

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.177-06:618.12-035.25

DOI 10.11603/2415-8798.2019.1.9956

©В. В. Орлова

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ЕКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНІНУ ПРИ БЕЗПЛІДДІ ТРУБНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Резюме. Трубно-перитонеальне безпліддя є поширеним фактором жіночого безпліддя, що супроводжується розвитком окиснювального стресу в тканинах репродуктивного тракту. Мелатонін – потужний нейтралізатор вільних радикалів, тому використання екзогенного мелатоніну в якості антиоксидантної терапії при даному безплідді є досить обґрунтованим.

Мета дослідження – визначити ефективність антиоксидантної терапії екзогенним мелатоніном при безплідді трубного походження.

Матеріали і методи. В дослідженні взяли участь 65 жінок із трубно-перитонеальним безпліддям, які лікувалися за методами допоміжних репродуктивних технологій. Залежно від бажання жінки отримувати різне лікування, їх поділили на 2 групи. До першої групи увійшли 33 пацієнтки, які отримували екзогенний мелатонін, до другої – 32 жінки, які лікувалися за стандартною схемою. Групу контролю склали 35 практично здорових фертильних жінок із реалізованою репродуктивною функцією. Усім пацієнткам було визначено рівень ендогенного мелатоніну, окиснювальну модифікацію білка (ОМБ), вміст ТБК-активних продуктів, активність ензимів супероксиддисмутази (СОД) та каталази, рівень фрагментованої ДНК (ф-ДНК).

Результати досліджень та їх обговорення. Визначення ендогенного мелатоніну в сироватці крові показало статистично нижчий рівень гормону в жінок із безпліддям порівняно з групою контролю. Після отримання мелатоніну протягом трьох місяців рівень пероксидації ліпідів та окиснювальної модифікації білків знизився, а активність антиоксидантів СОД і каталази підвищився як в ендометрії, так і у фолікулярній рідині. Кореляційний аналіз між показниками про/антиоксидантної системи, рівнем ф-ДНК в ендометрії та фолікулярній рідині жінок із трубно-перитонеальним безпліддям показав суттєвий вплив екзогенного мелатоніну на нормалізацію вільнорадикального процесу, що підтверджує його позитивну роль у регуляції окиснювального стресу (безпосередньо або опосередковано) та апоптозу.

Висновки. Антиоксидантна терапія екзогенним мелатоніном протягом трьох місяців є ефективною: відбувається достатня активація ендогенних механізмів антиоксидантного захисту для зниження вмісту вільних радикалів та нормалізації процесів апоптозу в репродуктивному тракті жінок.

Ключові слова: трубно-перитонеальне безпліддя; мелатонін; лікування безпліддя; антиоксидантна терапія.

ВСТУП В останнє десятиріччя активно обговорюється та вивчається антиоксидантна властивість мелатоніну. Гормон епіфіза здатен безпосередньо зв'язувати вільні радикали як антиоксидант та активізувати ензими супероксиддисмутази (СОД) і каталазу. На відміну від більшості внутрішньоклітинних антиоксидантів, активність мелатоніну визначено в усіх клітинних структурах та направлено на протекцію ДНК, білків і ліпідів від вільнорадикального ушкодження. Крім того, доведено, що мелатонін здатний пригнічувати клітинну проліферацію й індукувати апоптоз шляхом експресії онкосупресорних генів [1].

Отже, використання корекції екзогенного мелатоніну, як потужного антиоксиданта при корекції станів, що супроводжуються окиснювальним стресом та активацією апоптозу, є досить обґрунтованою.

Трубно-перитонеальне безпліддя – поширений фактор жіночого безпліддя, що супроводжується порушенням у про/антиоксидантній системі [2]. За даними попередніх власних досліджень, в ендометрії та фолікулярній рідині жінок із трубно-перитонеальним безпліддям виявлено підвищення рівня окиснювальної модифікації білка та продуктів пероксидації ліпідів, тоді як рівень антиоксидантів був знижений [3]. Отримані результати дозволили припустити наявність окиснювального стресу в репродуктивному тракті цих жінок.

Метою дослідження було визначити ефективність антиоксидантної терапії екзогенним мелатоніном при безплідді трубного походження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В дослідженні взяли участь 65 жінок із трубно-перитонеальним безпліддям, в яких

визначено окиснювальний стрес та порушення регуляції апоптозу в ендометрії і фолікулярній рідині. Усі жінки проходили лікування з приводу безпліддя в Клініці репродуктивних технологій Українського державного інституту репродуктології у м. Києві. Перед програмою екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) жінкам було визначено рівень ендогенного мелатоніну. Залежно від бажання жінки отримувати різне лікування, пацієнток поділили на 2 групи. До першої групи увійшли 33 пацієнтки, які отримували екзогенний мелатонін в дозі 30 мг перорально на ніч ("Віта-мелатонін", ЗАТ "Київський вітамінний завод", м. Київ, Україна) на етапі прегравідарної підготовки протягом 3 місяців та під час оваріальної стимуляції у програмі ЕКЗ. До другої групи увійшли 32 жінки, які не проходили прегравідарну підготовку мелатоніном і отримали лікування за традиційною схемою контрольованої оваріальної стимуляції з гонадотропінами. Наприкінці отриманої терапії ми оцінили зміни в про/антиоксидантній системі ендометрія та фолікулярній рідині. Забір ендометрія проводили усім жінкам у другій фазі циклу на 19–21 дні шляхом пайпель-біопсії. Фолікулярну рідину для дослідження отримували шляхом трансвагінальної пункції фолікулів після вилучення яйцеклітин у жінок із безпліддям, які проходили лікування методами допоміжних репродуктивних технологій. Групу контролю склали 35 практично здорових фертильних жінок із реалізованою репродуктивною функцією, в яких було визначено рівень мелатоніну.

Середній вік обстежуваних пацієнток склав (33,00±1,41) року. Всіх жінок було обстежено згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 787 від 09.09.2013

“Про затвердження порядку застосування ДРТ в Україні”.

Рівень мелатоніну визначали в сироватці ранкової крові методом RIA за допомогою тест-системи Gammamaster, Pharmacia LKB Biotechnology AB (Швеція) на аналізаторі Labor Diagnostika Nord (LDN), Гамбург (Німеччина).

Визначення рівня продуктів пероксидного окиснення білків проводили за методикою Дубиніної [4]. ТБК-активні продукти визначали за загальноприйнятою методикою, яка заснована на здатності тіобарбітурової кислоти реагувати з малоновим діальдегідом [5]. Активність супероксиддисмутази визначали за Чеварі та співавт. [6]. Активність каталази в біологічному матеріалі визначали за Корольок та співавт. [7]. Вміст фрагментованої ДНК оцінювали дифеніламіновим тестом за методом Бартонна [8].

Отримані дані статистично обробляли за допомогою Microsoft Office Excel 2003 і програми для рангової кореляції методом Спірмена. Відмінності даних оцінювали за Уїлкоксоном. Рівень значущості вважали достовірним при $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежувані жінки мали безпліддя виключно трубно-перитонеального генезу, що тривало в середньому ($6,48 \pm 1,68$) року в першій групі та ($7,03 \pm 1,19$) року – другій. Первинне безпліддя спостерігали у 24,2 % та вторинне – в 75,8 % жінок першої групи, 31 та 69 % відповідно в жінок другої групи. У структурі вагітностей 60,6 % було позаматкових серед пацієнток першої групи та 56,2 % – серед пацієнток другої групи. Трубно-перитонеальний фактор, зумовлений в основному відсутністю маткових труб: 69,7 та 75 % в першій та другій групах відповідно. Непрохідність маткових труб склала близько 18 % в обох групах. В анамнезі пацієнток обох груп переважали такі захворювання, як злукова хвороба органів малого таза, хронічний сальпінгоофорит, гідросальпінгс: 54,5 та 71,8; 51,5 % та 46,8; 33,3 та 34,3 % відповідно. Інфекції, що передаються статевим шляхом, також були в наявності серед жінок із трубним безпліддям та склали 63,6 % у першій та 68,7

% – в другій групах. За даними ознаками статистично значущої різниці між групами не виявлено ($p < 0,05$).

Результати дослідження ендogenous мелатоніну в сироватці крові показали статистично нижчий рівень гормону в жінок із безпліддям, що склало ($20,69 \pm 2,44$) пг/мл у першій групі та ($21,72 \pm 4,33$) пг/мл – в другій порівняно зі значенням ($30,4 \pm 1,1$) пг/мл в контрольній групі ($p=0,05$).

Проведений кореляційний аналіз показав, що існує пряма кореляція між рівнем мелатоніну та активністю СОД і каталази та негативна середня кореляція між рівнем мелатоніну та вмістом продуктів ОМБ, ТБК і ДНК-фрагментації (табл. 1, 2). Тобто зниженому рівню мелатоніну відповідають низькі активності ензимів-антиоксидантів та виявлено накопичення прооксидантів і активацію апоптозу як в ендометрії, так і у фолікулярній рідині жінок із трубно-перитонеальним безпліддям. Отримані дані підтверджують позитивну роль мелатоніну в регуляції окиснювального стресу (безпосередньо або опосередковано) та регуляції апоптозу [9].

Після проведення антиоксидантної терапії було виявлено деякі зміни в про/антиоксидантній системі в ендометрії та фолікулярній рідині безплідних жінок. Проведено порівняльний аналіз за показниками вмісту ТБК-активних продуктів, ОМБ, активності СОД, каталази та рівнем ДНК-фрагментації (ф-ДНК) в ендометрії жінок першої групи до та після отримання мелатоніну (табл. 3).

Таким чином, після отримання екзогенного мелатоніну протягом трьох місяців рівень пероксидації ліпідів та окиснювальної модифікації білків у середньому знизився на 44 та 24,3 % відповідно, тоді як активність антиоксидантів СОД і каталази підвищився, відповідно в 1,5 та 2,6 рази. Рівень фрагментації ДНК в ендометрії також зменшився в 1,3 рази після лікування. Проаналізувавши зміни досліджених показників першої групи пацієнток, можна зробити висновок про значущість цих змін ($p < 0,05$) в результаті отримання антиоксидантної терапії.

Таблиця 1. Матриця кореляційних зв'язків між рівнем мелатоніну та активністю супероксиддисмутази, каталази, інтенсивністю ОМБ, накопиченням ТБК-продуктів та рівнем фрагментованої ДНК у тканині ендометрії

Пара кореляційних зв'язків	Коефіцієнт кореляції (r)
Мелатонін – СОД	0,37
Мелатонін – каталаза	0,36
Мелатонін – ТБК-продукти	-0,44
Мелатонін – АФГ	-0,51
Мелатонін – КФГ	-0,57
Мелатонін – ДНК-фрагментація	-0,38

Примітка. При заданому рівні значущості $p=0,05$, $n=65$ критичне значення $r_{кр} = 0,244$.

Таблиця 2. Матриця кореляційних зв'язків між рівнем мелатоніну та активністю супероксиддисмутази, каталази, інтенсивністю ОМБ, накопиченням ТБК-продуктів та рівнем фрагментованої ДНК у фолікулярній рідині

Пара кореляційних зв'язків	Коефіцієнт кореляції (r)
Мелатонін – СОД	0,75
Мелатонін – каталаза	0,58
Мелатонін – ТБК-продукти	-0,47
Мелатонін – АФГ	-0,59
Мелатонін – КФГ	-0,68
Мелатонін – ДНК-фрагментація	-0,58

Примітка. При заданому рівні значущості $p=0,05$, $n=32$ критичне значення $r_{кр} = 0,349$.

Таблиця 3. Рівень про/антиоксидантної системи та ф-ДНК в ендометрії жінок першої групи з безпліддям до лікування та після прийому мелатоніну

Група	Показники							фрагментація ДНК (%)
	СОД активність (ум.од.×хв ⁻¹ ×мг білка ⁻¹)	каталазна активність, (нмоль×хв ⁻¹ ×мг білка ⁻¹)	ТБК-активні сполуки (нмоль × мг білка ⁻¹)	продукти ОМБ нейтрального характеру (од./мг білка)		продукти ОМБ основного характеру (од./мг білка)		
				альдопохідні (АФГ)	кетопохідні (КФГ)	альдопохідні (АФГ)	кетопохідні (КФГ)	
До лікування (n=33)	0,350±0,006	0,180±0,009	49,06±1,49	0,225±0,005	0,202±0,004	0,131±0,004	0,118±0,004	6,690±0,102
Після лікування (n=33)	0,520±0,013*	0,470±0,021*	27,510±1,485*	0,178±0,004*	0,161±0,002*	0,095±0,001*	0,084±0,003*	5,040±0,174*

Примітка. * – p<0,05 достовірність результатів другої групи відносно першої.

У фолікулярній рідині було порівняно маркери окиснювального стресу та вмісту ф-ДНК у жінок, які отримували запропоноване лікування, з групою жінок, які лікувалися за стандартною схемою (табл. 4).

Встановлено, що у фолікулярній рідині жінок після проходження антиоксидантної терапії також спостерігається тенденція до зниження рівня прооксидантів, фрагментованої ДНК та підвищення антиоксидантного захисту: активність ензимів СОД та каталази в першій групі була вищою в 1,5 та 2 рази, порівняно з другою групою, а рівні прооксидантів – нижчими в 1,7 раза. Вміст ф-ДНК у групі жінок, які отримували екзогенний мелатонін був нижчий на 23 %, порівняно з показником в групі, яка отримувала стандартне лікування. Аналіз цих даних в обох групах показав достовірну різницю при p<0,05.

Проведений кореляційний аналіз отриманих показників у системі "апоптоз – прооксиданти – антиоксиданти" для ендометрія пацієнтів показав середній кореляційний зв'язок між ДНК-фрагментацією та накопиченням ТБК-активних продуктів, активністю СОД, рівнем ОМБ (λ=356; 370; 430; 530), з коефіцієнтами кореляції, відпо-

відно 0,62; 0,26; 0,57; 0,28; 0,55 і 0,38. Це свідчить про пряму залежність між порушенням апоптозу, накопиченням вільних радикалів та активацію ензимів антиоксидантного захисту у відповідь на ці негативні зміни в ендометрії [10].

Оцінюючи ефективність антиоксидантної терапії, ми проаналізували кореляційні зв'язки між маркерами про/антиоксидантів та апоптозу до та після лікування. Отримані дані й пари кореляційних зв'язків представлено в таблиці 5.

Згідно з таблицею, особливу увагу привертає наявність середньої кореляції для показників окиснення білків (АФГ, КФГ) та пероксидації ліпідів, що вказує на протективні властивості мелатоніну відносно їх вільнорадикальної деградації. Слабкі кореляційні зв'язки для активності антиоксидантних ензимів можуть свідчити про механізм дії екзогенного мелатоніну, перш за все через стимуляцію глутатіонпероксидази (фактор захисту від вільнорадикального ушкодження) та переважну його функцію переривати розвиток окиснювального стресу в напрямку прямого зв'язування та нейтралізації вільних і гідроксильних радикалів [11].

Таблиця 4. Рівень про/антиоксидантної системи та ф-ДНК у фолікулярній рідині жінок із безпліддям, які не отримували антиоксидантної терапії (друга група), та після отримання антиоксидантної терапії (перша група)

Група	Показники							фрагментація ДНК (%)
	СОД активність (ум.од.×хв ⁻¹ ×мг білка ⁻¹)	каталазна активність, (нмоль×хв ⁻¹ ×мг білка ⁻¹)	ТБК-активні сполуки (нмоль × мг білка ⁻¹)	продукти ОМБ нейтрального характеру (од./мг білка)		продукти ОМБ основного характеру (од./мг білка)		
				альдопохідні (АФГ)	кетопохідні (КФГ)	альдопохідні (АФГ)	кетопохідні (КФГ)	
До лікування (n=33)	0,360±0,029*	0,240±0,036*	19,860±1,867*	0,151±0,012*	0,065±0,009*	0,058±0,006*	0,050±0,008*	3,990±0,211*
Після лікування (n=33)	0,230±0,012	0,120±0,025	32,05±3,79	0,193±0,013	0,177±0,017	0,088±0,005	0,086±0,009	5,17±0,39

Примітка. * – p<0,05 достовірність результатів другої групи відносно першої.

Таблиця 5. Матриця кореляційних зв'язків між маркерами про/антиоксидантної системи та апоптозу в тканині ендометрія до та після отримання антиоксидантної терапії

Пара кореляційних зв'язків	Коефіцієнт кореляції (r)
СОД до АОТ – СОД після АОТ	0,03
Каталаза до АОТ – каталаза після АОТ	0,18
ТБК-продукти до АОТ – ТБК-продукти після АОТ	-0,09
АФГ до АОТ – АФГ після АОТ	0,38
КФГ до АОТ – КФГ після АОТ	0,46
ф-ДНК до АОТ – ф-ДНК після АОТ	-0,18

Примітка. При заданому рівні значущості p=0,05, n=33 критичне значення r_{кр} =0,344.

ВИСНОВКИ Враховуючи все вищеописане, можна зробити висновок, що антиоксидантна терапія екзогенним мелатоніном протягом трьох місяців достатня для ефектної активації ендогенних механізмів антиоксидантного захисту в організмі, що призводить до зниження вільних радикалів та нормалізації процесів апоптозу. Ефективність терапії віта-мелатоніном полягає у відновленні

балансу в про/антиоксидантній системі та системі клітинної проліферації у репродуктивному тракті жінок із трубно-перитонеальним безпліддям.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінці результатів лікування методами ДРТ, тобто настанні вагітності у цих жінок.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Claustrat V. Melatonin: Physiological effects in humans / B. Claustrat, J. Leston // *Neurochirurgie*. – 2015. – Vol. 61 (2–3). – P. 77–84.
2. Oxidative and antioxidative status in the endometrium of patients with benign gynecological disorders / C. Nayki, U. Nayki, M. Gunay [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2017. – Vol. 46 (3). – P. 243–247.
3. Орлова В. В. Вивчення стану про/антиоксидантної системи в репродуктивному тракті жінок з трубно-перитонеальним безпліддям / В. В. Орлова // *Медицина сьогодні і завтра*. – 2018. – № 1(78). – С. 72.
4. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е. Дубинина, С. Бурмистров, Д. Ходов, И. Поротов // *Вопросы медицинской химии*. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24–26.
5. Орехович В. Н. Современные методы в биохимии / В. Н. Орехович. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
6. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических

материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // *Лаб. дело*. – 1985. – Вып. 11. – С. 678–681.

7. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // *Лаб. дело*. – 1988. – Вып. 1. – С. 16–18.

8. Burton K. A study of the conditions and mechanism of the diphenylamine reaction for the colorimetric estimation of deoxyribonucleic acid / K. Burton // *Biochem.* – 1956. – Vol. 62. – P. 315–323.

9. Melatonin protects against cisplatin-induced ovarian damage in mice via the MT1 receptor and antioxidant activity / R. S. Barberino, V. G. Menezes, A. E. A. S. Ribeiro [et al.] // *Biol Reprod.* – 2017. – Vol. 96 (6). – P. 1244–1255.

10. Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis / K. Sinha, J. Das, P. B. Pal, P. C. Sil // *Archives of Toxicology*. – 2013. – Vol. 87 (7). – P. 1157–1180.

11. Соловйова Н. В. Антиоксидантна активність мелатоніну і глутатіону на основі порівняльного аналізу результатів квантово-хімічних та електрохімічних досліджень / Н. В. Соловйова // *Вісник ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія"*. – 2015. – Вып. 1 (49). – С. 190–194.

Отримано 23.01.19

©V. V. Orlova

P. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

EFFICIENCY OF EXOGENOUS MELATONIN USE IN TUBAL INFERTILITY

Summary. Tubal-peritoneal infertility is a common factor in female infertility, accompanied by a disruption in the pro/antioxidant system. Melatonin is a powerful neutralizer of free radicals, so the use of exogenous melatonin, as an antioxidant therapy for such infertility, is quite reasonable.

The aim of the study – to determine the effectiveness of antioxidant therapy with exogenous melatonin in infertility of tubal origin.

Materials and Methods. The study involved 65 women with tubal-peritoneal infertility who were treated using assisted reproductive technology. Depending on the desire of the woman to receive different treatment, the patients were divided into 2 groups. The group 1 included 33 patients who received exogenous melatonin, and the group 2 included 32 women who were treated according to the standard therapy. The control group consisted of 35 practically healthy fertile women with realized reproductive function. The level of endogenous melatonin, oxidative protein modification, the content of TBA-active products, the activity of enzymes superoxide dismutase (SOD) and catalase, the level of fragmented DNA (f-DNA) was determined for all women.

Results and Discussion. The determination of endogenous melatonin in serum showed a statistically lower level of hormone in women with infertility, compared with control group. After receiving melatonin for three months, the level of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins decreased, while the activity of antioxidants in SOD and catalase increased both in the endometrium and in the follicular fluid. Correlation analysis between the indicators of the antioxidant system, the level of f-DNA in the endometrium and the follicular fluid in tubal-peritoneal infertility showed a significant effect of exogenous melatonin on the normalization of the free radical process, which confirms its positive role in the regulation of oxidative stress (directly or indirectly) and apoptosis.

Conclusions. Antioxidant therapy with exogenous melatonin for three months is enough for the effective activation of endogenous antioxidant defense mechanisms in the body, which leads to a decrease in the content of free radicals and the normalization of apoptosis in the reproductive tract of women.

Key words: tuboperitoneal infertility; melatonin; infertility treatment; antioxidant therapy.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНИНА ПРИ БЕСПЛОДИИ ТРУБНОГО ГЕНЕЗА

Резюме. Трубно-перитонеальное бесплодие является распространенным фактором женского бесплодия, сопровождается развитием окислительного стресса в тканях репродуктивного тракта. Мелатонин – мощный нейтрализатор свободных радикалов, поэтому использование экзогенного мелатонина в качестве антиоксидантной терапии при данном бесплодии является достаточно обоснованным.

Цель исследования – определить эффективность антиоксидантной терапии экзогенным мелатонином при бесплодии трубного происхождения.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 65 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, проходившие лечение по методам вспомогательных репродуктивных технологий. В зависимости от желания женщины получать разное лечение, пациенток разделили на 2 группы. В первую группу вошли 33 пациентки, получавшие экзогенный мелатонин, во вторую – 32 женщины, которые лечились по стандартной схеме. Группу контроля составили 35 практически здоровых фертильных женщин с реализованной репродуктивной функцией. Всем пациенткам был определен уровень эндогенного мелатонина, окислительную модификацию белка (ОМБ), содержание ТБК-активных продуктов, активность энзимов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, уровень фрагментированной ДНК (ф-ДНК).

Результаты исследований и их обсуждение. Определение эндогенного мелатонина в сыворотке крови показало статистически низкий уровень гормона у женщин с бесплодием по сравнению с группой контроля. После получения мелатонина в течение трех месяцев уровень ПОЛ и окислительной модификации белков снизился, а активность антиоксидантов СОД и каталазы повысился как в эндометрии, так и в фолликулярной жидкости. Корреляционный анализ между показателями про/антиоксидантной системы, уровнем ф-ДНК в эндометрии и фолликулярной жидкости женщин с трубно-перитонеальным бесплодием показал существенное влияние экзогенного мелатонина на нормализацию свободно-радикального процесса, подтверждающий его положительную роль в регуляции окислительного стресса (прямо или косвенно) и апоптоза.

Выводы. Антиоксидантная терапия экзогенным мелатонином в течение трех месяцев является эффективной: происходит достаточная активация эндогенных механизмов антиоксидантной защиты для снижения содержания свободных радикалов и нормализации процессов апоптоза в репродуктивном тракте женщин.

Ключевые слова: трубно-перитонеальное бесплодие; мелатонин; лечение бесплодия; антиоксидантная терапия.

Адреса для листування: В. В. Орлова, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Ломоносова, 81б, Київ, 03189, Україна, e-mail: dr.viktoriiarlova@gmail.com