545. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00545>.
23. Nishihara T., Hashimoto S., Ito K., Nakaoka Y., Matsumoto K., Hosoi Y., Morimoto Y. Oral melatonin supplementation improves oocyte and embryo quality in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Gynecological Endocrinology*. 2014; 30 (5): 359–362. DOI: <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.879856>.
24. Espino J., Macedo M., Lozano G., Ortiz Á., Rodríguez C., Rodríguez A.B., Bejarano I. Impact of melatonin supplementation in women with unexplained infertility undergoing fertility treatment. *Antioxidants*. 2019; 8 (9): 338. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox8090338>.
25. Bao Zh., Li G., Wang R., Xue S., Zeng Y., Deng Sh. Melatonin improves quality of repeated-poor and frozen-thawed embryos in human, a prospective clinical trial. *Frontiers in Endocrinology*. 2022; 13: 853999. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.853999>.
26. Prokopenko I., Langenberg C., Florez J.C., Saxena R., Soranzo N., Thorleifsson G., Loos R.J.F., Manning A.K., Jackson A.U., Aulchenko Y., Potter S.C., Erdos M.R., Sanna S., Hottenga J.-J., Wheeler E., Kaakinen M., Lyssenko V., Chen W.-M., Ahmadi K., Beckmann J.S., Bergman R.N., Bochud M., Bonnycastle L.L., Buchanan T.A., Cao A., Cervino A., Coin L., Collins F.S., Crisponi L., de Geus E.J.C.,

- Dehghan A., Deloukas P., Doney A.S.F., Elliott P., Freimer N., Gateva V., Herder C., Hofman A., Hughes T.E., Hunt S., Illig T., Inouye M., Isomaa B., Johnson T., Kong A., Krestyaninova M., Kuusisto J., Laakso M., Lim N., Lindblad U., Lindgren C.M., McCann O.T., Mohlke K.L., Morris A.D., Naitza S., Orrù M., Palmer C.N.A., Pouta A., Randall J., Rathmann W., Saramies J., Scheet P., Scott L.J., Scuteri A., Sharp S., Sijbrands E., Smit J.H., Song K., Steinhorsdottir V., Stringham H.M., Tuomi T., Tuomilehto J., Uitterlinden A.G., Voight B.F., Waterworth D., Wichmann H.-E., Willemsen G., Witteman J.C.M., Yuan X., Zhao J.H., Zeggini E., Schlessinger D., Sandhu M., Boomsma D.I., Uda M., Spector T.D., Penninx B.W.J.H., Altshuler D., Vollenweider P., Jarvelin M.R., Lakatta E., Waeber G., Fox C.S., Peltonen L., Groop L.C., Mooser V., Cupples L.A., Thorsteinsdottir U., Boehnke M., Barroso I., van Duijn C., Dupuis J., Watanabe R.M., Stefansson K., McCarthy M.I., Wareham N.J., Meigs J.B., Abecasis G.R. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels. *Nature Genetics*. 2009; 41 (1): 77–81. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.290>.
27. Lyssenko V., Nagorny C.L.F., Erdos M.R., Wierup N., Jonsson A., Spégel P., Bugliani M., Saxena R., Fex M., Pulizzi N., Isomaa B., Tuomi T., Nilsson P., Kuusisto J., Tuomilehto J., Boehnke M., Altshuler D., Sundler F., Eriksson J.G., Jackson A.U., Laakso M., Marchetti P., Watanabe R.M., Mulder H., Groop L. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nature Genetics*. 2009; 41 (1): 82–88. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.288>.
28. Bouatia-Naji N., Bonnefond A., Cavalcanti-Proença C., Sparsø T., Holmkvist J., Marchand M., Delplanque J., Lobbens S., Rocheleau G., Durand E., De Graeve F., Chèvre J.-C., Borch-Johnsen K., Hartikainen A.-L., Ruukonen A., Tichet J., Marre M., Weill J., Heude B., Tauber M., Lemaire K., Schuit F., Elliott P., Jørgensen T., Charpentier G., Hadjadj S., Cauchi S., Vaxillaire M., Sladek R., Visvikis-Siest S., Balkau B., Lévy-Marchal C., Pattou F., Meyre D., Blakemore A.I.F., Jarvelin M.-R., Walley A.J., Hansen T., Dina C., Pedersen O., Froguel P. A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. *Nature Genetics*. 2009; 41 (1): 89–94. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.277>.
29. Lessey B.A., Young S.L. What exactly is endometrial receptivity? *Fertility and Sterility*. 2019; 111 (4): 611–617. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.009>.
30. Stewart C.L., Kaspar P., Brunet L.J., Bhatt H., Gadi I., Köntgen F., Abbondanzo S.J. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor. *Nature*. 1992; 359 (6390): 76–79. DOI: <https://doi.org/10.1038/359076a0>.
31. Moffett A., Shreeve N. First do no harm: uterine natural killer (NK) cells in assisted reproduction. *Human Reproduction*. 2015; 30 (7): 1519–1525. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dev098>.
32. Franasiak J.M., Scott R.T. Contribution of immunology to implantation failure of euploid embryos. *Fertility and Sterility*. 2017; 107 (6): 1279–1283. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.04.019>.
33. De Bodinat Ch., Guardiola-Lemaitre B., Mocaër E., Renard P., Muñoz C., Millan M.J. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010; 9 (8): 628–642. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd3140>.
34. ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Ernesto Bosch, Simone Broer, Georg Griesinger, Michael Grynberg, Peter Humaidan, Estratios Kolibianakis, Michal Kunicki, Antonio La Marca, George Lainas, Nathalie Le Clef, Nathalie Massin, Sebastiaan Mastenbroek, Nikolaos Polyzos, Sesh Kamal Sunkara, Tanya Timeva, Mira Töyli, Janos Urbancsek, Nathalie Vermeulen, Frank Broekmans. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Human Reproduction Open*. 2020; 2020 (2): hoaa009. DOI: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa009>.
35. Gardner D.K., Lane M., Stevens J., Schlenker T., Schoolcraft W.B. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*. 2000; 73 (6): 1155–1158. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)00518-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00518-5).
36. Faul F., Erdfelder E., Lang A.-G., Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*. 2007; 39 (2): 175–191. DOI: <https://doi.org/10.3758/BF03193146>.
37. Robin X., Turck N., Hainard A., Tiberti N., Lisacek F., Sanchez J.-C., Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011; 12: 77. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>.

Авторский коллектив

Ичмелян Альберт Мисакович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ichmelyan@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4320-1406>.

Богдасаров Азат Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: azat-01@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7026-0620>.

Давидян Лиана Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: a.bogdasarov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1049-1830>.

Богдасарова Регина Азатовна – студентка медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: bogdasarovar@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-7794-6772>.

Образец цитирования

Ичмелян А.М., Богдасаров А.Ю., Давидян Л.Ю., Богдасарова Р.А. Дефицит мелатонина при возраст-ассоциированном бесплодии: прогностическая значимость и результаты персонализированной коррекции в программах ЭКО. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 3: 113–127. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-3-113-127.

MELATONIN DEFICIENCY IN AGE-RELATED INFERTILITY: PROGNOSTIC VALUE AND OUTCOMES OF PERSONALIZED CORRECTION IN IVF PROGRAMS

A.M. Ichmelyan, A.Yu. Bogdasarov, L.Yu. Davidyan, R.A. Bogdasarova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Age-related fertility decline is associated with oocyte oxidative damage and circadian dysregulation. Melatonin acts as an endogenous antioxidant and a potentially modifiable factor in IVF failure.

Objective. The study aimed to evaluate the prognostic value of melatonin deficiency and the efficacy of personalized circadian disorder correction taking into account MTNR1B polymorphisms.

Materials and Methods. This prospective study enrolled 239 women (aged 35–45) with idiopathic infertility and previous IVF failures. The study group comprised patients with salivary melatonin deficiency (<40 pg/mL; n=115), while the comparison group included women with a normal circadian profile (n=124). Patients in the study group underwent 2–3 months of preconception counseling and care with agomelatine and melatonin. The authors determined the diurnal melatonin profile, follicular fluid melatonin levels, estradiol-to-testosterone (E2/T) ratio, endometrial expression of LIF and CD56, and the MTNR1B rs1387153 polymorphism. Additionally, serum levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) were evaluated. The IGF-1/IGFBP-3 ratio was calculated.

Results. Low nocturnal melatonin levels were associated with increased follicular fluid testosterone concentrations ($p=-0.52$; $p=0.005$) and decreased LIF expression ($p=0.45$; $p=0.016$). The patients without the mutation showed normalization of melatonin concentration. The fertilization rate (74.0 %) and clinical pregnancy rate (29.8 %) did not significantly differ from the comparison group ($p>0.05$). Conversely, T-allele carriers demonstrated a limited response, with a clinical pregnancy rate of 8.9 %. A nocturnal melatonin level below 31 pg/mL predicted pregnancy failure (AUC = 0.91). The IGF-1/IGFBP-3 ratio was significantly higher in the study group compared to the comparison group: 42.7 [37.6–49.4] a.u. versus 40.1 [31.7–47.4] a.u., respectively ($p=0.0178$).

Conclusion. Melatonin deficiency represents a modifiable risk factor for IVF failure. Evaluation of the circadian MT profile and MTNR1B genotyping enables patient stratification and the selection of personalized preconception correction strategies.

Key words: melatonin, age-associated infertility, circadian rhythms, IVF, ovarian reserve, endometrial receptivity, MTNR1B polymorphism, personalized therapy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Ichmelyan A.M., Bogdasarov A.Yu., Davidyan L.Yu.

Data collection and processing: Ichmelyan A.M., Bogdasarova R.A.

Statistical data processing: Ichmelyan A.M., Bogdasarova R.A.

Data analysis and interpretation: Ichmelyan A.M., Bogdasarov A.Yu., Davidyan L.Yu.

Manuscript writing and editing: Ichmelyan A.M., Bogdasarov A.Yu., Davidyan L.Yu., Bogdasarova R.A.

References

1. ESHRE Capri Workshop Group. *Fertility and ageing. Human Reproduction Update*. 2005; 11 (3): 261–276. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi006>.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female age-related fertility decline. *Fertility and Sterility*. 2014; 101 (3): 633–634. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.032>.
3. Broekmans F.J., Soules M.R., Fauser B.C. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocrine Reviews*. 2009; 30 (5): 465–493. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0006>.
4. May-Panloup P., Boucret L., Chao de la Barca J.M., Desquiret-Dumas V., Ferré-L'Hotellier V., Morinère C., Descamps P., Procaccio V., Reynier P. Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles. *Human Reproduction Update*. 2016; 22 (6): 725–743. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw028>.
5. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shaman A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2012; 10: 49. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-49>.
6. Babayev E., Seli E. Oocyte mitochondrial function and reproduction. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2015; 27 (3): 175–181. DOI: <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000164>.
7. Reiter R.J., Tamura H., Tan D.X., Xu X.Y. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertility and Sterility*. 2014; 102 (2): 321–328. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.014>.
8. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X., Sainz R.M., Alatorre-Jimenez M., Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *Journal of Pineal Research*. 2016; 61 (3): 253–278. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpi.12360>.
9. Cipolla-Neto J., Amaral F.G. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocrine Reviews*. 2018; 39 (6): 990–1028. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>.
10. Jockers R., Delagrange P., Dubocovich M.L., Markus R.P., Renault N., Tosini G., Cecon E., Zlotos D.P. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *British Journal of Pharmacology*. 2016; 173 (18): 2702–2725. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.13536>.
11. Woo M.M.M., Tai C.-J., Kang S.K., Nathwani P.S., Pang S.F., Leung P.C.K. Direct action of melatonin in human granulosa-luteal cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86 (10): 4789–4797. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7912>.
12. Brzezinski A., Seibel M.M., Lynch H.J., Deng M.-H., Wurtman R.J. Melatonin in human preovulatory follicular fluid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1987; 64 (4): 865–867. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem-64-4-865>.
13. Rönnerberg L., Kauppila A., Leppäluoto J., Martikainen H., Vakkuri O. Circadian and seasonal variation in human preovulatory follicular fluid melatonin concentration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990; 71 (2): 493–496. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem-71-2-493>.

14. Tong J., Sheng S., Sun Y., Li H., Li W.-P., Zhang C., Chen Z.-J. Melatonin levels in follicular fluid as markers for IVF outcomes and predicting ovarian reserve. *Reproduction*. 2017; 153 (4): 443–451. DOI: <https://doi.org/10.1530/REP-16-0641>.
15. Tamura H., Takasaki A., Miwa I., Taniguchi K., Maekawa R., Asada H., Taketani T., Matsuoka A., Yamagata Y., Shimamura K., Morioka H., Ishikawa H., Reiter R.J., Sugino N. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *Journal of Pineal Research*. 2008; 44 (3): 280–287. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00524.x>.
16. Tamura H., Nakamura Y., Korkmaz A., Manchester L.C., Tan D.-X., Sugino N., Reiter R.J. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility and Sterility*. 2009; 92 (1): 328–343. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.05.016>.
17. Tamura H., Takasaki A., Taketani T., Tanabe M., Kizuka F., Lee L., Tamura I., Maekawa R., Aasada H., Yamagata Y., Sugino N. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *Journal of Ovarian Research*. 2012; 5 (1): 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-5>.
18. He C., Wang J., Zhang Z., Yang M., Li Y., Tian X., Ma T., Tao J., Zhu K., Song Y., Ji P., Liu G. Mitochondria synthesize melatonin to ameliorate its function and improve mice oocyte's quality under in vitro conditions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17 (6): 939. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17060939>.
19. Qu J., Hu H., Niu H., Sun X., Li Y. Melatonin restores the declining maturation quality and early embryonic development of oocytes in aged mice. *Theriogenology*. 2023; 210: 110–118. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.07.021>.
20. Benloucif S., Burgess H.J., Klerman E.B., Lewy A.J., Middleton B., Murphy P.J., Parry B.L., Revell V.L. Measuring melatonin in humans. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2008; 4 (1): 66–69. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.27083>.
21. Fernando S., Rombauts L. Melatonin: shedding light on infertility? *Journal of Ovarian Research*. 2014; 7: 98. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-014-0098-y>.
22. Fernando S., Wallace E.M., Vollenhoven B., Lolatgis N., Hope N., Wong M., Lawrence M., Lawrence A., Russell C., Leong K., Thomas P., Rombauts L. Melatonin in assisted reproductive technology: a pilot double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Frontiers in Endocrinology*. 2018; 9: 545. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00545>.
23. Nishihara T., Hashimoto S., Ito K., Nakaoka Y., Matsumoto K., Hosoi Y., Morimoto Y. Oral melatonin supplementation improves oocyte and embryo quality in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Gynecological Endocrinology*. 2014; 30 (5): 359–362. DOI: <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.879856>.
24. Espino J., Macedo M., Lozano G., Ortiz Á., Rodríguez C., Rodríguez A.B., Bejarano I. Impact of melatonin supplementation in women with unexplained infertility undergoing fertility treatment. *Antioxidants*. 2019; 8 (9): 338. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox8090338>.
25. Bao Zh., Li G., Wang R., Xue S., Zeng Y., Deng Sh. Melatonin improves quality of repeated-poor and frozen-thawed embryos in human, a prospective clinical trial. *Frontiers in Endocrinology*. 2022; 13: 853999. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.853999>.
26. Prokopenko I., Langenberg C., Florez J.C., Saxena R., Soranzo N., Thorleifsson G., Loos R.J.F., Manning A.K., Jackson A.U., Aulchenko Y., Potter S.C., Erdos M.R., Sanna S., Hottenga J.-J., Wheeler E., Kaakinen M., Lyssenko V., Chen W.-M., Ahmadi K., Beckmann J.S., Bergman R.N., Bochud M., Bonnycastle L.L., Buchanan T.A., Cao A., Cervino A., Coin L., Collins F.S., Crisponi L., de Geus E.J.C., Dehghan A., Deloukas P., Doney A.S.F., Elliott P., Freimer N., Gateva V., Herder C., Hofman A., Hughes T.E., Hunt S., Illig T., Inouye M., Isomaa B., Johnson T., Kong A., Krestyaninova M., Kuusisto J., Laakso M., Lim N., Lindblad U., Lindgren C.M., McCann O.T., Mohlke K.L., Morris A.D., Naitza S., Orrù M., Palmer C.N.A., Pouta A., Randall J., Rathmann W., Saramies J., Scheet P., Scott L.J., Scuteri A., Sharp S., Sijbrands E., Smit J.H., Song K., Steinthorsdottir V., Stringham H.M., Tuomi T., Tuomilehto J., Uitterlinden A.G., Voight B.F., Waterworth D., Wichmann H.-E., Willemsen G., Witteman J.C.M., Yuan X., Zhao J.H., Zeggini E., Schlessinger D., Sandhu M., Boomsma D.I., Uda M., Spector T.D., Penninx B.W.J.H., Altshuler D., Vollenweider P., Jarvelin M.R., Lakatta E., Waechter G., Fox C.S., Peltonen L., Groop L.C., Mooser V., Cupples L.A., Thorsteinsdottir U., Boehnke M., Barroso I., van Duijn C., Dupuis J., Watanabe R.M., Stefansson K., McCarthy M.I., Wareham N.J., Meigs J.B., Abecasis G.R. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels. *Nature Genetics*. 2009; 41 (1): 77–81. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.290>.

27. Lyssenko V., Nagorny C.L.F., Erdos M.R., Wierup N., Jonsson A., Spégl P., Bugliani M., Saxena R., Fex M., Pulizzi N., Isomaa B., Tuomi T., Nilsson P., Kuusisto J., Tuomilehto J., Boehnke M., Altshuler D., Sundler F., Eriksson J.G., Jackson A.U., Laakso M., Marchetti P., Watanabe R.M., Mulder H., Groop L. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nature Genetics*. 2009; 41 (1): 82–88. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.288>.
28. Bouatia-Naji N., Bonnefond A., Cavalcanti-Proença C., Sparso T., Holmkvist J., Marchand M., Delplanque J., Lobbens S., Rocheleau G., Durand E., De Graeve F., Chèvre J.-C., Borch-Johnsen K., Hartikainen A.-L., Ruukonen A., Tichet J., Marre M., Weill J., Heude B., Tauber M., Lemaire K., Schuit F., Elliott P., Jørgensen T., Charpentier G., Hadjadj S., Cauchi S., Vaxillaire M., Sladek R., Visvikis-Siest S., Balkau B., Lévy-Marchal C., Pattou F., Meyre D., Blakemore A.I.F., Jarvelin M.-R., Walley A.J., Hansen T., Dina C., Pedersen O., Froguel P. A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. *Nature Genetics*. 2009; 41 (1): 89–94. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.277>.
29. Lessey B.A., Young S.L. What exactly is endometrial receptivity? *Fertility and Sterility*. 2019; 111 (4): 611–617. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.009>.
30. Stewart C.L., Kaspar P., Brunet L.J., Bhatt H., Gadi I., Köntgen F., Abbondanzo S.J. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor. *Nature*. 1992; 359 (6390): 76–79. DOI: <https://doi.org/10.1038/359076a0>.
31. Moffett A., Shreeve N. First do no harm: uterine natural killer (NK) cells in assisted reproduction. *Human Reproduction*. 2015; 30 (7): 1519–1525. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dev098>.
32. Franasiak J.M., Scott R.T. Contribution of immunology to implantation failure of euploid embryos. *Fertility and Sterility*. 2017; 107 (6): 1279–1283. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.04.019>.
33. De Bodinat Ch., Guardiola-Lemaitre B., Mocaër E., Renard P., Muñoz C., Millan M.J. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010; 9 (8): 628–642. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd3140>.
34. ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Ernesto Bosch, Simone Broer, Georg Griesinger, Michael Grynberg, Peter Humaidan, Estratios Kolibianakis, Michal Kunicki, Antonio La Marca, George Lainas, Nathalie Le Clef, Nathalie Massin, Sebastiaan Mastenbroek, Nikolaos Polyzos, Sesh Kamal Sunkara, Tanya Timeva, Mira Töyli, Janos Urbancsek, Nathalie Vermeulen, Frank Broekmans. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Human Reproduction Open*. 2020; 2020 (2): hoaa009. DOI: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa009>.
35. Gardner D.K., Lane M., Stevens J., Schlenker T., Schoolcraft W.B. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*. 2000; 73 (6): 1155–1158. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)00518-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00518-5).
36. Faul F., Erdfelder E., Lang A.-G., Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*. 2007; 39 (2): 175–191. DOI: <https://doi.org/10.3758/BF03193146>.
37. Robin X., Turck N., Hainard A., Tiberti N., Lisacek F., Sanchez J.-C., Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011; 12: 77. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>.

Received February 16, 2026; accepted May 06, 2026.

Information about the authors

Ichmelyan Al'bert Misakovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of General and Operative Surgery with Topographic Anatomy and a Course in Dentistry, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ichmelyan@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4320-1406>.

Bogdasarov Azat Yur'evich, Doctor of Science (Medicine), Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: azat-01@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7026-0620>.

Davidyan Liana Yur'evna, Doctor of Science (Medicine), Professor, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: a.bogdasarov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1049-1830>.

Bogdasarova Regina Azatovna, Student, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: bogdasarovar@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-7794-6772>.

For citation

Ichmelyan A.M., Bogdasarov A.Yu., Davidyan L.Yu., Bogdasarova R.A. Defitsit melatonina pri vozrast-assotsiirovannom besplodii: prognosticheskaya znachimost' i rezul'taty personalizirovannoy korrektsii v programmakh EKO [Melatonin deficiency in age-related infertility: prognostic value and outcomes of personalized correction in IVF programs]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2026; 3: 113–127. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-3-113-127 (in Russian).