

## ОБЩИЕ ПРОБЛЕМЫ, ОБЗОРЫ

УДК 577.171.5 :591.16: 599

DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2020.3.5-26

### РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В ПРОЦЕССАХ РАЗМНОЖЕНИЯ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ.

#### ЧАСТЬ 1. ДОИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ПЕРИОД (обзор)

Унжаков А.Р.

*Институт биологии КарНЦ РАН, Петрозаводск, Российская Федерация*

Цель работы – систематизация данных о роли гормона эпифиза мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамиин, МТ) в процессах воспроизводства животных. В первой части обзора обсуждаются эффекты действия МТ на гаметогенез и развитие эмбрионов (доимплантационный период), во второй части предполагается обсудить его воздействие на различные этапы имплантации, беременности и роды (постимплантационный период). Показана роль фотопериодизма в воспроизводстве сезонно размножающихся млекопитающих. Основным регулятором размножения у фотопериодических млекопитающих является МТ, сигнал которого действует как ингибитор у длиннодневных животных и как стимулятор у короткодневных видов. Известно, что МТ определяет биологические ритмы организма через свои рецепторы, расположенные в супрахиазматических ядрах гипоталамуса. У млекопитающих происходят сезонные сдвиги в потребности в кормах, в липидном составе тканей и другие изменения. Синхронность этих сезонных циклов отражает взаимодействие меняющегося сигнала внешней среды, такого как продолжительность светового дня (фотопериод), и внутренних ритмических процессов: цирканнуальных (окологодичных) часов. Фотонейроэндокринные механизмы, с помощью которых трансдуцируются изменения в длине светового дня зависят от ночной продолжительности секреции мелатонина в эпифизе. Установлено, что важным участком действия МТ является *pars tuberalis* (РТ), область стебля гипофиза. Показано, что РТ является основным сайтом «транслятора», отражающего сезонные изменения выработки пинеального МТ в зависимости от продолжительности светового дня. Сигнал МТ опосредованно через работу цАМФ и компонентов молекулярных часов вызывает «сезонный» запуск синтеза и секреции тиреотропного гормона. Известно, что гаметы и эмбрионы на доимплантационной стадии развития млекопитающих особенно уязвимы для активных форм кислорода (АФК). МТ и его метаболитические производные могут последовательно детоксифицировать АФК в антиоксидантном каскаде и модулировать различные антиоксидантные ферменты через его рецепторы для предотвращения окислительного стресса. Наличие рецепторов МТ в клетках кумулюса/гранулезы, ооцитах и эпидидимальных тканях указывает на то, что он оказывает защитное действие на гаметы и эмбрионы. Отмечается, что МТ в опытах *in vitro* способствует созреванию ооцитов у ряда видов продуктивных животных, в т. ч. у коров, овец, свиней. Добавление МТ в разбавитель спермы или культуральную среду значительно улучшает характеристики сперматозоидов и повышает компетентность эмбрионов на доимплантационной стадии развития.

*Ключевые слова: мелатонин, размножение, животные, эпифиз, фотопериод, антиоксидант*

*Проблемы биологии продуктивных животных, 2020, 3: 5-26*

#### **Введение**

Размножение – присущее всем животным способность воспроизведения себе подобных, является сложным процессом, происходящим на фоне периодических ритмов в которые вовлечён весь организм (Dardente et al., 2016). Важную роль в регуляции данного процесса играет нейрогормон эпифиза – мелатонин (МТ) (Barrett, Bolborea, 2012; Talpur et al., 2018), основным регулятором секреции которого является уровень освещённости, Мелатонин отвечает за регуляцию суточных и сезонных ритмов, синхронизацию работы органов организма, процессы

воспроизводства: зачатия, беременности, родов (Tenorio et al., 2015; Hesse et al., 2015; Soto-Heras et al., 2019).

Изначально МТ был открыт исключительно как секреторный продукт эпифиза, но впоследствии выяснилось, что он не является уникальным лишь для этой железы. По последним данным, этот гормон может продуцироваться в митохондриях практически всех клеток организма животных (Tan, Reiter, 2019; Reiter et al., 2020; Niu et al., 2020). Продукция экстрапинеального гормона не является циклическим процессом, и он не выделяется в кровь (Reiter et al., 2020). По некоторым оценкам, доля пинеального МТ составляет менее 5% от общего его количества, продуцируемого у позвоночных (Zhao et al., 2019). Два пула МТ (т.е. пинеального и экстрапинеального) имеют различные функции в организме. Выделяемый эпифизом МТ в соответствии с 24-часовым суточным ритмом связан на уровне организма с передачей циркадианной (цикл: бодрствование – сон) и годовой (сезонное размножение) информации (Reiter et al., 2018). Экстрапинеальный МТ, продуцируемый в митохондриях всех других клеток организма, функционирует, прежде всего, как ингибитор АФК-опосредованного окислительного стресса, а также как паракринный агент (Reiter et al., 2020). Следует подчеркнуть, что физиологическое действие экстрапинеального МТ реализуется непосредственно в тех органах и тканях организма, в которых он синтезируется. Являясь мощным антиоксидантом, а также иммуномодулятором и регулятором клеточной активности, МТ составляет важнейшее звено в физиологии репродукции животных (Talpur et al., 2018; Li et al., 2019; Abecia et al., 2019; Gorman, 2020).

Цель обзора – систематизация данных о роли МТ в процессах воспроизводства животных; в первой части обзора обсуждаются преимущественно эффекты действия МТ на гаметогенез и развитие эмбрионов (доимплантационный период).

### **Роль фотопериодизма в размножении животных**

Внешняя среда, в которой находятся животные, подвержена периодическим изменениям геофизических параметров, в том числе длительности/интенсивности освещения и температуры окружающего воздуха. Эти колебания имеют более или менее ритмичный в течение суток характер, а также связаны с сезонными компонентами периодичности изменений температуры и уровня освещённости (Anisimov, 1995; Borjigin et al., 2012). Регулярность периодических изменений геофизических параметров наделила живые организмы возможностью создавать врожденные механизмы адаптации к периодическим изменениям в окружающей среде. В организме всех эукариотических существ образовалась достаточно мощная функциональная система, которая синхронизирует хроноритмы. Огромное влияние на жизнедеятельность растений и животных оказывает соотношение светлого (в течение дня) и тёмного (в течение ночи) периодов суток (Borjigin et al., 2012; Helfer et al., 2019). Регулярность и неизменная повторяемость из года в год явления фотопериодизма позволила организмам в ходе длительной эволюции согласовывать свои важнейшие жизненные процессы с этими временными ритмами. Под фотопериодическим контролем находятся практически все метаболические процессы, связанные с ростом, развитием и размножением животных (Helfer et al., 2019).

Биологические механизмы хронометрирования существуют во всех организмах, и они необходимы для синхронизации внутренних физиологических и биохимических процессов с ежедневными внешними изменениями условий окружающей среды (Ebling, Barrett, 2008; Helfer et al., 2019). Синхронизация также важна для обеспечения адаптаций животных к ежегодным изменениям условий окружающей среды и климата (Hesse et al., 2015). К этим адаптациям можно отнести сезонные циклы изменения репродуктивного статуса, уровня энергетического баланса, а также гибернацию, миграцию, линьку. Хотя существуют другие внешние сигналы, такие как колебания температуры или наличие/отсутствие пищи, которые могут использоваться млекопитающими для отслеживания «сезонного» времени, наиболее важным моментом для координации сезонных реакций животных, обитающих в умеренных широтах, является фотопериодизм (Ebling, Barrett, 2008; Coomans et al., 2015).

Фотопериодизм – это физиологическая реакция организмов на суточный ритм солнечной энергии, т.е. на соотношение светлого и тёмного периодов суток. Роль фотопериодизма в регуляции

развития растений достаточно хорошо изучена. В настоящее время важность фотопериода для синхронизированного функционирования различных органов и систем млекопитающих не вызывает сомнения. Следует отметить, что среди регулируемых фотопериодом ритмов у животных определённый интерес исследователей привлекла цикличность половой активности (Gonzalez-Arto et al., 2016). По выраженности фотопериодических изменений в репродуктивной системе все виды животных можно разделить на «фотопериодические», имеющие ярко выраженные сезонные изменения половых органов и функций, и «нефотопериодические» (к ним относятся тропические виды), которые не имеют таких изменений и размножаются круглый год (Gonzalez-Arto et al., 2016). Отмечено, что у диких животных умеренных широт существует разная степень сезонной регрессии семенников. Так, у летучей мыши и горного козла она составляет в среднем 10%, у барсука и дикого кролика – 50%. С другой стороны, у большинства тропических животных, в частности, у дикобраза, африканского слона, бегемота, сезонная регрессия половых желез минимальна (Gonzalez-Arto et al., 2016).

Для фотопериодических животных умеренных и полярных широт календарный год условно можно разделить на две половины: (а) благоприятная часть активно используется животными для продуктивных процессов – размножения, роста и развития потомства, наращивания массы тела; (б) неблагоприятная часть, которую организм преодолевает за счет уменьшения потребностей, увеличения устойчивости, приостановления активных физиологических процессов (у животных часто возникает миграция или образуются состояния физиологического покоя, например спячки). Виды фотопериодических млекопитающих, размножение которых чётко зависит от сезона года, условно (по аналогии с растениями) можно разделить на две группы – короткодневные и длиннодневные. К первой группе относят животных, у которых процессы репродукции совпадают с осенне-зимним периодом, когда продолжительность светлого времени суток становится короткой (short day breeders, SD). Классическими примерами таких видов являются овца, коза (Chemineau et al., 1992), благородный олень (Adam et al., 1986) и др. Вторую более многочисленную группу составляют животные, у которых пик размножения приходится на весну и начало лета, т.е. в период длинного дня (long day breeders, группа LD). Среди лабораторных животных к этой группе относятся сирийский хомяк (Turek et al., 1976), белая мышь, морская свинка (Gonzalez-Arto et al., 2016). К этой группе также относят большинство видов сельскохозяйственных животных и пушных зверей. Сезонно размножающиеся млекопитающие на основе информации о продолжительности светового дня в течение годового цикла используют набор физиологических и поведенческих приспособлений для переживания суровых условий окружающей среды зимой, неблагоприятных для выживания и размножения (Barrett, Volborea, 2012). Основным регулятором размножения у фотопериодических млекопитающих является МТ, сигнал которого действует как ингибитор у длиннодневных животных и как стимулятор у короткодневных видов (Diaz Lopez et al., 2005).

### **МТ и его рецепторы**

Предполагается, что молекулы МТ появились в процессе эволюции около 2,5-3,0 миллиарда лет назад, вероятно, у фотосинтезирующих бактерий (Tan et al., 2013), у которых изначально они выполняли исключительно функцию нейтрализации токсичных производных  $O_2$ , которые вырабатывались во время фотосинтеза (Manchester et al., 2015). Эта роль мелатонина – защита живых организмов от окислительного стресса – сохранилась, но на различных этапах эволюции появились другие многочисленные функции этого гормона (Reiter et al., 2017). К настоящему времени известно, что МТ широко распространён в природе (Reiter et al., 2017). Его можно обнаружить у бактерий, одноклеточных эукариот, водорослей, грибов; в различных частях растений: корне, стебле, цветках, семенах; а также у беспозвоночных и позвоночных животных.

По своей химической структуре МТ (N-ацетил-5-метоксипирамин) является биогенным амином, относящимся к классу индолов. В организме животных он синтезируется из незаменимой аминокислоты триптофана, промежуточным звеном является серотонин. МТ образуется под воздействием фермента N-ацетилтрансферазы в результате ацетилирования аминогруппы серотонина с последующим метилированием продукта: серотонин → N-ацетилсеротонин → N-ацетил-5-метоксисеротонин (МТ). Следует отметить, что химическая структура МТ на протяжении

длительной эволюции не изменилась, так что у древних цианобактерий он идентичен таковому, который существует в настоящее время у современных млекопитающих, в том числе и у человека (Reiter et al., 2017).

Физиологическое действие МТ в основном опосредуется двумя типами рецепторов - МТ1/Mel1a и МТ2/Mel1b, которые экспрессируются генами *MTNR1A* и *MTNR1B* соответственно. Оба рецептора МТ1 и МТ2 классифицируются как рецепторы, относящиеся к родопсиновому типу G-белка (G-protein coupled receptors – GPCR), связанные с семью трансмембранными доменами, соединёнными друг с другом тремя внеклеточными областями и тремя внутриклеточными петлями (Alkozi et al., 2018; Gao et al., 2019). Эти два рецептора имеют 60%-ную гомологию и описаны у крыс, мышей и человека (Vargas et al., 2011). Рецепторы МТ1 и МТ2, играют решающую роль в регуляции циркадианных ритмов, в работе иммунной системы и в контроле процесса размножения у сезонно размножающихся животных (Gao et al., 2019). Третий мембранно-ассоциированный рецептор МТ3 представляет собой цитозольную хинонредуктазу (QR2). Показано, что рецептор МТ3 выполняет защитную роль, блокируя перенос электрона от хинонов (Chen et al., 2013). Тем не менее, нет единого мнения о том, что МТ3 и QR2 являются одной и той же молекулой (Pang et al., 2018). Сайты ядерного связывания для МТ включают членов суперсемейства рецепторов ретиноевой кислоты, а именно – МТ рецептор ретиноид Z (RZR) и рецептор, связанный с рецептором ретиноидной кислоты (ROR) (Chan, Wong, 2013; Reiter et al., 2017). Предполагается, что стимулирующее действие МТ ROR-детоксифицирующие ферменты, вероятно, модулируется посредством его взаимодействия с кальмодулином, который, наоборот, активирует экспрессию ядерного рецептора мелатонина ROR $\alpha$ . Рецепторы МТ1 и МТ2 также способны активировать разные сигнальные каскады в различных тканях, органах или видах. Предполагается, что рецептор МТ1 усиливает фосфорилирование как митоген-активируемой протеинкиназы 1/2 (MAPK1/2), так и внеклеточной регулируемой киназы 1/2 (ERK1/2); этот эффект опосредован через активацию сигнального пути каскада MAPK. Рецептор МТ2 ингибирует образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что приводит к активации протеинкиназы С (PKC) в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса и снижению кальций-зависимого выброса дофамина в сетчатке. Кроме того известно, что рецепторы МТ участвуют в регуляции размножения (Dubocovich, Markowska, 2004; Yu et al., 2018).

### **Участие мелатонина в регуляции сезонной динамики размножения**

Свет является основным регулятором синтеза МТ из аминокислоты триптофана в эпифизе (Hesse et al., 2015; Gorman, 2020). Свет – это воспринимаемое глазом животных электромагнитное излучение в интервале частот 750- 385 ТГц, то есть с длиной волны от 380 до 780 нм. Интенсивность света или яркость измеряется в Международной системе единиц (СИ) в люксах (от лат. lux – свет), или сокр. лк. Диапазон естественной освещенности крайне широк от 0,0003 лк (безлунное звёздное небо) до 130 тыс. лк (под прямым солнцем на экваторе). Циклической составляющей окружающей среды, воздействующей на суточные и сезонные ритмы животных, является уровень освещенности и продолжительность светового дня (Murphy et al., 2019). Известно, что воздействие белого света ночью подавляет выработку мелатонина, отрицательно влияет на циркадные ритмы и ухудшает физиологическое состояние животных и человека (Murphy et al., 2019).

Взаимодействие человека (обслуживающего персонала) с животными (КРС, лошади, свиньи) часто происходит ночью. Была проверена гипотеза о том, что тусклый красный свет не подавляет ночное повышение уровня МТ в сыворотке крови у лошадей (Murphy et al., 2019). В эксперименте в течение ночи воспроизводили плавные переходы от светлого (>200 лк, полихроматический белый свет) к красному (5 лк, максимальная длина волны 625 нм) или тёмному (<0,5 лк) освещению и наоборот. Такие подобранные световые режимы совпадали с естественным временем заката, темноты и восхода солнца. В этом исследовании доказано, что красный свет низкой интенсивности ночью не влиял на характер секреции МТ и, следовательно, вряд ли влияет на физиологию циркадной или сезонной регуляции. Тем не менее, предлагается использовать такие подходы с использованием специального освещения для работы с продуктивными животными в ночное время (Murphy et al., 2019).

Эпифиз (пинеальная или шишковидная железа) является непарным нейроэндокринным органом, присутствующим у большинства видов животных (Borjigin et al., 2012; Bolat et al., 2018; Saha et al., 2019). Пинеальная железа расположена в центре мозга между двумя полушариями. Анатомически эпифиз расположен в задней части III желудочка в борозде между передними бугорками пластинки четверохолмия; она представляет собой непарное округлое или шарообразное образование красновато-бурого цвета. Эта эндокринная железа состоит из клеток двух типов клеток – пинеалокитов (на них приходится около 95% от общего количества клеток) и астроцитов (Saha et al., 2019); железа продуцирует, главным образом, МТ и пептиды, такие как вазоцин.

Пинеалокиты эпифиза продуцируют гормоны, представленные двумя биохимическими типами молекул – биогенными аминами (индоламинами) и регуляторными нейропептидами. Наиболее хорошо известным индоламином эпифиза является МТ, который синтезируется в темноте. Известно, что в эпифизе ночью, кроме МТ, синтезируются еще два индоламина – N-ацетилсеротонин (NAS) и N-ацетилтриптамин (NAT), также обладающие способностью активировать рецепторы МТ (Lee et al., 2020). По сути, это предшественники, химические аналоги МТ, однако показано, что активность метаболитов NAT и NAS, оказывающих влияние на рецепторы МТ1 и МТ2 крыс, в 2,5-100 раз ниже, в сравнении с МТ, т.е. NAT и NAS являются слабыми и частичными агонистами этих рецепторов. Однако, низкие уровни метаболиты NAS и NAT в сыворотке крови недостаточны для активации периферических рецепторов МТ1 и МТ2, следовательно, они могут действовать либо паракринным способом вблизи шишковидной железы или через другие рецепторы с более высоким сродством (Lee et al., 2020). Поэтому предполагается, что только МТ удовлетворяет требованиям гормона ночи (Lee et al., 2020). Кроме МТ, в эпифизе обнаружены и другие биогенные амины (серотонин, норадреналин, гистамин, гамма-аминомасляная кислота, таурин, глутамат).

Известно, что пинеальная железа у всех позвоночных ритмично синтезирует и секретирует МТ за счет циркадианного ритма в активности арилалкиламин-N-ацетилтрансферазы (ААНАТ, КФ 2.3.1.87) – фермента, ограничивающего скорость синтеза индола (Borjigin et al., 2012; Saha et al., 2019). Повышение активности энзима ААНАТ в ночное время и синтез МТ зависят от повышенной экспрессии гена *aanat* (относится к часовым генам) и/или посттрансляционной модификации белка ААНАТ. Интересно отметить, что у всех изученных к настоящему времени видов млекопитающих и птиц экспрессируется только один ген *aanat*, в то время, как у рыб известно три типа гена *aanat* – *aanat1a*, *aanat1b* и *aanat2* (Saha et al., 2019).

У млекопитающих свет воспринимается фоточувствительными меланопсинсодержащими ганглиозными (ганглионарными) клетками сетчатки (МГКС) глаза: их всего 2% среди ганглиозных клеток сетчатки, они реагируют на уровень освещённости, но не дают зрительных образов, содержат пигмент меланопсин, который сильно отличается от родопсина палочек и йодопсина колбочек (Bailes, Lucas, 2010). Нервные пути от этих ганглиозных клеток передают световое возбуждение от сетчатки к гипоталамусу. Именно эти светочувствительные клетки регистрируют рассвет и закат, а затем устанавливают молекулярные часы на правильное время суток. Нервный сигнал от клеток МГКС по ретиногипоталамическому тракту поступает в нейроны супрахиазматических ядер (СХЯ) гипоталамуса, а далее в верхний шейный ганглий (Coomans et al., 2015). Из верхнего шейного ганглия информация об освещенности поступает в эпифиз: она опосредуется норадреналином, который выделяется нервными окончаниями непосредственно в паренхиму (пинеалокиты) эпифиза, что, в конечном итоге, приводит к запуску синтеза МТ. Таким образом, эпифиз, получая информацию об интенсивности света через орган зрения, участвует в работе механизма циркадианных часов (Borjigin et al., 2012; Coomans et al., 2015; Myung, Pauls, 2017). Следует отметить, что днём в эпифизе преобладает синтез серотонина, а ночью за счет ацетилирования серотонина образуется МТ.

Гипоталамус состоит из более 30 ядер (групп нейронов), которые контролируют нейроэндокринную деятельность ЦНС. Как выше отмечено, что среди этих ядер в регуляции суточных и сезонных ритмов основная роль принадлежит парным супрахиазматическим ядрам (СХЯ, *nucleus suprachiasmaticus*), которые расположены в основании переднего отдела гипоталамуса, дорсально по отношению к перекрёсту зрительных нервов по обеим сторонам

третьего желудочка (Coomans et al., 2015). Поэтому, согласно международной анатомической терминологии они имеют другое название – надперекрёстное ядро. В состав СХЯ, например, у мышей входит около 20000 нейронов, каждый из которых функционирует как отдельные циркадные часы с различными, немного отклоняющимися периодами – от 20 до 28 часов (Welsh et al., 2010; Myung, Pauls, 2017). Циркадные ритмы синхронизируются с 24-часовым световым циклом день/ночь, световые сигналы подстраивают внутренних водителей ритма через ретиногипоталамический путь – моносинаптический путь от сетчатки глаза к СХЯ. Считается, что за счет механизма «плавающих» внутренних циклов индивидуальных нейронов СХЯ могут поддерживать и контролировать не только суточные 24-часовые, но и сезонные годовые циклы (Myung, Pauls, 2017; Gorman, 2020).

В тёмное время суток сигналы от СХЯ вызывают увеличение синтеза и высвобождения норадреналина из симпатических окончаний (Coomans et al., 2015). Этот нейромедиатор возбуждает рецепторы, расположенные на мембране пинеалоцитов эпифиза, стимулируя, таким образом, синтез МТ. Свет угнетает продукцию и секрецию МТ, поэтому, максимальный уровень МТ в эпифизе и крови животных наблюдается в ночные часы суток. Известный российский ученый В.Н. Анисимов образно сравнивает эпифиз с солнечными часами, в которых МТ играет роль тени от гномона – стержня, отбрасывающего тень от солнца. Днём солнце высоко и тень коротка (уровень МТ минимален), в середине ночи — максимальный пик синтеза и секреции МТ (Anisimov, 1995). Таким образом, у млекопитающих основные биологические (циркадианные) часы расположены в нейронах СХЯ гипоталамуса (основной водитель ритмов, или «мастер» часы). Кроме того, система генерации ритма уровня МТ включает в себя сетчатку глаза (фотодетектор) и эпифиз, который содержит ферменты для синтеза индоламина (Coomans et al., 2015; Myung, Pauls, 2017).

Предполагается, что МТ регулирует наступление сезона размножения для того, чтобы потомство рождалось в благоприятное время, когда природные условия способствуют его выживанию (Barrett, Valbored., 2012; Gorman, 2020), поэтому этот гормон часто используется для моделирования искусственного смещения периода половой активности у лабораторных и сельскохозяйственных животных. Кривые суточной выработки МТ у дневных и ночных животных имеют схожий профиль, хотя существуют определенные видовые отличия.

С изменением продолжительности светового дня меняется характер формирования ночного пика этого гормона, что, как считается, и обеспечивает формирование сезонных ритмов. В течение календарного года изменяется относительная продолжительность дня (фотопериод). Сезонный цикл является атрибутом более высокого порядка цикла «день-ночь», так как он заставляет форму волны цикла отклоняться от синусоиды, но несёт важную информацию для выживания видов животных, обитающих в умеренных и полярных широтах (Myung, Pauls, 2017). В естественных природных условиях организм реагирует на изменения продолжительности светового дня осенью животное готовится к наступлению суровых погодных условий зимы, ранней весной – к брачному периоду (Hut et al., 2014; Meuti et al., 2015). Этот ежегодно повторяющийся процесс контролируется и кодируется в СХЯ, которые получают световой сигнал непосредственно от сетчатки глаза (Evans et al., 2013; Coomans et al., 2015; Gorman, 2020).

В последнее время исследователи выяснили общий механизм работы системы генных часов в регуляции синтеза МТ в эпифизе млекопитающих (Kolbe et al., 2019). В организме на молекулярном уровне работают циркадианные часы, которые управляют внутренними колебаниями, период которых составляет около 24 часов. По современным представлениям, циркадианные часы – это самоподдерживающиеся клеточные осцилляторы, состоящие из наборов «часовых» генов/белков, организованных в виде взаимосвязанных транскрипционно-трансляционных петель обратной связи. Сеть эндогенных 24-часовых циркадианных часов помогает предвидеть ежедневные повторяющиеся события и соответственно корректировать физиологические и поведенческие функции (Kolbe et al., 2019; Gorman, 2020). Ритмические стимулирующие и ингибирующие ответные реакции задаются контрольными «мастер-часами» нейронов СХЯ, которые поддерживают ритм выработки МТ в пинеальной железе позвоночных (Vorjigin et al., 2012; Saha et al., 2019). Предполагается, что работа часов зависит не только от цикла

свет/темнота, но и от ритмов потребления пищи/голодание, физическая активность/покой и др. (Kolbe et al., 2019).

Генетические механизмы с участием часовых генов, кодирующих факторы транскрипции, работающие в отрицательных и положительных петлях, как сообщается, управляют внутренними циркадианными колебаниями в нейронах СХЯ (Simonneaux et al., 2004). Чтобы генерировать циркадианный ритм, «часовые» клетки СХЯ используют более 14 различных генов и их белковые продукты. Известно, что белки генов *clock* и *bmal1*, *CLOCK* (англ. Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) и *BMAL1* (brain and muscle arylhydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein1) действуют как положительные регуляторы, тогда как белковые продукты трех генов (*per1*, *per2* и *per3*) и два криптохромных (*cry1* и *cry2*) гена (то есть *PER1*, *PER2*, *PER3*, *CRY1* и *CRY2*) функционируют в качестве негативных регуляторов ауторегулируемой петли транскрипции.

Цикл ауторегуляторной обратной связи начинается с гетеродимеризации транскрипционных факторов *CLOCK* и *BMAL1*, транслокации димера из цитоплазмы в ядро и его связывания с последовательностями энхансерного цис-регулятора E-box в промоторах генов *per* и *cry*, тем самым усиливая транскрипцию генов, кодирующих отрицательные компоненты *PER1*, *PER2* и *PER3*, *CRY1* и *CRY2* (Husse et al., 2015). Это приводит к увеличению уровней *PER1*, *PER2* и *PER3* в цитоплазме, когда каждый белок достигает своего пикового уровня, причем в разные циркадные промежутки времени (Jung et al., 2003). Белки *PER* (*PER1*, *PER2* и *PER3*) и *CRY* (*CRY1* и *CRY2*) при накоплении в достаточном количестве гетеродимеризуются друг с другом, транслируются в ядро и блокируют транскрипцию генов *per1*, *per2*, *per3*, *cry1* и *cry2* путём подавления транскрипционной активности комплекса *CLOCK/BMAL* (Tosini et al., 2008). В результате заблокированной транскрипции генов *per* и *cry* уровни белков *PER* (*PER1*, *PER2* и *PER3*) и *CRY* (*CRY1* и *CRY2*) в цитоплазме истощаются к концу светового дня. В связи со снижением белков *PER* и *CRY*, ингибирование транскрипции генов часов и *bmal1* негативными регуляторами (гетеродимерами *PER* и *CRY*) становится неэффективным, и снова происходит стимуляция транскрипции генов *per* и *cry* положительными регуляторами – гетеродимерами *CLOCK* и *BMAL1* (Barnes et al., 2003; Saha et al., 2019).

Установив, что продолжительность светового дня определяет длительность выработки МТ, исследователи решили выяснить, как сигнал гормона эпифиза в дальнейшем влияет на сезонную ритмику размножения (Barrett, Volborea, 2012). Благодаря работам с использованием микрочипов для анализа экспрессии генов, проведенным на млекопитающих, был достигнут некоторый прогресс в расшифровке сигналинга МТ в сезонной регуляции размножения. Важнейшей структурой (местом или сайтом действия) МТ оказалась туберальная часть аденогипофиза (РТ), в которой обнаружены многочисленные рецепторы мелатонина (Barrett, Volborea, 2012). Листовидный вырост РТ окружает ножку гипофиза и состоит из переплетающихся тяжелой эпителиальных клеток кубической формы, он сильно васкуляризован. Выяснилось, что регуляция передачи сигналов МТ в РТ опосредуется через цАМФ. Как посредник, цАМФ обладает либо сильным ингибирующим, либо сенсibiliзирующим воздействием, эффект, вероятно, зависит от продолжительности стимуляции рецепторов МТ (Barrett, Volborea, 2012). Показано, что МТ в тканях РТ опосредованно оказывает как положительное, так и отрицательное влияние не только на транскрипцию генов циркадианных часов, но и на регуляцию экспрессии ключевого тиреотропного гормона (ТТГ), который также вырабатывается в тканях РТ. При анализе (с использованием микрочипов) экспрессии генов тканей РТ, подвергавшихся воздействию длинных (LD) и коротких (SD) фотопериодов, выявлено ряд генов, экспрессия которых может регулироваться МТ. А эти гены задействованы в сезонной регуляции продукции ТТГ в тканях РТ (Barrett, Volborea, 2012).

Кроме того, в настоящее время к важным компонентам пути, связанного с периодическими изменениями в сезонной физиологии животных, относят специализированные эпендимные клетки – танициты, выстилающие стенку третьего желудочка (*ventriculus tertius*) в медиобазальной области гипоталамуса и участвующие в обмене веществ между кровотоком и спинномозговой жидкостью. Интерес к этим клеткам вызван тем, что помимо участия в транспорте различных компонентов ликвора (гормонов, метаболитов, сигнальных молекул) в прилежащую нервную ткань и обратно, они контролируют высвобождение множества факторов в порталную систему гипофиза (Langl et

al., 2014). Танициты – биполярные клетки с отходящим от базального полюса отростком, подразделяют на 4 субпопуляции:  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$  и  $\beta 2$ , которые отличаются друг от друга локализацией по отношению к инфундибулярному углублению и рядом цитохимических, молекулярных и функциональных характеристикам.

В настоящее время известно, что танициты гипоталамуса играют ключевую роль в сезонном контроле энергетического обмена (Lewis, Ebling, 2017; Ebling, Lewis, 2018). В этих клетках у сезонно размножающихся млекопитающих выявлены существенные ежегодные изменения в экспрессии генов, связанных с транспортом и метаболизмом ТТГ в гипоталамусе. Последовательные изменения в локальной доступности ТТГ в гипоталамусе, как показано экспериментально, регулируют годовые циклы потребления, хранения и расходования энергии у сезонно размножающихся видов. Это проявляется в явных сезонных изменениях потребления корма, состава жировой ткани и состояния спячки/активности (Ebling, Lewis, 2018). Кроме того, оказалось, что танициты выполняют функцию в качестве клеточных сенсоров глюкозы и аминокислот (Benford et al., 2017; Lazutkaite et al., 2017; Ebling, Lewis, 2018). Существует предположение, что танициты являются глюкоза-зависимыми, аналогично  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы, их активность зависит от специфических рецепторов сладкого вкуса – Tas1r2/Tas1r (Benford et al., 2017). Танициты вызывают экспрессию инсулин-независимого транспортера глюкозы GLUT2 и ключевого гликолитического фермента – глюкокиназы (Nilaweera et al., 2011). В результате анализа изображений таницитов на срезах гипоталамуса крысы показано, что танициты могут «воспринимать» локальные изменения концентрации глюкозы на своей апикальной поверхности, что приводит к увеличению внутриклеточного уровня  $Ca^{2+}$  и выбросу АТФ (Frayling et al, 2011). Было показано, что существует как минимум два механизма восприятия таницитами аминокислот (Lazutkaite et al., 2017). Первый механизм обеспечивается рецепторами Tas1r1 и Tas1r3, и он специфичен для аргинина и лизина. Второй механизм – через рецептор mGLuR4, специфичный для аланина и лизина. Аминокислоты инициируют сигналы, усиливающие приток  $Ca^{2+}$  в таницитах, и вызывают высвобождение АТФ через паннексин 1 – белок щелевого канала.

Исследования на органотипических культурах таницитов подтверждают, что острые изменения в доступности питательных веществ изменяют кальциевую и пуринергическую передачу сигналов внутри- и между таницитами. Наконец, танициты являются компонентами ниши стволовых клеток в гипоталамусе, чья активность может регулироваться питательной средой. Экспериментальное истощение деления клеток в гипоталамусе изменяет гомеостатический ответ на избыток питательных веществ у мышей, выращенных на рационах с высоким содержанием жиров. Таким образом, показано, что танициты являются сенсорами питательных веществ и метаболитов, которые влияют на пластичность и функцию нейронов в гипоталамусе и, следовательно, играют важную роль в потреблении и расходе энергии у сезонно размножающихся млекопитающих (Ebling, Lewis, 2018).

Установлено, что ТТГ, продуцируемый и секретируемый мелатонин-чувствительными клетками РТ, проникает в танициты III желудочка мозга. Этот процесс может осуществляться через (1) цистерны, омываемые спинномозговой жидкостью, которые соединяются непосредственно с третьим желудочком; (2) напрямую через синаптические нервные таницита, примыкающие к клеткам РТ; или (3) за счет ретроградного (обратного) транспорт через систему капиллярной сети, которая охватывает медиально-базальную часть гипоталамуса (Barrett, Volborea, 2012).

Тиреоидные гормоны, включая ТТГ, необходимы для развития и метаболизма фактически всех тканей животного организма (Wood, Loudon, 2014). Хотя щитовидная железа млекопитающих в основном секретирует тироксин (Т4), на уровне тканей действует более активный гормон — трийодотиронин (Т3). Критически важная активация Т4 путем превращения его в Т3 катализируется двумя дейодиназами йодтиронинов — ферментами 1-го (Д1, англ. Dio1) и 2-го типов (Д2, англ. Dio2). Инактивация тиреоидных гормонов осуществляется с участием дейодиназы 3-го типа (Д3, англ. Dio3), катализирующей 5-дейодирование внутреннего кольца как Т4, так и Т3.

Исследования, проведенные вначале на птицах – японских перепелах (*Coturnix japonica*), а затем и на млекопитающих, установили физиологическую роль дейодиназы Д2 в регуляции сезонного ритма репродукции (Nakao et al., 2008). Чувствительность гонад к изменениям фотопериода связана с функцией медиобазального гипоталамуса. Свет индуцирует экспрессию



дейодиназы D2 в этом отделе мозга, и концентрация трийодотиронина T3 в нем при длинном световом дне увеличивается в 10 раз. Введение T3, как и длинный световой день, стимулировала рост гонад, тогда как обработка иопаноевой кислотой (ингибитор D2) при длинном световом дне предотвращала рост тестикул. Следовательно, локальная конверсия T4 в T3 с участием дейодиназы D2 в медиобазальном гипоталамусе под влиянием света является ключевым механизмом, опосредующим фотопериодичность репродукции. Позднее было показано, что фотопериодическая реакция запускается индуцированной светом экспрессией ТТГ в *pars tuberalis*. ТТГ, связываясь со своими рецепторами в эпендимных клетках медиобазального гипоталамуса, через цАМФ стимулирует экспрессию дейодиназы D2, что в свою очередь усиливает секрецию ЛГ (Nakao et al., 2008). Фотопериодичность выброса мелатонина у млекопитающих также связана с участием ТТГ и дейодиназы D2 (Wood, Loudon, 2014). Таким образом, сезонные ритмы репродукции у млекопитающих и птиц регулируются схожими консервативными механизмами.

При использовании метода тиреоидэктомии и замены T4 у овец (Billings et al., 2002) показано ключевое действие этого предшественника гормонов щитовидной железы на весеннее завершение сезона размножения у овец, свидетельствуя об участии системы гормонов щитовидной железы в регуляции физиологических процессов воспроизводства в зависимости сезона года. Впоследствии обнаружено, что регуляция дейодиназ D2 и D3 происходит в таницитах у сезонно размножающихся видов млекопитающих, хотя и с некоторыми видовыми вариациями экспрессии. Например, у сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*) Dio2 подавляется при коротком фотопериоде SD, а Dio3, по-видимому, не экспрессируется (Barrett et al., 2007). У сибирского хомяка (*Phodopus sungorus*) Dio2 демонстрирует частичное подавление на 8 неделе воздействия короткого фотопериода SD, но затем возвращается к полной экспрессии на 14 неделе. Дейодиназа 3, с другой стороны, демонстрирует интересную временную кинетику, увеличивающуюся экспрессию в течение первых 8 недель при коротком фотопериоде SD, но снижающуюся после этого периода. У европейского хомяка (*Cricetus cricetus*) и крыс линии Fischer F344 дейодиназы Dio2 и Dio3 взаимно регулируются (Nanon et al., 2010). Уровень дейодиназы Dio2 также повышен в таницитах овец при длинном фотопериоде (LD), но в настоящее время недостаточно информации относительно участия Dio3. Вместе эти данные указывают на локальное истощение T3 в качестве триггера, чтобы вызвать сезонные изменения в физиологии размножения. Эта точка зрения подтверждается исследованиями микроимплантатов T4 на овцах (Billings et al., 2002) и исследованиями микроимплантатов T3 на сибирских хомяках (Barrett et al., 2007). В последнем случае микроимпланты T3 в область гипоталамуса предотвращали SD-индуцированное снижение массы тела и регрессию тестикул, но не предотвращали SD-опосредованную линьку (Barrett, Bolborea, 2012).

Итак, показано, что *pars tuberalis* (PT – листовидный вырост, окружающий ножку гипофиза) является основным сайтом «транслятора» отражающего сезонные изменения выработки пинеального мелатонина в зависимости от продолжительности светового дня (Gorman, 2020). Сигнал MT опосредованно через работу цАМФ и компонентов молекулярных часов вызывает «сезонный» запуск синтеза и секрецию ТТГ из PT (высокий летом, низкий или отсутствующий зимой). Кроме того, установлено, что связующим звеном между PT и нейронами СХЯ гипоталамуса являются танициты третьего желудочка, вызывающие сезонные физиологические изменения в репродукционном статусе и в массе тела животных (Lewis, Ebling, 2017). В понимании механизма сезонной регуляции репродукции и энергетического метаболизма ещё много неизученных аспектов. Так, например, непонятно как активация рецепторов MT может привести к индукции гена *Cry1*, и как модулирование генов *Per1* и *Cry1* мелатонином связано с регуляцией синтеза ТТГ. Возможно, что кроме ТТГ, существуют другие факторы, регулируемые MT, которые также могут быть важны для воздействия на гипоталамус при сезонной регуляции размножения. Выявлены изменения экспрессии генов, которые регулируются фотопериодом, и в других ядрах гипоталамуса (кроме СХЯ), но роль каждого из этих генов и ядер, а также их связь друг с другом ещё только предстоит определить. Кроме того, не исключено, что существуют и другие, не менее важные гены, участвующие в физиологических реакциях на фотопериод в процессах размножения, роль которые еще предстоит открыть и изучить.

### **Особенности действия мелатонина как антиоксиданта в системе защиты гамет и эмбрионов от окислительного стресса**

Процесс гаметогенеза сопряжен с интенсивными процессами апоптоза и клеточной пролиферации, что в свою очередь является источником образования большого количества АФК. Но среда, в которых развиваются половые клетки, является относительно изолированной (в семенниках развитие сперматозоидов протекает в клетках Сертоли, а в яичниках – внутри фолликула), поэтому в гонадах необходимо присутствие антиоксидантов. В данных условиях именно МТ является таким наиболее оптимальным антиоксидантом, так как его окисленные метаболиты уже не способны к окислению других веществ.

Хорошо известна антиоксидантная система защиты гамет и эмбрионов, которая включает ферментативные и неферментативные механизмы. К ферментативным антиоксидантам относят супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу и другие ферменты. Из неферментативных антиоксидантов – акцепторов свободных радикалов наиболее известны такие как витамин С, витамин Е, глутатион, гипотаурин, селен, а также МТ (Dumollard et al., 2009). Следует иметь в виду, что роль АФК двойка: положительная и отрицательная. С одной стороны, они функционируют как сигнальные молекулы и опосредуют ёмкостную реакцию, гиперактивацию и реакцию акросомы, которые имеют решающее значение для приобретения оплодотворяющей способности. АФК в физиологической концентрации необходимы для поддержания нормального развития эмбриона (Pang et al., 2018). С другой стороны, чрезмерное количество АФК ухудшает внутриклеточную среду, ставит под угрозу выживание клеток и нарушает развитие гамет и эмбрионов (Agarwal et al., 2005).

Развитие гамет и эмбрионов млекопитающих на доимплантационной стадии онтогенеза зависит от снабжения энергией (Lopes et al., 2010). Ключевой энергетический субстрат – молекулярный кислород, в основном потребляется митохондриями в ходе окислительного фосфорилирования (Balaban et al., 2005). Основная часть  $O_2$ , потребляемого клетками эукариот, восстанавливается в митохондриях до  $H_2O$  в результате переноса восстановительных эквивалентов от различных соединений – субстратов дыхания – через электрон-транспортную (дыхательную) цепь (ЭТЦ). МТ увеличивает дыхательную активность и синтез АТФ, главным образом, усиливая активность комплексов I и IV ЭТЦ митохондрий. АФК в митохондриях образуются главным образом за счет утечки электронов из ЭТЦ. Локализация утечки электронов из комплексов ЭТЦ определяет образование АФК (как правило, супероксиданиона  $O_2^{\cdot -}$ ) либо в матриксе митохондрий, либо в межмембранном пространстве. Транспорт электронов по ЭТЦ ограничивается наличием субстратов для комплексов дыхательной цепи (NADH и сукцината), а также скоростью образования субстратов цикла Кребса, скоростью расхода АТФ и/или наличием конечного акцептора электронов в транспортной цепи (кислорода). Однако выработка АФК связана с топологией переносчиков электронов и их функциональной интеграцией и определяется соотношением констант ферментативных реакций комплексов ЭТЦ. Кроме того, выработка АФК зависит от величины мембранного потенциала митохондрий. Утечка электронов может индуцироваться ингибированием комплексов I и III (например, специфическими ингибиторами ротеноном и антимицином А), что приводит к выработке большего количества АФК (до 300% от базового уровня) в митохондриях. Ингибирование дыхания и снижение мембранного потенциала митохондрий вследствие аноксии или гипоксии может стимулировать выработку супероксида аналогичным путём, но только в течение непродолжительного времени. Высокий мембранный потенциал митохондрий также вызывает повышение уровня АФК в ЭТЦ, поэтому эта продукция может повышаться в присутствии субстратов дыхания, таких как пируват или сукцинат. Ингибирование OXPHOS может снизить концентрацию АФК, подразумевая, что эта метаболический путь приводит к образованию АФК (Agarwal et al., 2008). Утечка электронов из ЭТЦ является основным источником АФК в аэробных клетках, включая ооциты (Seidler, Moley, 2015). Митохондриальная дисфункция в ооцитах может быть связана с повышенной выработкой АФК (Ou et al. 2012). Радикалы  $O_2$  и уровень  $H_2O_2$  значительно выше у генетически некомпетентных эмбрионов, чем у компетентных, что связано с повреждением митохондрий (Velez-Pardo et al., 2007). При исследовании процесса оплодотворения ооцитов КРС наблюдали увеличение продукции АФК, что связано с стимуляцией

митохондриальной активности, вызванной проникновением сперматозоидов в ооцит (Lopes et al. 2010).

Экзогенные источники также могут усиливать выработку АФК в гаметах и эмбрионах. Высокое напряжение  $O_2$  ex vivo может вызывать окислительный стресс из-за повышенного уровня внутриклеточных АФК (Bain et al., 2011). Было обнаружено, что эмбрионы, культивируемые в атмосферных концентрациях  $O_2$ , демонстрируют значительно повышенную продукцию АФК в эмбрионах как у свиней (Kitagawa et al. 2004), так и у КРС (Favetta et al. 2007). Ферментативная активность по образованию супероксидных радикалов усиливается в условиях гипероксии (Agarwal et al., 2008). Помимо напряжения  $O_2$  in vitro, повышение АФК могут вызывать различные факторы, такие как наличие избытка глюкозы, ионов металлов, ультрафиолетовое излучение, сывороточные аминоксидазы и процесс замораживания-оттаивания (Guerin et al. 2001). Если среда для созревания ооцитов содержала избыточную глюкозу, компетентность ооцитов коров ухудшается из-за увеличения АФК и снижения содержания внутриклеточного глутатиона, который защищает клетки от окислительного стресса (Hashimoto et al. 2000). В живых клетках катионы металлов меди и железа действуют как катализаторы в процессе образования АФК посредством реакции Хабера-Вейсса (Rouchoudhury et al. 2016). Во время развития партенотов свиньи избыточное железо нарушает функцию митохондрий, что приводит к высокой концентрации АФК (Zhao et al., 2015). Однако хелаторы ионов металлов, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), могут хелатировать двухвалентные катионы в культуральных средах, предотвращая их участие в образовании АФК (Kim et al., 2006). Высокий уровень АФК обнаружен в морфологически аномальных сперматозоидах, а также в лейкоцитах эякулята (Agarwal et al., 2006). Кроме того, избыточная продукция АФК была выявлена в процессе замораживания-оттаивания и при центрифугировании (Sapanidou et al., 2015).

Установлено, что в физиологической концентрации МТ оказывает положительное действие на созревание и развитие гамет, а также на их активность, жизнеспособность и сохранность генетического материала (Takasaki et al., 2003). Сохранность генетического материала обоих типов гамет, а также подвижность сперматозоидов повышаются за счет антиоксидантной функций гормона.

МТ необычайно эффективен в снижении окислительного стресса благодаря ряду функциональных свойств, которые он имеет в качестве прямого поглотителя свободных радикалов и косвенного антиоксиданта. От других поглотителей (скэвенджеров) свободных радикалов МТ отличается, тем, что:

(1) не только инактивирует радикалы напрямую, но и способствует работе антиоксидантной системы через рецепторы МТ1 и МТ2 (Dubocovich, Markowska, 2005; Galano et al., 2013);

(2) МТ амфифиллен (обладает одновременно гидрофильными и гидрофобными свойствами), что позволяет ему быстро проходить через все морфофизиологические барьеры организма и легко распространяться через биологические мембраны в различные клетки и органеллы, в частности ядро, митохондрии (Niu et al., 2020);

(3) МТ функционирует в этом качестве антиоксиданта, как в водной, так и в липидной, в результате чего он защищает внутриклеточные липиды, белки и ДНК от окислительного повреждения (García et al., 2014);

(4) МТ относится к так называемым терминальным антиоксидантам. Это означает, что после окисления молекула МТ не восстанавливается и в отличие от других антиоксидантов, например, витамина С, не может в определенный момент действовать как прооксидант;

(5) не только МТ, но и его метаболиты, такие как 3-гидроксимелатонин (3-ОМ), N1-ацетил-N2-формил-5-метоксикинурамин (АФМК) и N1-ацетил-5-метоксикинурамин (АМК) также действуют как антиоксиданты (Tan et al., 2015; Janjetovic et al., 2017; Pang et al., 2018);

(6) МТ сконцентрирован в тех участках клеток, где образуется наибольшее количество свободных радикалов, прежде всего в митохондриях (Venegas et al., 2012; Niu et al., 2020);

(7) МТ может синтезироваться в митохондриях (He et al., 2016), этот синтез может быть индуцибельным процессом (Tan et al., 2015);

(8) МТ стимулирует митохондриальный биогенез во время созревания ооцитов при этом уменьшая продукцию АФК (Niu et al., 2020);

(9) показана положительная роль МТ в воздействии на митохондриальный SIRT3 – гистондеацетилазу класса III, которая в основном находится в митохондриальном матриксе, выполняет важные функции по защите митохондрий от окислительного стресса (Mayo et al., 2017).

(10) МТ связывает переходные металлы, что уменьшает образование из наиболее «агрессивных» АФК, а именно: •ОН (Galano et al., 2015);

(11) МТ стимулирует активность ряда антиоксидантных ферментов (Rodriguez et al., 2004);

(12) МТ стимулирует синтез другого важного антиоксиданта – глутатиона (Urata et al., 1999).

### **Влияние мелатонина на сперматогенез**

Сезонность, как общий феномен у живых организмов, является одним из наиболее значимых факторов, сдерживающих размножение большинства животных умеренных и полярных широт (Gonzalez-Arto et al., 2016). Несмотря на это факт, что сперматогенез у многих видов непрерывен в течение года и сезонность у самцов менее выражена, чем у самок, такие показатели как половое поведение и качество сперматозоидов, например, у баранов и жеребцов изменяются в течение года – снижаются в «внебрачный» сезон (D'Alessandro et al., 2003). У благородного оленя, представителя сем. Cervids – типичного сезонно размножающегося вида выработка спермы резко снижается в течение непродуктивного сезона, а в начале репродуктивного периода за короткий промежуток времени происходит увелтчение объёма тестикул и значительное увеличение выработки сперматозоидов (Martinez-Pastor et al., 2005).

Окислительный стресс является одним из наиболее мощных отрицательных факторов, ухудшающий качество сперматозоидов. Непосредственное действие МТ на сперматозоиды связано с его свойствами по очистке от свободных радикалов и его способностью проникать через плазматическую мембрану, что приводит к уменьшению окислительного повреждения гамет как внутриклеточно, так и во внеклеточных средах (Cebrian-Perez et al., 2014). Интенсивные исследования показали, что МТ напрямую улучшает характеристики спермы. В исследованиях, выполненных на сперматозоидах самцов крыс, было установлено, что он защищает клетки от повреждения, вызванного окислительным стрессом, а также препятствует снижению активности антиоксидантных ферментов и уровня тестостерона, уменьшает процент аномалии развития сперматозоидов (Othman et al., 2016). В течение непродуктивного сезона у баранов, которым вводили имплантаты МТ, изменялся гормональный профиль плазмы спермы: увеличивался уровень тестостерона и 17-β эстрадиола, повышался процент подвижных сперматозоидов и улучшались показатели оплодотворяемости (Casao et al., 2013). Установлено, что добавление МТ а в среду – разбавитель для замораживания спермы баранов – улучшило после размораживания физиологические показатели сперматозоидов: жизнеспособность, подвижность и оплодотворяемость, а также увеличилась внутриклеточная концентрация АТФ. При этом наиболее эффективной была концентрация МТ  $10^{-3}$  М (Succu et al., 2011).

Исследовано влияние мелатонина на характеристики спермы хряка в присутствии или отсутствии  $H_2O_2$  (Jang et al., 2010). Отмечено, что под действием мелатонина улучшается качество сперматозоидов при хранении *in vitro* – увеличивается потенциал дальнейшего развития эмбрионов (Jang et al., 2010). Кроме того, выявлено, что под влиянием мелатонина при концентрации  $10^{-6}$  моль/л увеличивалась доля жизнеспособных сперматозоидов с интактной акросомой (Martin-Hidalgo et al., 2011).

Исследование, проведенные на мышах, показали, что МТ может защищать сперматозоиды от повреждения ДНК, вызванного инсектицидом диазиноном, и способствовать уплотнению хроматина (Sarabia et al., 2009). Кроме того, МТ снижает уровень ПОЛ и улучшает стабильность ДНК сперматозоидов у мышей в условиях периодической гипоксии (Vargas et al., 2011). Показано, что предварительная обработка мелатонином значительно ослабляет токсический эффект воздействия кадмия на сперматозоиды самцов мышей, о чём свидетельствуют увеличение их подвижности, снижение уровней повреждения ДНК и апоптоза, кроме того наблюдается повышение содержания половых гормонов в сыворотке крови (Li et al., 2016). Этот эффект авторы объясняют ингибированием малонового диальдегида (МДА), восстановлением активности глутатиона и энзима СОД, а также снижением уровня провоспалительных цитокинов.

Обнаружено, что защитный эффект МТ проявляется при замораживании сперматозоидов, в результате чего повышается качество спермы после её размораживания (Li et al., 2012).

Результаты исследования влияния МТ на сперматозоиды быка оказались неоднозначными. При добавлении МТ в различной концентрации в культуральные среды для технологии ЭКО обнаружили значительное увеличение фрагментации и окисления ДНК сперматозоидов, особенно при уровне МТ  $10^{-3}$  М, но это повреждение ДНК не нарушало процессы оплодотворения (Cheuquemán et al., 2015). Однако, добавление мелатонина в концентрации  $2 \times$  или  $3 \times 10^{-3}$  М в среду для замораживания улучшало качество спермы, в том числе подвижность, жизнеспособность, морфологию и целостность плазматической мембраны криоконсервированных сперматозоидов быка, вероятно, за счёт снижения ПОЛ и повышения общей антиоксидантной активности (Ashrafi et al., 2013). Также выявлено, что МТ в концентрации  $10^{-3}$  М улучшает целостность плазматической мембраны, митохондриальную активность и целостность акросом в образцах спермы быка, что приводит после оплодотворения к улучшению качества бластоцисты и эмбрионального развития (Pang et al., 2016). Присутствие рецепторов МТ1 и МТ2 в тканях придатка *epididymis corpus* тестикул крысы и сперматозоидов барана (Casao et al. 2012) свидетельствует о том, что роль МТ в сперматогенезе сложнее, чем предлагалась ранее, действие его опосредуется через рецепторы (Cebrian-Perez et al. 2014). Изменения характеристик связывания рецепторов МТ1 и МТ2 в ответ на кастрацию и введение стероидных гормонов в *epididymis corpus* указывают на то, что они являются биологически функциональными рецепторами, и их активность дифференцированно модулируется гормонами тестостероном и гидрокортизоном. Кроме того, эти мембранные рецепторы, возможно, участвуют в андрогенной и адренергической регуляции функций эпидидимальных клеток в тестикулах крысы (Shiu et al. 2000). Фрунгиери с соавторами (Frungeri et al., 2005) Обнаружение рецептора МТ1 в клетках Лейдига семенников хомяка указывает на то, что МТ может действовать как местный ингибитор стимулированного хорионическим гонадотропином (ХГЧ) увеличения уровня цАМФ и секреции андрогена. Рецепторы как МТ1, так и МТ2 были идентифицированы в созревших сперматозоидах барана, но распределение МТ1 и плотность МТ2 не являются постоянными величинами (Casao et al. 2012).

Ранее на модели с хомяками было показано, что стимуляция мелатонином и ингибирование рецептора МТ1 вызывают гиперактивацию сперматозоидов (Fujinoki, 2008). Тем не менее, было показано, что модулирующее влияние МТ на функциональные свойства сперматозоидов барана во время инкапсуляции *in vitro* в основном опосредуется через рецептор МТ2 (Gonzalez-Arto et al. 2014). Предполагается, что МТ регулирует конденсирование через свои рецепторы посредством передачи сигналов кальция  $Ca^{2+}$  (Cebrian-Perez et al. 2014). Известно, что МТ может взаимодействовать с внутриклеточными белками (кальмодулин, кальретикулин и тубулин), и противодействовать связыванию  $Ca^{2+}$  с кальмодулином (Pang et al., 2018). Недавно в совместной работе испанских и шведских ученых продемонстрировано, что рецепторы МТ1 и МТ2 имеются в сперматозоидах у ряда видов продуктивных животных (Gonzalez-Arto et al., 2016). Предполагается, что распределение и плотность рецепторов МТ зависят от физиологического статуса сперматозоидов, таких как созревание, конденсация хроматина и апоптоз.

### **Влияние мелатонина на функциональную активность яичников и развитие ооцитов**

В результате идентификация рецепторов МТ в антральных фолликулах и жёлтом теле крыс, а также в клетках гранулёзы у коров выяснилось, что МТ является прямым модулятором функции яичников (Wang et al., 2012). Кроме того, МТ усиливает опосредованную хорионическим гонадотропином (ХГ) продукцию прогестерона, повышает уровни мРНК рецепторов лютеинизирующего гормона (ЛГ) и снижает уровни экспрессии генов рецепторов ГнРГ в клетках гранулёзы (Pang et al., 2018). В желтых телах КРС рецепторы МТ1 и МТ2 экспрессируются и локализуются в соответствующих им сайтах-мишенях, и экзогенный мелатонин действует через эти рецепторы, подавляя апоптоз, стимулируя выработку прогестерона и ингибируя выработку эстрадиола (Wang et al., 2012). Показано, что на молекулярном уровне МТ модулирует стероидогенез в тека-клетках яичников у свиней, что может быть опосредовано подавлением генов

CYP11A и CYP17; которые способствуют выработке стероидогенного прогестерона и андростендиона, соответственно (Tanavde, Maitra, 2003).

Мелатонин также обнаруживается в фолликулярной жидкости яичника (Reiter et al., 2013). Уровень МТ в фолликулярной жидкости положительно коррелирует с концентрацией прогестерона. Когда пациентам с дефектом лютеиновой фазы давали МТ (3 мг/сут в 22:00) на протяжении всей лютеиновой фазы, концентрация прогестерона в сыворотке увеличивалась после ежедневного лечения мелатонином. Результат показывает, что МТ способствует лютеинизации для выработки прогестерона во время овуляции (Taketani et al. 2011). В ходе проведения процедуры ЭКО внутрифолликулярная концентрация 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (сокр. англ. 8-OHdG), который используется как маркер продуктов повреждения ДНК, у пациенток с низким качеством ооцитов были значительно выше, чем у клинически здоровых женщин (Tamura et al., 2008). Прием МТ по 3 мг на ночь женщинами с патологией яичников привело к значительному снижению уровня 8-OHdG в фолликулах, а концентрации внутрифолликулярного МТ повысилась в 4 раза по сравнению с пациентками, которым не проводили курс лечения мелатонином. Эти результаты указывают на то, что экзогенный МТ эффективен для улучшения качества ооцитов (Tamura et al., 2008). Преовуляторная фолликулярная жидкость содержит более высокие концентрации МТ, чем плазма, и концентрация МТ увеличивается с ростом фолликула у женщин, но уменьшается у свиноматок (Cruz et al. 2014). В опытах с использованием свиноматок показано, что при снижении уровня внутрифолликулярного МТ увеличивается процент апоптотических клеток гранулезы по мере прогрессирования фолликулярной атрезии (He et al., 2016).

Ранее в яичниках крыс были идентифицированы предшественники МТ (серотонин и N-ацетилсеротонин), и два ключевых фермента, синтезирующих мелатонин: арилалкиламин-N-ацетилтрансфераза (AANAT) и ацетилсеротонин-O-метилтрансфераза (ASMT), (Itoh et al., 1999). Кроме того, обнаружено увеличение концентрации белка AANAT в ооцитах крыс на протяжении всех стадиях развития фолликула (Sakaguchi et al. 2013). Эль-Рей с соавторами (El-Raey et al., 2011) обнаружили экспрессию гена ASMT в ооцитах и клетках кумулюса коров, предполагая, что и ооциты, и клетки кумулюса совместно иницируют биосинтез мелатонина. Кроме того, сообщается, что основным сайтом синтеза МТ в растущих ооцитах мышей являются митохондрии (He et al., 2016).

Отмечается, что МТ в опытах *in vitro* способствует созреванию ооцитов у ряда видов продуктивных животных, в т. ч. у коров (El-Raey et al., 2011; Rodrigues-Cunha et al., 2016), овец (Tian et al., 2017), свиней (Kang et al., 2009; Li et al. 2015), а также у мышей (Nikmard et al., 2017). Во время технологии IVM (англ. In Vitro Maturation - созревание яйцеклеток вне организма) при добавлении МТ снижается доля повреждения ДНК в клетках комплексов кумулюс-ооциты у коров (Takada et al., 2012). Дополнение среды IVM мелатонином в дозах 10 и 50 нг/мл способствует созреванию ядер ооцитов и делению кумулюсных клеток (El-Raey et al., 2011). Эндогенный МТ повышает эффективность созревания ооцитов коров *in vitro* путем увеличения уровня экспрессии генов, связанных с созреванием ооцитов (GDF9 и MARF1), и генов, связанных с развитием клеток кумулюса – PTX3 и HAS1/2 (Tian et al., 2014). Ремиао с соавторами внедрили микродозу МТ в нанокapsулу с липидной оболочкой и использовали этот имплантат для исследования созревания ооцитов *in vitro* у КРС. Они обнаружили, что этот подход более эффективен, чем обычные добавки с МТ. Наблюдали значительное снижение уровня АФК и индекса апоптоза, увеличение скорости дробления и образования бластоцист, активацию генов GPX1 и SOD2 и подавление генов CASP3 и BAX (Remiao et al., 2016). Добавление МТ в культуральную среду для созревания яйцеклеток стимулирует мейоз у коров и улучшает последующее развитие эмбриона *in vitro* (Rodrigues-Cunha et al. 2016).

В условиях теплового шока применение МТ в концентрации  $10^{-7}$  М не только увеличивало скорость роста бластоцист, но и поддерживало нормальные уровни стероидных гормонов. Кроме того, добавление МТ во время IVM в условиях теплового стресса уменьшает образование АФК, увеличивает продукцию GSH, ингибирует клеточный апоптоз и способствует экспрессии генов, связанных с функцией митохондрий (Li et al. 2015). Мелатонин также увеличивает содержание жирных кислот, митохондрий и АТФ и одновременно активирует гены, связанные с  $\beta$ -окислением и митохондриальным биогенезом в ооцитах свиньи (Jin et al., 2017). Эти результаты

свидетельствуют о том, что МТ оказывает влияние на метаболизм липидов, обеспечивая необходимый источник энергии для созревания ооцитов и последующего развития эмбрионов.

### **Влияние мелатонина на развитие эмбрионов на предимплантационной стадии**

Известно, что МТ способствует эмбриональному развитию у разных видов животных *in vitro*. Обнаружена положительная взаимосвязь между напряжением  $O_2$  и обработкой мелатонином зигот КРС (Paris et al., 2007). Сообщается, что при культивировании зигот *in vitro* в среде с МТ при высокой концентрации атмосферного  $O_2$  (20%) в течение относительно короткого промежутка времени (48 ч) ускоряется скорость развития и повышается число клеток эмбрионов КРС. Возможно, что этот феномен связан со способностью МТ поглощать свободные радикалы (Paris et al., 2007). Введение в питательную среду МТ в концентрации  $10^{-7}$  М *in vitro* ускоряет развитие эмбрионов КРС, повышает качество получаемых бластоцист (Wang et al., 2014). Рецепторы МТ1 и МТ2 были обнаружены в бластоцистах коров, получаемых *in vitro*, причем рецептор МТ1 опосредовал положительное влияние МТ на развитие эмбрионов (Wang et al. 2014).

В опытах *in vitro* исследовали влияние МТ на эмбрионы свиньи, находящиеся на доимплантационной стадии развития (Rodriguez-Osorio et al., 2007). Добавление в среду МТ в концентрации  $10^{-9}$  М оказало положительное влияние на скорость дробления и общее количество клеток бластоцисты оплодотворённых эмбрионов свиньи, и эти защитные свойства были дополнительно подтверждены в условиях теплового шока. Аналогично, при концентрации мелатонина  $10^{-10}$  М наблюдалось увеличение скорости дробления и образования бластоцист, а также снижение уровней АФК и апоптоза у партеногенетических эмбрионов свиньи. На молекулярном уровне положительное влияние МТ на развитие эмбриона сопровождается изменением экспрессии генов, связанных с апоптозом BCL2L1 и BAX, и гена плюрипотентности OCT4. Кроме того, МТ значительно повышает компетентность эмбрионов свиньи, полученных по технологии SCNT (Choi et al., 2008). Было показано, что обработка мелатонином снижает уровни АФК у 4-клеточных партеногенетических и SCNT-эмбрионов, но не влияет на способность эмбрионов развиваться в бластоцисты (Nakano et al., 2012). Однако донорские клетки, обработанные мелатонином, обладают повышенным потенциалом развития у клонированных зародышей свиньи, увеличивается образование бластоцист, улучшается качество эмбрионов свиньи за счёт ингибирования опосредованного через p53 апоптоза (Pang et al., 2013).

При клонировании животных широко используется технология SCNT (somatic cell nuclear transfer) сущность которой заключается в том, что в предварительно энуклеированную яйцеклетку (цитопласт) вводится ядро соматической клетки. Добавки МТ снижают апоптоз и АФК, увеличивают отношение внутренней клеточной массы (эмбриобласта) к общему количеству клеток в бластоцисте и улучшают развитие эмбрионов КРС, получаемых по протоколу SCNT. Более того, глобальный уровень H3 ацетиллизина 9 (H3K9ac) значительно повышен в группе SCNT, обработанной мелатонином, следовательно, добавление МТ может влиять на ядерное репрограммирование, что приводит к улучшению качества эмбрионов (Su et al. 2015). Тем не менее, конкретный механизм, с помощью которого МТ содействует развитию доимплантационных эмбрионов КРС в условиях окислительного стресса, остаётся неясным (Pang et al., 2018). В то же время известно, что предварительная обработка мелатонином может противодействовать токсическому эффекту параквата, который нарушает развитие эмбрионов КРС до их имплантации, а МТ способствует выживанию эмбрионов посредством модуляции сигнального пути p38-МАРК (Pang et al., 2018).

Показано, что обработка мелатонином улучшает выживаемость после размораживания эмбрионов овец (Abecia et al., 2002). Экзогенный МТ оказывает положительное влияние на жизнеспособность эмбрионов *in vivo* у овец, так как показано, что имплантированный подкожно МТ стимулирует развитие оплодотворённых эмбрионов. Следует отметить, что этот эксперимент проводили в условиях недостаточного кормления животных (Vazquez et al. 2010). Было показано, что МТ при низкой концентрации ( $10^{-9}$  М) оказывает положительное влияние на восстановление функции эмбриона после его размораживания, о чём свидетельствуют более высокие общие

количество клеток и снижение проявлений апоптоза. С другой стороны, более высокая доза МТ ( $10^{-3}$  М), введённая в период оттаивания, является токсичной для развития эмбрионов (Succu et al. 2014).

Обнаружено, что МТ эффективно поддерживает доимплантационное развитие *in vitro* эмбрионов мышей, полученных как по технологии IVF (ЭКО), так и SCNT (Salehi et al., 2014). Обнаружено, что МТ в концентрациях как  $10^{-8}$ , так и  $10^{-7}$  М, способствовал развитию эмбрионов на стадии бластоцист, увеличивая общее количество клеток, клеток трофобластической оболочки, а также в дальнейшем и скорость имплантации (Asgari et al., 2012). Обогащение культуральной среды мелатонином улучшает качество и скорость развития ранних эмбрионов мыши, защищая их от негативного влияния таких апоптотических индукторов, как D-актиномицин и альфа-фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) (Niknafs et al., 2014). При физиологических концентрациях ( $10^{-7}$  М) МТ не только способствует развитию *in vitro* ранних эмбрионов мышей, но также в дальнейшем повышает эффективность имплантации эмбрионов, количество и выживаемость детёнышей на постнатальном этапе развития. Предполагается, что эти изменения могут быть частично связаны со способностью мелатонина снижать уровень экспрессии проапоптотических генов Trp53, Bax и Casp3 и повышать степень экспрессии антиапоптотического гена Bcl2 (Wang et al., 2014). Показано, что добавление в культуральную среду мелатонина ( $10^{-9}$  М) обращает нарушенные паттерны экспрессии генов, связанных с организацией актина, улучшая распределение и организацию актиновых филаментов (F-актин), начиная с 8-клеточной стадии развития эмбрионов. Мелатонин восстанавливает нарушенное развитие эмбриона путём улучшения структурной организации актина (Tan et al., 2015). Установлено, что при использовании МТ у эмбрионов мышей, полученных по технологии ЭКО, можно избежать некоторых митохондриальных дисфункций, таких как нарушение биогенеза митохондрий, расстройство регуляции гомеостаза глутатиона и апоптоз, вызванные повышенной генерацией АФК (Ren et al., 2015).

У буйволиц добавление в культуральную среду МТ в концентрации  $10^{-5}$  М повышает эффективность продукции эмбрионов, полученных по технологии SCNT (Manjunatha et al., 2009). У крольчих обогащение питательной среды мелатонином в концентрации  $10^{-6}$  М повышает скорость развития эмбрионов, извлечённых через 48 ч после инсеминации, в то время как добавление МТ в концентрации  $10^{-3}$  М улучшает эмбриогенез на стадии морулы (Mehaisen, Saeed, 2015).

Показано, что экзогенный МТ ускоряет развитие эмбрионов с помощью таких механизмов, как изменение экспрессии нескольких ключевых генов эмбрионального развития – Gja1, Pou5f1 и Nanog (Mehaisen et al., 2015). При этом повышается активность антиоксидантных ферментов глутатион-S-трансферазы и СОД, снижается уровень окислительных субстратов ПОЛ и оксида азота, а также происходит модулирование экспрессии генов, связанных с реакцией на окислительный стресс – Nfe2l2, Sod1 и Gpx1.

## Заключение

У млекопитающих животных с помощью мелатонина регулируется филогенетически наиболее древний механизм синхронизации стимулов внешней и внутренней среды, в том числе необходимой для процессов воспроизводства. Мелатонин, являясь мощным антиоксидантом, а также иммуномодулятором и регулятором клеточной активности, составляет важнейшее звено в физиологии размножения животных.

В последние годы в результате идентификация рецепторов МТ в антральных фолликулах и жёлтом теле крыс, а также в клетках гранулёзы у коров выяснилось, что МТ является прямым модулятором функции яичников. МТ. Уровень МТ в фолликулярной жидкости положительно коррелирует с концентрацией прогестерона. усиливает опосредованную хорионическим гонадотропином продукцию прогестерона. У коров в жётых телах рецепторы МТ экспрессируются и локализируются в соответствующих им сайтах-мишенях, и экзогенный мелатонин действует через эти рецепторы, подавляя апоптоз, стимулируя выработку прогестерона и ингибируя выработку эстрадиола. МТ модулирует стероидогенез в тека-клетках яичников у свиней и способствует выработке стероидогенного прогестерона и андростендиона.

Многочисленные исследования, проведенные на сельскохозяйственных и лабораторных животных, а также клинические испытания на человеке показали, что мелатонин может играть



важную роль, прежде всего, в защите гамет и эмбрионов от окислительного стресса. Показано, что при добавлении в культуральную среду *in vitro* мелатонин может непосредственно улучшать физиологические параметры сперматозоидов, способствовать созреванию ооцитов и повышать потенциал развития эмбрионов на ранних стадиях. Доказано, что положительное влияние мелатонина на гаметы и эмбрионы, зависит от дозы этого гормона. Во многих работах показано, что наиболее эффективными для улучшения функции сперматозоидов и качества ооцитов, а также для развития эмбрионов являются физиологические концентрации мелатонина, тогда как высокие концентрации мелатонина могут оказывать токсические эффекты на гаметы и предимплантационные эмбрионы. Необходимы дальнейшие исследования *in vivo* для изучения эффективности мелатонина в защите гамет и эмбрионов сельскохозяйственных животных от окислительного повреждения в плане сравнения с другими известными антиоксидантами.

*Влияние эпифизарного мелатонна на механизмы имплантации, беременности и родов предполагается обсудить во второй части статьи.*

*Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (0218-2019-0073).*

#### REFERENCES

1. Abecia J.-A., Forcada F., A.C., Vazquez M.-I., Muino-Blanco T. et al. Role of melatonin on embryo viability in sheep. *Reprod. Fertil. Dev.* 2019, 31: 82-92.
2. Agarwal A., Gupta S., Sekhon L., Shah R. Redox considerations in female reproductive function and assisted reproduction: From molecular mechanisms to health implications. *Antioxid. Redox Signal.* 2008, 10: 1375-1403.
3. Alkozi H.A., Sanchez Montero J.M., Doadrio A.L. J. Pintor docking studies for melatonin receptors. *Expert Opin. Drug Discovery.* 2018, 13: 241-248. DOI: 10.1080/17460441.2018.1419184
4. Anisimov V.N. The solar clock of aging. *Acta Gerontol.* 1995, 45: 137-150.
5. Asgari Z., Ghasemian F., Ramezani M., Bahadori M.H. The effect of melatonin on the developmental potential and implantation rate of mouse embryos. *Cell J.* 2012, 14: 203-208.
6. Bailes H.J., Lucas R.J. Melanopsin and inner retinal photoreception. *Cell. Mol. Life Sci.* 2010, 67: 99-111. DOI 10.1007/s00018-009-0155-7.
7. Barrett P., Bolborea M. Molecular pathways involved in seasonal body weight and reproductive responses governed by melatonin. *J. Pineal Res.* 2012, 52: 376-388. DOI:10.1111/j.1600-079X.2011.00963.x
8. Benford H., Bolborea M., Pollatzek E., Lossow K. et al. A sweet taste receptor-dependent mechanism of glucosensing in hypothalamic tanycytes. *Glia.* 2017, 65: 773-789.
9. Benkhalifa M., Ferreira Y.J., Chahine H., Louanjli N. et al. Mitochondria: Participation to infertility as source of energy and cause of senescence. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2014, 55: 60-64.
10. Billings H.J., Viguie. C., Karsch F.J. et al. Temporal requirements of thyroid hormones for seasonal changes in LH secretion. *Endocrinology.* 2002, 143: 2618-2625.
11. Bolat D., Kurum A., Canpolat S. Morphology and quantification of sheep pineal glands at pre-pubertal, pubertal and post-pubertal periods. *Anat. Histol. Embryol.* 2018, 47(4): 338-345. DOI:10.1111/ahc.12359
12. Borjigin J., Zhang L.S., Calinescu A.A. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012, 349: 13-19.
13. Cebrian-Perez J.A., Casao A., Gonzalez-Arto M., dos Santos Hamilton T. R. et al Melatonin in sperm biology: Breaking paradigms. *Reprod. Domest. Anim.* 2014, 49(4): 11-21.
14. Chan K.H., Wong Y.H. A molecular and chemical perspective in defining melatonin receptor subtype selectivity. *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14: 18385-18406.
15. Chen Y.C., Sheen J.M., Tiao M.M., Tain Y.L., Huang L.T. Roles of melatonin in fetal programming in compromised pregnancies. *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14: 5380-5401.
16. Chemineau P., Guillaume D., Migaud M., Thiéry J.C. et al. Seasonality of reproduction in mammals: intimate regulatory mechanisms and practical implications. *Reprod. Domest. Anim.* 2008, 43(2): 40-47. DOI: 10.1111/j.1439-0531.2008.01141.x]
17. Cheuqueman C., Arias M.E., Risopatron J., Felmer R. et al. Supplementation of IVF medium with melatonin: Effect on sperm functionality and in vitro produced bovine embryos. *Andrologia* 2015, 47: 604–615.
18. Choi J, Park S.M, Lee E., Kim J.H. et al. Anti-apoptotic effect of melatonin on preimplantation development of porcine parthenogenetic embryos. *Mol. Reprod. Dev.* 2008, 75(7): 1127-1135. DOI: 10.1002/mrd.20861

19. Coomans C.P., Ramkisoensing A., Meijer J.H. The suprachiasmatic nuclei as a seasonal clock. *Front. Neuroendocrinol.* 2015, 37: 29-42.
20. Dardente H., Lomet D., Robert V., Decourt C. et al. Seasonal breeding in mammals: from basic science to applications and back. *Theriogenology* 2016, 86: 324-332.
21. D'Alessandro A.G., Martemucci G. Evaluation of seasonal variations of semen freezability in Leccese ram. *Anim. Reprod. Sci.* 2003, 79: 93-102.
22. Dubocovich M.L., Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine.* 2005, 27: 101-110. DOI: 10.1385/ENDO:27:2:101
23. Ebling F.J., Barrett P. The regulation of seasonal changes in food intake and body weight. *J. Neuroendocrinol.* 2008, 20: 827-833.
24. Ebling F.J., Lewis J.E. Tanycytes and hypothalamic control of energy metabolism. *Glia.* 2018, 66 (6): 1176-1184. DOI: 10.1002/glia.23303
25. EL-Mokadem M.Y., Nour El-Din A.N.M., Ramadan T.A., Rashad A.M.A. et al. Alleviation of reproductive seasonality in Barki ewes using CIDR-eCG with or without melatonin. *Small Ruminant Research.* 2019, 174(5): 170-178.
26. El-Raey M., Geshi M., Somfai T., Kaneda M. et al. Evidence of melatonin synthesis in the cumulus oocyte complexes and its role in enhancing oocyte maturation in vitro in cattle. *Mol. Reprod. Dev.* 2011, 78: 250-262.
27. Ferrazzi E., Romualdi C., Ocello M., Frighetto G. et al. Changes in accident & emergency visits and return visits in relation to the enforcement of daylight saving time and photoperiod. *J. Biol. Rhythms.* 2018, 33(5): 555-564. DOI: 10.1177/0748730418791097
28. Galano A., Medina M.E., Tan D.X., Reiter R.J. Melatonin and its metabolites as copper chelating agents and their role in inhibiting oxidative stress: a physicochemical analysis // *J. Pineal Res.* 2015, (58): 107-116.
29. Galano A., Tan D.X., Reiter R.J. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *J. Pineal Res.* 2013, 54: 245-257.
30. Gao, Y., Wu, X., Zhao, S. et al. Melatonin receptor depletion suppressed hCG-induced testosterone expression in mouse Leydig cells // *Cell Mol. Biol. Lett.* 2019, 24: 21-29. DOI: 10.1186/s11658-019-0147-z
31. Gonzalez-Arto M., Vicente-Carrillo A., Martinez-Pastor F., Fernandez-Alegre E. et al. Melatonin receptors MT1 and MT2 are expressed in spermatozoa from several seasonal and nonseasonal breeder species. *Theriogenology* 2016, 86: 1958-1968.
32. Gorman M.R. Temporal organization of pineal melatonin signaling in mammals. *Mol. Cell Endocr.* 2020, 503: e110687. DOI: 10.1016/j.mce.2019.110687
33. Hashimoto S., Minami N., Yamada M., Imai H. Excessive concentration of glucose during in vitro maturation impairs the developmental competence of bovine oocytes after in vitro fertilization: Relevance to intracellular reactive oxygen species and glutathione contents. *Mol. Reprod. Dev.* 2000, 56: 520-526.
34. He C., Wang J., Zhang Z., Yang M. et al. Mitochondria synthesize melatonin to ameliorate its function and improve mice oocyte's quality under in vitro conditions. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17: P. 939-955.
35. Helfer G., Barrett P., Morgan P.J. A unifying hypothesis for control of body weight and reproduction in seasonally breeding mammals. *J. Neuroendocrinol.* 2019, 31: e12680. DOI: 10.1111/jne.12680
36. Herrick J.R., Lane M., Gardner D.K., Behboodi E. et al. Metabolism, protein content, and in vitro embryonic development of goat cumulus-oocyte complexes matured with physiological concentrations of glucose and L-lactate. *Mol. Reprod. Develop.* – 2006, 73: 256-266.
37. Husse J., Eichele G., Oster H. Synchronization of the mammalian circadian timing system: Light can control peripheral clocks independently of the SCN clock: alternate routes of entrainment optimize the alignment of the body's circadian clock network with external time. *Bioessays* 2015, 37: 1119-1128.
38. Jang H.Y., Kim Y.H., Kim B.W., Park I.C. et al. Ameliorative effects of melatonin against hydrogen peroxide-induced oxidative stress on boar sperm characteristics and subsequent in vitro embryo development. *Reprod. Domest. Anim.* 2010, 45: 943-950.
39. Janjetovic Z., Jarrett S.C., Lee E.F., Duprey C. et al. Melatonin and its metabolites protect human melanocytes against UVB-induced damage: involvement of NRF2-mediated pathways, *Sci. Rep.* 2017, 7: 1274-1286.
40. Kolbe I., Brehm N., Oster H. Interplay of central and peripheral circadian clocks in energy metabolism regulation. *J Neuroendocrinol.* 2019, 31(5): e12659. DOI: 10.1111/jne.12659
41. Korf H.W. Signaling pathways to and from the hypophysial pars tuberalis, an important center for the control of seasonal rhythms. *Gen Comp. Endocrinol.* 2018, 258: 236-243.
42. Lane M., McPherson N.O., Fullston T., Spillane M. et al. Oxidative stress in mouse sperm impairs embryo development, fetal growth and alters adiposity and glucose regulation in female offspring. *PLoS ONE* 2014, 9: e100832.
43. Langlet F. Tanycytes: a gateway to the metabolic hypothalamus. *J. Neuroendocrinol.* 2014, 26: 753-760.

44. Lazutkaite G., Solda A., Lossow K., Meyerhof W., Dale N. Amino acid sensing in hypothalamic tanycytes via umami taste receptors. *Mol. Metab.* 2017, 6(11): 1480-1492. DOI: 10.1016/j.mol-met.2017.08.015
45. Lee B.H., Bussi I.L., de la Iglesia H.O., Hague C. et al. Two indoleamines are secreted from rat pineal gland at night and act on melatonin receptors but are not night hormones. *J. Pineal Res.* 2020, 68(2): e12622. DOI: 10.1111/jpi.12622
46. Lewis J.E., Ebling F.J.P. Tanycytes as regulators of seasonal cycles in neuroendocrine function. *Front. Neurol.* 2017, 8: e79. DOI: 10.3389/fneur.2017.00079
47. Li L., Peng Q., Yang Y., Zhao L. et al. The protective effects of melatonin against oxidative stress and inflammation induced by acute cadmium exposure in mice testis. *Biol. Trace Elem. Res.* 2016, 170: 152-164.
48. Li Y., Fang L., Yu Y., Shi H., Wang S., Guo Y., Sun Y. Higher melatonin in the follicle fluid and MT2 expression in the granulosa cells contribute to the OHSS occurrence. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019, 17: 37-46. Doi: 10.1186/s12958-019-0479-6.
49. Li Y., Zhang Z., He C., Zhu K. et al. Melatonin protects porcine oocyte in vitro maturation from heat stress. *J. Pineal Res.* 2015, 59: 365-375.
50. Lopes A.S., Lane M., Thompson J.G. Oxygen consumption and ROS production are increased at the time of fertilization and cell cleavage in bovine zygotes. *Hum. Reprod.* 2010, 25: 2762-2773.
51. Manchester L.C., Coto-Montes A., Boga J.A., Andersen L.P., Zhou Z., Galano A., Vriend J., Tan D.X., Reiter R.J. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. *J. Pineal Res.* 2015, 59: 403-419.
52. Martinez-Pastor F., Guerra C., Kaabi M., Garcia-Macias V. et al. Season effect on genitalia and epididymal sperm from Iberian red deer, roe deer and Cantabrian chamois. *Theriogenology* 2005, 63: 1857-1875.
53. Martin-Hidalgo D., Baron F.J., Bragado M.J., Carmona P. et al. The effect of melatonin on the quality of extended boar semen after long-term storage at 17 degrees C. *Theriogenology* 2011, 75: 1550-1560.
54. Mayo J.C., Sainz R.M., Gonzalez-Menendez P., Hevia D.R. Melatonin transport into mitochondria. *Cell Mol. Life Sci.* 2017, 74: 3927-3940. DOI: 10.1007/s00018-017-2616-8
55. Mehaisen G.M.K., Saeed A.M. In vitro development rate of preimplantation rabbit embryos cultured with different levels of melatonin. *Zygote* 2015, 23(1): 111-115.
56. Mehaisen G.M.K., Saeed A.M., Gad A., Abass A.O. et al. Antioxidant capacity of melatonin on preimplantation development of fresh and vitrified rabbit embryos: morphological and molecular aspects. *PLoS One* 2015, 10(10): e0139814. Doi: 10.1371/journal.pone.0139814
57. Murphy B.A., O'Brien C., Elliott J.A. Red light at night permits the nocturnal rise of melatonin production in horses. *Vet. J.* 2019, 252: e 105360. DOI: 10.1016/j.tvjl.2019.105360
58. Murphy M., Jethwa P.H., Warner A., Barrett P. et al. Effects of manipulating hypothalamic triiodothyronine concentrations on seasonal body weight and torpor cycles in Siberian hamsters. *Endocrinology* 2012, 153: 101-112.
59. Myung J., Pauls S.D. Encoding seasonal information in a two-oscillator model of the multi-oscillator circadian clock. *Eur. J. Neurosci.* 2017, 48(8): 2718-2727. DOI: 10.1111/ejn.13697.
60. Nikmard F., Hosseini E., Bakhtiyari M. et al. Effects of melatonin on oocyte maturation in PCOS mouse model. *Animal Sci. J.* 2017, 88: 586-592.
61. Nilaweera K.N., Herwig A., Bolborea M., Campbell G. et al. Photoperiodic regulation of glycogen metabolism, glycolysis, and glutamine synthesis in tanycytes of the Siberian hamster suggests novel roles of tanycytes in hypothalamic function. *Glia* 2011, 59: 1695-1705.
62. Niu Y.J., Zhou W., Nie Z.W., Shin K.T., Cui X.S. Melatonin enhances mitochondrial biogenesis and protects against rotenone-induced mitochondrial deficiency in early porcine embryos. *J. Pineal. Res.* 2020, 68(2): e12627. DOI: 10.1111/jpi.12627
63. Othman A.I., Edrees G.M., El-Missiry M.A., Ali D.A. et al. Melatonin controlled apoptosis and protected the testes and sperm quality against bisphenol A-induced oxidative toxicity. *Toxicol. Ind. Health.* 2016, 32: 1537-1549.
64. Ou X.H., Li S., Wang Z.B., Li M. et al. Maternal insulin resistance causes oxidative stress and mitochondrial dysfunction in mouse oocytes. *Hum. Reprod.* 2012, 27: 2130-2145.
65. Palacin` I., Forcada F., Abecia J., Meta-analysis of the efficacy of melatonin implants for improving reproductive performance in sheep. *Span. J. Agric. Res.* 2011, 9: 730-743.
66. Pang Y.W., Jiang X.L., Zhao S.J., Huang Z.Q., Zhu H.B. Beneficial role of melatonin in protecting mammalian gametes and embryos from oxidative damage. *J. Integr. Agr.* 2018, 17(10): 2320-2335.
67. Pang Y.W., Sun Y.Q., Sun W.J., Du W.H. et al., Melatonin inhibits paraquat-induced cell death in bovine preimplantation embryos. *J. Pineal Res.* 2016, 60: 155-166.
68. Park S.J., Kim T.S., Park C.K., Lee S.H. et al. HCG-induced endoplasmic reticulum stress triggers apoptosis and reduces steroidogenic enzyme expression through activating transcription factor 6 in Leydig cells of the testis. *J. Mol. Endocrinol.* 2013, 50: 151-166. DOI: 10.1530/JME-12-0195

69. Papis K., Poleszczuk O., Wenta-Muchalska E., Modlinski J. Melatonin effect on bovine embryo development in vitro in relation to oxygen concentration. *J. Pineal Res.* 2007, 43: 321-326. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2007.00479.x
70. Qian D., Li Z., Zhang Y., Huang Y. et al. Response of mouse zygotes treated with mild hydrogen peroxide as a model to reveal novel mechanisms of oxidative stress-induced injury in early embryos. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016, 16, e1521428. DOI: 10.1155/2016/1521428
71. Reiter R.J., Rosales-Corral S., Tan D.X., Jou M.J. et al. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017, 74; 3863-3881
72. Reiter R., Tan D.X., Sharma R. Historical perspective and evaluation of the mechanisms by which melatonin mediates seasonal reproduction in mammals. *Melatonin Res.* 2018, 1(1): 59-77. DOI: 10.32794/mr112 50004
73. Reiter R.J., Sharma R., Ma Q., Rosales-Corral S. et al. Melatonin inhibits Warburg-dependent cancer by redirecting glucose oxidation to the mitochondria: a mechanistic hypothesis. *Cell. Mol. Life Sci.* 2020, online 22 January 2020. DOI; 10.1007/s00018-019-03438-1
74. Rodrigues-Cunha M.C., Mesquita L.G., Bressan F., Collado M.D. et al. Effects of melatonin during IVM in defined medium on oocyte meiosis, oxidative stress, and subsequent embryo development. *Theriogenology* 2016, 86: 1685-1694.
75. Rodriguez-Osorio N., Kim I., Wang H., Kaya A., Memili E. Melatonin increases cleavage rate of porcine preimplantation embryos in vitro. *J. Pineal Res.* 2007, 43: 283-288. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2007.00475.x
76. Ross A.W., Johnson C.E., Bell L.M. et al. Divergent regulation of hypothalamic neuropeptide Y and agouti-related protein by photoperiod in F344 rats with differential food intake and growth. *J. Neuroendocrinol.* 2009, 21: 610–619.
77. Saha S., Singh K.M., Gupta B.B.P. Melatonin synthesis and clock gene regulation in the pineal organ of teleost fish compared to mammals: similarities and differences. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2019: 279: 27-34.
78. Sakaguchi K., Itoh M.T., Takahashi N., Tarumi W., Ishizuka B. The rat oocyte synthesises melatonin. *Reprod. Fertil. Dev.* – 2013, 25: 674-682.
79. Sapanidou V., Taitzoglou I., Tsakmakidis I., Kourtzelis I. et al. Antioxidant effect of crocin on bovine sperm quality and in vitro fertilization. *Theriogenology.* 2015, 84: 1273-1282.
80. Sarabia L., Maurer I., Bustos-Obregon E. Melatonin prevents damage elicited by the organophosphorous pesticide diazinon on mouse sperm DNA. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2009, 72: 663-668.
81. Simonneaux V., Poirel V.J., Garidou M.L., Nguyen D. et al. Daily rhythm and regulation of clock gene expression in the rat pineal gland. *Mol. Brain Res.* 2004, 120: 164-172.
82. Soto-Heras S., Catala M.-G., Roura M., Menéndez-Blanco I. et al. Effects of melatonin on oocyte developmental competence and the role of melatonin receptor 1 in juvenile goats. *Reprod. Domestic Animals* 2019, 54(2): 381-390. DOI: 10.1111/rda.13378
83. Su J., Wang Y., Xing X., Zhang L. et al. Melatonin significantly improves the developmental competence of bovine somatic cell nuclear transfer embryos. *J. Pineal Res.* 2015, 59: 455-468.
84. Taheri P., Mogheiseh A., Shojaee-Tabrizi A., et al. Changes in thyroid hormones, leptin, ghrelin and, galanin following oral melatonin administration in intact and castrated dogs: A preliminary study. *BMC Vet. Res.* 2019, 15(1): 145-157.
85. Takada L., Junior A.M., Mingoti G.Z., Balieiro J.C., Cipolla-Neto J., Coelho L.A. Effect of melatonin on DNA damage of bovine cumulus cells during in vitro maturation (IVM) and on in vitro embryo development // *Res. Vet. Sci.* – 2012. – Vol. 92. – P. 124-127.
86. Takasaki A., Nakamura Y., Tainura H., Shimamura K., Morioka H. Melatonin as a new drug for improving oocyte quality. *Reprod. Med. Biol.* 2003, 2: 139-144.
87. Talpur H.S., Chandio I.B., Brohi R.D., Worku T. et al. Research progress on the role of melatonin and its receptors in animal reproduction: A comprehensive review. *Reprod. Dom. Anim.* 2018, 53(4): 831-849.
88. Tamura H., Takasaki A., Taketani T., Tanabe M. et al. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr. J.* 2013, 60: 1-13. DOI: 10.1507/endocrj. EJ12-0263
89. Tamura H., Jozaki M., Tanabe M., Shirafuta Y. et al. Importance of melatonin in assisted reproductive technology and ovarian aging. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21(3): e1135. DOI: 10.3390/ijms21031135.
90. Tan K., An L., Wang S.M., Wang X.D. Zhang Z.N. et al. Actin disorganization plays a vital role in impaired embryonic development of in vitro-produced mouse preimplantation embryos. *PLoS ONE* 2015, 10: e0130382.
91. Tan D.X., Manchester L.C., Liu X., Rosales-Corral S.A. et al. Mitochondria and chloroplasts as the original sites of melatonin synthesis: a hypothesis related to melatonin's primary function and evolution in eukaryotes. *J. Pineal Res.* 2013, 54: 127-138.
92. Tan D.X., Manchester L.C., Qin L., Reiter R.J. Melatonin: a mitochondrial targeting molecule involving mitochondrial protection and dynamics. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17(2): e2124.

93. Tan D.X., Reiter R.J. Mitochondria: the birth place, battle ground and the site of melatonin metabolism in cells. *Melatonin Res.* 2019, 2(1): 44-66. DOI: 10.32794 /mr112 50011
94. Tanavde V.S., Maitra A. In vitro modulation of steroidogenesis and gene expression by melatonin: A study with porcine antral follicles. *Endocr. Res.* 2003, 29: P. 399-410.
95. Tenorio F., Simoes Mde J., Teixeira V.W., Teixeira A.A. Effects of melatonin and prolactin in reproduction: review of literature. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2015, 61(3): 269-274.
96. Tian X., Wang F., Zhang L., He C. et al. Beneficial effects of melatonin on the in vitro maturation of sheep oocytes and its relation to melatonin receptors. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18: 834-849.
97. Vargas A., Bustos-Obregon E., Hartley R. Effects of hypoxia on epididymal sperm parameters and protective role of ibuprofen and melatonin. *Biol. Res.* 2011, 44: 161-167.
98. Vazquez M., Abecia J., Forcada F., Casao A. Effects of exogenous melatonin on in vivo embryo viability and oocyte competence of undernourished ewes after weaning during the seasonal anestrus. *Theriogenology* 2010, 74: 618-626.
99. Wang F., Tian X., Zhou Y., Tan D. et al. Melatonin improves the quality of in vitro produced (IVP) bovine embryos: Implications for blastocyst development, cryotolerance, and modifications of relevant gene expression. *PLoS ONE.* 2014, 9; e93641.
100. Wang F., Tian X., Zhang L., et al. Beneficial effects of melatonin on in vitro bovine embryonic development are mediated by melatonin receptor 1. *J. Pineal. Res.* 2014, 56(3): 333-342.
101. Wood S., Loudon A. Clocks for all seasons: unwinding the roles and mechanisms of circadian and interval timers in the hypothalamus and pituitary. *J. Endocrinol.* 2014, 222(2): R39-R59. DOI: 10.1530/Joel-14-0141
102. Yu K., Deng S.L., Sun T.C. Li Y.Y., Liu Y.X. Melatonin regulates the synthesis of steroid hormones on male reproduction: A review. *Molecules.* 2018, 23: e23020447. DOI: 10.3390/molecules23020447
103. Zarazaga L.A., Gatica M.C., Hernández H. et al. Photoperiod-treated bucks are equal to melatonin-treated bucks for inducing reproductive behavior and physiological functions via the “male effect” in Mediterranean goats. *Anim. Reprod. Sci.* 2019, 202: 58-64.
104. Zhao D., Yu Y., Shen Y., Liu Q. et al. Melatonin synthesis and function: evolutionary history in animals and plants. *Front Endocrinol. (Lausanne)* 2019, 10: 249-265. DOI: 10.3389/fendo .2019.00249

**Role of melatonin in mammalian reproduction processes.  
Part 1. Preimplantation period: a review.**

Unzhakov A.R.

*Institute of Biology, KarRC RAS, Petrozavodsk, Russian Federation*

**ABSTRACT.** The aim of this work is to systematize data on the role of the pineal gland hormone melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine, MT) in the processes of animal reproduction. In the first part of the review, the effects of the action of this hormone of the pineal gland on gametogenesis and embryo development (preimplantation period) are discussed, and in the second, its effect on the various stages of implantation, pregnancy, and delivery (postimplantation period). The role of photoperiodism in the reproduction of seasonally breeding mammals is shown. The main regulator of reproduction in photoperiodic mammals is MT, the signal of which acts as an inhibitor in long-day animals and as a stimulant in short-day species. MT regulates biological rhythms via its receptors located in the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus. In mammals, seasonal shifts in food requirements, in the lipid composition of tissues, and other changes occur. The timing of these seasonal cycles reflects an interaction of changing environmental signal, such as daylength, and intrinsic rhythmic processes: circannual clocks. The photoneuroendocrine mechanisms by which changes in daylight are transduced are being dependent on changes in the nocturnal duration of melatonin secretion from the pineal gland. It was also found that a major site of melatonin action is in the *pars tuberalis* (PT), the stalk region of the pituitary gland. It was shown that PT is the main site of the "translator" reflecting seasonal changes in pineal MT production depending on the duration of daylight hours. The MT signal, indirectly through the work of cAMP and molecular clock components, causes a "seasonal" triggering of the synthesis and secretion of thyroid-stimulating hormone. It is known that gametes and embryos at the pre-implantation stage of mammalian development are especially vulnerable to reactive oxygen species (ROS). MT and its metabolic derivatives can sequentially detoxify ROS in the antioxidant cascade and modulate various antioxidant enzymes through its receptors to prevent oxidative stress. The presence of MT receptors in cumulus / granulosa cells, oocytes, and epididymal tissues indicates that it has a protective effect on gametes and embryos. It is noted that MT in in vitro experiments promotes the maturation of oocytes in a number of species of productive animals, including cows, sheep, and pigs. Enriching the semen extender or culture medium with melatonin significantly benefits sperm characteristics, improves oocyte maturation potential and quality, and enhances the developmental competence of preimplantation embryos.

*Keywords: melatonin, reproduction, animals, pineal gland, photoperiods, antioxidants*

**Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology, 2020, 3: 5-26**

Поступило в редакцию: 17.06.2020

Получено после доработки: 18.08.2020

**Унжаков Алексей Рудольфович.** к.б.н., н.с., тел. +7(814)257-31-07; тел. моб. 8(911) 417-75-25; al.unzhakov@yandex.ru