



A MELATONIN SZINT SZABÁLYOZÁSÁNAK INNOVATÍV LEHETŐSÉGEI A JUH SZAPORODÁSÁBAN

KÁRPÁTI EDINA^{1,2} – GÁSPÁRDY ANDRÁS² – GULYÁS LÁSZLÓ¹

¹Széchenyi István Egyetem, Albert Kázmér Mosonmagyaróvári Kar, Állattudományi
Tanszék, Mosonmagyaróvár

²Állatorvostudományi Egyetem, Állattenyésztési, Takarmányozási és Laborállat-
tudományi Intézet, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a házijuh szaporodási folyamataira összpontosítva mutatják be a melatonin jelentőségét, valamint ennek a hormonnak az innovatív felhasználásában rejlő lehetőségeket. Szakirodalmi feldolgozásukban közlik, hogy a melatoninszint a juhban napi és szezonális változást mutat. A juhban, mint szezonálisan ivarzó rövidnappalos állatfajban, a melatonin termelődésének szezonális fokozódása serkenti az ivari tevékenységet. Exogén melatonin adagolása előre hozza az ivari ciklus kifejeződését, a melatonin növeli a termékenységi rátát, a születendő bárányok számát, valamint az ikerbárányok túlélési esélyeit is. Beszámolnak arról, hogy a melatonin egyik eleme lehet a fejlődő magzat és a megszülető bárány agyi oxigénhiányos állapota és gyulladós folyamatai kialakulásával szembeni *neuroprotektív* védelemnek.

Kulcsszavak: melatonin (endogén, exogén), szaporodásbiológia, antioxidáns, asszisztált reprodukciós eljárás, neonatológia

BEVEZETÉS

A szerzők célja bemutatni a melatonin innovatív használatának lehetőségeit a juhtenyésztés aspektusából. Mind az endogén, mind pedig az exogén melatonin vizsgálata az elmúlt években számos humán és állatélettani kutatásnak a tárgyát képezte. A jelenleg folyó állattudományi kutatások eredményei kihatnak a gazdaságos állati eredetű termék-előállítás folyamataira is, amelyek új kihívásokat jelentenek és felhívják a figyelmet a fenntarthatóság egyre növekvő fontosságára.

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

A melatonin a *hypothalamus* közelében lévő tobozmirigyben (*epipysis cerebri*) szintetizálódik. A tobozmirigy szövettani szempontból két egységből – *pinealocyták*ból és *gliasejtekből* – tevődik össze, mérete állatfajonként eltérő, de a fajokon belül is vannak egyedi eltérések (König és Liebich, 2012). A szervet a vérből bejutó peptidek befolyásolni képesek, ami annak köszönhető, hogy a szerv nem áll a vér-agy gát szoros kontrollja alatt. A tobozmirigy nem áll közvetlen kapcsolatban a központi idegrendszerrel sem, hanem *posztganglionáris szimpatikus idegrostok* innerválják. A hormon legismertebb feladata a cirkadián ritmus szabályozása, amiben az „óra gének” expresszáldásának, és bizonyos feed-back mechanizmusoknak kitüntetett szerepük van. Ezek a gének minden szövetben megtalálhatók ugyan, de a *hypothalamus* szuprachiasmatikus magjaiban (SCN) a leggyakoribbak (Vriend és Reiter, 2015). A *pinealocyták* számtalan *biogén amint* (*dopamin, szerotonin, hisztamin*) tartalmaznak, ezenkívül *hypothalamicus peptidekben* (*Gonadotropin hormone-Releasing Hormone – GnRH, Thyrotropin-Releasing Hormone – TRH, szomatosztatin, neurofizin*) is gazdagok. A tobozmirigy endokrin aktivitását nagy mértékben befolyásolja a fényintenzitás, tehát a szervet egy „*endokrin transzducer*”-nek is tekinthetjük: „*fényhatásokat fordít le az endokrinológia nyelvére*” (Rudas és Frenyó, 1995).

A fény elsősorban szerotoninprodukciónak indukál. A fény hiányában viszont a szerotonin metilálódása révén (Liebich, 2010) egy *indolamin* természetű anyag, az 1958-ban Lerner et al. által izolált *melatonin (N-acetil-5-metoxitriptamin)* termelődik. A hormonhatás idegi útvonala a következő: *retina – nervus opticus – retinohypothalamicus pályák – ganglion cervicale craniale*. Bizonyos emlősök esetében (hosszúnapos állatok pl. ló, hörsög) a fényhiányra létrejövő melatoninprodukciónak miatt a *hypothalamicus GnRH* és *hypophysealis FSH (Follicle Stimulating Hormone)*, ill. (*LH*)-termelés (*Luteinizing Hormone*) elmarad, míg a rövidnapos állatokban (pl. juh és kecske) mindez pont fordítva történik.

A hormon fajonként eltérő hatásáért feltehetően a *receptorok elhelyezkedésében és számában lévő különbségek* a felelősek (Rudas és Frenyó, 1995). Ezek a fajok közötti különbségek fontos célt szolgálnak, mégpedig azt, hogy az utódok természetes körülmények között az év legmegfelelőbb időszakában születhessenek meg (Ortavant et al., 1985; Möstl, 2010).

A melatoninnak a tobozmirigyben kívül számtalan képződési helye van a szervezetben, sőt nagyságrendekkel több melatonin képződik a tobozmirigyben kívül, különösen a gyomor-bél rendszerben. Ez az ún. extrapineális melatonin szintetizálódik még (a teljesség igénye nélkül) a központi idegrendszer különböző régióiban, különösen a kisagyban, a retinában, a szemlencsében, a máj *cholangiocyta*iban, a csontvelőben, különböző fehérvérsejtekből, a tímuszban, a lépben, a vesében, a szívben, a petefészekben, a méhlepényben, a bőrben és a légúti hámszövetekben (Hardeland, 2017).

A melatonin erős antioxidáns tulajdonsággal is bír (*Bonnefont-Rousselot és Collin, 2010*). Antioxidáns hatásának erőssége közvetlenül összefügg a szabad gyökök megkötési képességével (*Galano et al., 2013*), valamint az antioxidáns enzimek expresszáldásával (*Rodriguez et al., 2004*), és a mitokondriális károsodások csökkentésével (*López et al., 2009; Zhang és Zhang, 2014*). Fontos immunmoduláló anyag is, ezen túlmenően bizonyítékok vannak arra, hogy a melatonin stabilizálja a sejtmembránokat, ezáltal segíti az oxidatív károsodások kivédését (*Kurutas, 2016*). Végül a melatonin is részt vesz az embrió és a magzat összetett fejlődési folyamatainak szabályozásában, védi a magzati szerveket az oxidatív stressz okozta károsodásoktól, már a fejlődő élet során is cirkadián ritmust indukál, és közvetlen hatást gyakorol a neuroendokrin rendszer fejlődésére (*Voiculescu et al., 2014*).

A juh szezonálisan poliösztroszos állat. Mérsékelt égövön az anösztrosz tavasztól késő nyárig tart, majd ahogy a nappalok rövidülnek, beindul az ivari ciklus. Szubkután melatonin implantátumok alkalmazásával a juh tenyészideje előre hozható (*Haresign et al., 1990; Wheaton et al., 1990; Forcada et al., 1995*). A szezonális a rövidnappalos fajok tartásának gazdaságosságát is érinti, hiszen a kereslet-kínálat törvényei szerint a hús- és tejárakban is felfedezhető a szezonális hatása. Számatalan módon beleavatkozhatunk a kiskérődzők természetes szaporodási ciklusába, gesztagénnel és gonadotrop hormonokkal végzett ivarzásindukciós és szinkronizáló eljárásokkal, fényprogrammal vagy az utóbbi időben exogén melatonin készítmények (injekciós vagy implantátumos) adagolásával, amelyek a termékenységet növelik és lehetővé teszik, hogy a szezonon kívül is születhessenek bárányok, valamint, hogy az anyák a fő fejesi idény mellett is fejthők legyenek (*Abecia et al., 2011*). A melatonin implantátumok növelhetik a termékenységi rátát és a születendő bárányok számát is (*Palacín et al., 2011*), ugyanis ezek a melatonin magas plazmakoncentrációját idézik elő 24 órán keresztül anélkül, hogy elnyomná a tobozmirigy hormonjának az endogén éjszakai szekrécióját és a rövid nappalhoz hasonló választ váltanak ki (*Malpoux et al., 1997*). A melatonin serkenti a *GnRH* és az *LH* szekréciót az anösztrosz alatt azáltal, hogy csökkenti a tirozin-hidroxiláz aktivitást az *eminentia mediana*-ban (*Viguié et al., 1997*).

A melatonin jelentőségét igazolja, hogy nemcsak magával a hormonnal, hanem a receptorainak a működésével kapcsolatban is intenzív kutatások folynak (*Talpur et al., 2018*). A melatoninreceptor-család egy kis csoport a G-fehérje-kapcsolt receptor (*G-protein-coupled Receptors, GPCR*) szupercsaládon belül. A csoport három olyan altípusból áll, amelyek megkötik a melatonint, és egy olyan melatoninnal rokon receptorból (*Melatonin Related Receptor, MRR*), amely jelentős szekvenciaazonosságot (>40%) mutat a három altípussal, viszont a melatonint nem köti meg (*Barrett et al., 2003*). Számos élettani folyamatban, amiben a melatonin is részt vesz legalább két nagy affinitású G-fehérje-kapcsolt receptornak, nevezetesen a melatonin *MT1* és *MT2* receptoroknak kell aktiválódniuk. Az *MT1* receptorok modulálják a neurális választ, befolyásolják az artériás érösszehúzódást, a rákos sejtek burjánzását, valamint a reprodukív és metabolikus funkciókat. Az *MT2* receptorok összehangolják a neurális válaszok cirkadián ritmusát a *suprachiasmaticus* magban, gátolják a dopamin felszabadulását a retinában, értágulást idéznek elő, segítik a leukociták hozzátapadását az

erek endotheléhez a gyulladásoz folyamatokban, ezzel is fokozva az immunválaszt (*Dubocovich és Markowska, 2005*).

Az emlősökben a melatoninreceptor expressziójának legnagyobb sűrűsége a *pars tuberalis*ban található, ahol a juhban körülbelül 100 fmol/mg fehérjesűrűségről számoltak be (*Morgan et al. 1989*). *Brydon et al. (1999)* és *Barret, (1997)* polimorfizmusokat fedeztek fel a különböző fajok melatonin receptoraiban, amelyek összefüggésbe hozhatók pl. az emberi alvászavarokkal, juhokban pedig a szaporodás szezonálisával (*Ebisawa et al., 1999; Pelletier et al., 2000*).

Juhokban az *MT1 receptor* gén polimorfizmusának kifejeződése, illetve a nem kifejeződése összefügg a szezonon kívüli tenyésztetőséggel és termékenységgel mediterrán és más juhajtásokban folytatott kutatások szerint (*Carcangiu et al., 2009; Martínez-Royo et al., 2012; Mateescu et al., 2009*). *Tian et al. (2017)* szerint juhokban mind az *MT1* és mind az *MT2* receptor kifejeződik a petesejtekben, valamint a kumulusz- és a granulózasejtekben, de a melatonin hatása a petesejt érésének szabályozásában elsősorban az *MT1* receptoron keresztül juthat érvényre.

Az emlős magzatok számára a melatonin egyfajta ablakot nyit a külvilág időszakosságának az érzékelésére és általa a magzat képes érzékelni, hogy éppen milyen évszak van és valószínűleg a napszakkal is tisztában van, ezenkívül a hormon vélhetően részt vesz a fejlődő cirkadián ritmus szabályozásának a beidegzésében is (*Davis, 1997*). A melatoninnak az embrionális és a magzati fejlődésben betöltött, a felnőttekhez képest eltérő és talán változatosabb szerepét sugallja, hogy ebben az életszakaszban nagyobb a melatoninköthelyek sűrűsége és affinitása (*Morgan et al., 1994*).

Emlősökben a méhen belüli fejlődés során a melatonin hatásai elsősorban az anyai melatoninnal magyarázhatók; a gesztáció alatt a melatonin termelődése erőteljes ritmicitást mutat (*Kivela, 1991*). Noha a magzat termelhet melatonint, annak mértéke alacsony és ritmikuság nélküli. Anyajuhokban folytatott vizsgálatok szerint a melatonin átjut a placentán, és a magzati plazmában mérhető melatonin magától az anyától származik. Ezt igazolja a magzati plazma melatonin hiánya, amennyiben az anyából eltávolítják a tobozmirigyét (*Yellon és Longo, 1988*). *Nowak et al. (1990)* pinealectomizált és ép tobozmiriggyel rendelkező (kontroll) anyajuhok bárányait vizsgálták és kimutatták, hogy a plazmában mért melatoninkoncentráció önálló ritmusa mind a tobozmirigyirtott, mind pedig a kontroll anyák bárányaiban 3-4 hetes kortól alakul ki.

Az anyajuhok tobozmirigyének eltávolítása károsan befolyásolhatja a magzati légzőmozgások ritmusát, és van arra utaló jel, hogy a melatonin-kezelés visszaállíthatja ennek a normális ütemét (*Houghton et al., 1993*). Ezenkívül az anyajuh állandó fényben tartása, amely elnyomja az anyajuh tobozmirigyének melatonin ritmusát, megzavarja a magzati liquorban lévő *ADH (Antidiuretic Hormone, vazopresszin)* ritmusának kifejeződését (*Stark és Daniel, 1989*).

A tavasszal született bárányok őszi pubertásának bekövetkezése kezdetben hosszúnappalos, majd rövidnappalos fényhatás eredménye. A tobozmirigy báránykori eltávolítása késlelteti, az exogén melatonin adása pedig előre hozza az ivaréretet. A bárányok növekedését szintén befolyásolja a fotoperiódus (*Foster et al., 1989*).

A melatonin hatása az asszisztált reprodukciós eljárások során

A melatonin mint antioxidáns javítja az ivarsejtek és az embriók minőségét, véd az oxidatív és nitrozatív stressz ellen, gátolja az apoptózis mitokondriális útvezetését és antioxidáns enzimaktivitást indukál (Loren *et al.*, 2017).

Az életkor előrehaladtával a melatonin kiválasztása csökken (Reiter, 1992). A szaporodási képességük végén kiválasztott anyajuhokból magas genetikai értékű embriók nyerhetők (Forcada és Abecia., 2006). Idős anyajuhokban az exogén melatonin, a *GnRH* injekciót követően, növeli az *LH*-szintet, ami arra utal, hogy a melatonin képes helyreállítani az öregedéssel magyarázható alábbhagyó neuroendokrin rendszer működését (Forcada *et al.*, 2007).

A *MOET*-technikák (*Multiple Ovulation Embryo Transfer*) alkalmazása a tenyésztési időszakon kívül növeli a munka hatékonyságát, és lehetővé teszi a juhágazat számára, hogy nagyobb hasznot húzhasson a technológiából (Abecia *et al.*, 2019). Forcada *et al.* 2006-ban, Buffoni *et al.* pedig 2014-ben melatonin implantátumokkal kezelték anyajuhokat, míg Zhang *et al.* 2013-ban melatonint adagoltak a tenyésztőközegekbe, hogy javítsák az életképes és átültethető juh petesejtek, illetve embriók mennyiségét és minőségét.

Abecia *et al.* (2002) a melatonin *in vitro* embriófejlődésre gyakorolt hatásának megállapítása érdekében különböző fejlődési stádiumban lévő felolvasztott embriókat vizsgáltak. A blasztociszta állapotban lévő embriók esetében 24 óra múlva intenzívebb fejlődés volt tapasztalható melatonin hatására és csökkent az inkubációs időszak végén a degenerálódott embriók aránya.

Kriokonzerválás után az embriók igen érzékenyek az oxidatív stresszel szemben, amely lipidperoxidációt, membránsérülést és szerkezeti pusztulást eredményez. Succu *et al.* (2014) elemezték a melatonin különböző koncentrációjának hatását arra vonatkozóan, hogy kriokonzerválást követő felmelegítés után hogyan állnak helyre az embriók egyes funkciói. A melatonin jótékony hatása az embriók fejlődésére csak a legalacsonyabb koncentrációnál (10^{-9} M) jelentkezett, ami arra enged következtetni, hogy túl magas koncentrációban a melatonin bizonyos mértékig még toxikus is lehet a preimplantációs embriókra nézve, amit a blasztociszta *apoptotikus index*ének növekedése is bizonyít, és hogy a kívánt hatás eléréséhez kritikus az a bizonyos melatonin koncentráció, amelynek az embriók ki vannak téve.

Szaporodásbiológia – nőivar

A melatoninreceptorok jelenléte a *granulosa* sejtekben azt sugallja, hogy a melatonin részt vehet a petesejtek *in vivo* érésében, hiszen a *granulosa* sejtek az egyetlen olyan szomatikus sejtek, amelyek szoros kölcsönhatásba lépnek a petesejttel a tüszőképződés kezdőpillanatától az ovulációig, ezenkívül a melatonin a női reprodukív fiziológiában is kifejti jótékony hatásait az esetlegesen keletkezett szabadgyökök képződése során (Tamura *et al.*, 2009, 2012).

Tsiligianni *et al.* (2009) anósztruszos anyajuhokban a tüszőfejlődést és a petesejtek minőségének értékelését végezte. A melatoninnal kezelt állatokból gyűjtött petesejtek

közül több termékenyült meg és fejlődött tovább *in vitro*, mint a kezeletlen állatokból. Tehát a melatonin az anósztrusz időszakában hatékony szabályozója a tüszőfejlődésnek és általa jobb minőségű petesejtek is gyűjthetők a donoroktól, azonban *Faigl et al.* (2012a) eredményei inkább azt mutatják, hogy a szezonálisan ivarzó juhajtókban a tenyésztési időszakhoz közeli időpontokban megvalósított melatoninkezelésekkel érhető el jobb eredmények.

Számos tanulmány foglalkozott a melatoninnak a méhre, különösen a méhben lévő receptorokra, a prosztaglandin (*PGF2 α*) szekrécióra vagy az uteroplacentáris hemodinamikára gyakorolt hatásával. Közép- és késői vemhes juhmodellt 5 mg/nap étrendi melatoninnal kezelve *Lemley és Vonnahme* (2017) vizsgálták az uteroplacentáris véráramlást és a magzati növekedést. A melatoninkiegészítés növelte a köldök artériás véráramlását a kontrollcsoporthoz képest.

Vázquez et al. 2009-es, illetve 2010-es kísérlet sorozataikban nézték az anyai melatoninkezelésnek és az anyai takarmányozás szintjének (a melatonin kezelést követő 45. naptól két csoportban: az életfenntartási szükséglet felén, valamint a másfélzseresen takarmányozott) az embriókra történő hatását tenézszezonzban és azon kívül. A fedeztetést követően az embriókat kimosták, majd a petefészkekből nyert petesejteket mesterségesen termékenyítették meg (*IVF – In Vitro Fertilization*). A melatonin implantátumok javították az embriók minőségét anósztruszban, különösen a visszafogottan takarmányozott csoportban, ahol jelentősen nőtt a sárgatestekre jutó életképes embriók száma. Ez arra utal, hogy a melatonin része lehet azon kompenzációs mechanizmusoknak, amelyek a petevezeték miliójének támogatásával növelik az embriók minőségét.

Gesztáció során a humán anyai vérplazma melatoninszintje emelkedik, a végén eléri maximumát, majd pedig a szülés után hamarosan visszatér az alapszintre (*Kivela*, 1991). Ló esetében *Gáspárdy et al.* (2023) megfigyelték, hogy a kanca melatoninszintje a csikózásakor magasabb volt, mint 12 órával azt követően, függetlenül a csikózás órájától.

Neonatólógia

A neonatális élet kulcsfontosságú a sikeres termék-előállításban és a tenyészállat-utánpótlásban, különösen, ha állataink extrém körülmények között jönnek a világra. Olyan élőhelyeken, ahol 2500 m felett alakul a tengerszintfeletti magasság, gyakori a vemhesség alatti hipoxia, aminek súlyos kardiovaszkuláris és neurológiai következményei lehetnek. Ezt a kritikus, életveszélyes állapotot újszülöttkori *pulmonalis hipertóniának* nevezzük. A pathomechanizmus egyik háttere az oxidatív stressz is lehet. A melatonin könnyen átjut a juh placentáján, így kínálkozó lehetőség a *perinatális hipoxia* magas kockázatának kitett magzatok *profilaktikus* kezelésére (*Robertson et al.*, 2012). A melatonin antioxidánsként javíthatja a tüdő érrendszeri funkcióját, ha a bányók 4-11 napos korban, *per os* melatonin kiegészítést kapnak 1 mg/kg 1,4%-os etanolban 0,5 ml/kg dozírozás mellett, 8 napon keresztül (*Torres et al.*, 2015).

Az újszülöttkori *asphyxia* viszonylag gyakran jár együtt a koraszüléssel, és továbbra is jelentős kiváltó oka az újszülöttkori halálzásnak és az idegrendszeri fejlődési problémáknak (*Edwards et al.*, 2010). A fulladással járó kórkép során túlzott szabadgyök-

képződés tapasztalható, valamint a korai *reperfúzió* során lipidperoxidáció, nukleinsavkárosodás és mitokondriális diszfunkció tapasztalható, amelyek mind hozzájárulnak a sejthalálhoz (*Khwaja és Volpe, 2008*).

Drury et al. (2014) úgy tapasztalták, hogy a koraszülött bárányoknak kis dózisban adott melatonin *asphyxia* esetén részleges idegi védelmet jelent. Az anyai melatonin infúzió a magzati EEG (*elektroencefalográfia*) szabályosságával, a *carotis*-ban mért véráramlás elhúzódó csökkenésével, jobb neurontúléléssel, az érett *oligodendrociták* nagyobb számával és a fehérállományban csökkent *mikroglia* aktivációval járt együtt.

Az ellés során fellépő magzati akut *hipoxia* súlyos következményekkel jár a születendő utódra nézve.

Thakor et al. 2015-ben a juhmagzatok kardiovaszkuláris rendszerének a védekező reakcióit tanulmányozták. A melatonin gátolja a véráramlás átcsoportosítását a perifériás keringésből, valamint az akut hipoxiára adott glikémiás és plazma-*katecholamin* válaszokat. Ezek fontos összetevői a magzati agy hatékony válaszána az akut *hipoxiára*. A melatonin hatásai NO-függő mechanizmusokat (*NO-dependens*) vontak maguk után: a melatonin a NO (*nitrogénmonoxid*) biohasznosulásának növelésével modulálja a magzati *kardiometabolikus* válaszokat az akut *hipoxiára*. Eredményeik azt mutatják, hogy a melatoninkezelés csökkenti a magzati artériás vérnyomást, az alkar vaszkuláris ellenállását (*Forearm Vascular Resistance – FVR*), a vércukorszintet, a vérlaktát és a keringő plazma *katecholaminok* emelkedését akut *hipoxiás* stressz során. A melatonin ezen hatásait, a magzat akut *hipoxia* során stimulált kardiovaszkuláris és metabolikus funkcióira, in vivo NO-blokáddal megakadályozták. Ezért az adatok alátámasztják azt a hipotézist, hogy a melatonin a NO biohasznosulásának növelésén keresztül jelentős hatást gyakorol a magzat akut *hipoxiára* adott védelmi válaszára.

Seron-Ferre et al. 2015-ben azt vizsgálta, hogy a vemhesség során az anyajuh melatoninszintjének szerepe lehet a bárányok barnazsírzsövetének kialakulásában és ezzel azoknak a hőszabályozásában, így az *extrauterin* élethez való alkalmazkodásában. Az eredmények alátámasztották, hogy a *prenatális* anyai melatonin szerepet játszik a bárány születés utáni *perirenális* zsírzsövet funkciójának a kialakításában.

Ikerbárányok születése esetén nagyobb veszteségre számíthatunk ($\geq 30\%$) az alacsonyabb születési súly és az esetleges *hipoxia* miatt. Vemhes anyajuhok melatoninnal való kiegészítésének hatását vizsgálták *Flinn et al. (2020)* a bárányok túlélésére, születési súlyára és viselkedésére intenzív körülmények között. A kezelésnek nem volt hatása egy bárány születése esetén. Ugyanakkor, a melatonin kiegészítés növelte a születéstől az elválasztásig életben maradt ikerbárányok arányát. Első bárányozásból született ikrek esetén nem volt különbség a túlélésben a kezelések között, de a második bárányozásból született ikrek túlélése javult a kontrollhoz képest.

Kolosztrum és tejtermelés

A kolosztrum immunológiai szempontból kiemelkedően fontos és a melatonin immunmoduláló hatásával közvetlenül hat az immunglobulin-termelésre. *Abecia et al. (2020)* a vemhesség alatti melatoninkezelésnek, a megszületett bárányok számának és az utódok nemének a kolosztrum minőségére gyakorolt hatását értékelték. Közvetlenül az

ellés után mintát gyűjtöttek a kolosztrumból, és elemezték annak az IgG (*Immunoglobulin G*)-, a nyersfehérje- és a zsírtartalmát. A melatonin beültetés időzítése és az utódok neme szignifikáns hatással volt az IgG koncentrációra. A kezelt anyajuhok kolosztrumának átlagos IgG-koncentrációja magasabb volt, ha az implantáció a vemhesség negyedik hónapjában történt és érdekes módon a jerkebarány születése csökkentette a kolosztrum IgG-koncentrációját.

Amennyiben a laktáció során hosszútávon történik melatoninkezelés ciklusindukció céljából, akkor az károsan hat az anyajuhok tejtermelésére. Ennek valószínűleg az az oka, hogy a szervezetben a tartós melatonin szignál gátolja a növekedési hormon (*Growth Hormone – GH*) és az inzulinszerű növekedési faktor-1 (*Insulin-like Growth Factor-I – IGF-I*) termelődését. Tejmirigybiopsziákat vizsgálva megállapítható volt, hogy csökkent a β -laktalbumin mRNS expressziója, illetve egyéb génexpressziós változások a fokozott apoptózis jelenlétére utalnak (Faigl et al., 2012b).

Abecia et al. (2021) azt vizsgálta, hogy az anyajuhok és a bárányok ellés utáni melatonin beültetése milyen hatással van a bárányok növekedésére és a tej minőségére a laktáció során. A laktáció 45. napján a tej zsír- és összes szarazanyag-tartalma magasabb volt az implantátumot kapott anyajuhoknál, mint a kontroll anyajuhoknál. Tehát az anyajuhok melatonin kezelése az elléskor a bárányok magas növekedési ütemét idézte elő, és növelte a tej zsírtartalmát; azonban a bárányok születésekor történő közvetlen melatoninkezelésnek már nem volt ilyen hatása.

Szaporodásbiológia - hímivar

Az évszakok változása, a nappalok hossza jelentősen befolyásolja a kosok herekörméretét, ezáltal hat a tenyészállatok termékenyítőképességére (Sarlós et al., 2013). A melatonin in vivo képes áthatolni a vér-here gáton, és bejutni a here sejtjeibe. Fontos szerepet játszhat a *spermatogenesis* szabályozásában és a sejt differenciálódásban (Smirnov, 2001). A melatonin védi a hímivarsejteket az oxidatív stressztől, elősegíti azok mozgékonyágát és növeli a termékenyítőképességüket (Cruz et al., 2014).

A melatonin a herék fiziológiájának (pl. *szteroidogenezis*, *spermatogenezis*) szabályozásában kulcsszereplő, főként szezonális fajokban (Frungieri et al., 2017). A tenyészidőszakon kívül is alkalmazott melatonin implantátummal lényegesen javítható a kosok heréinek mind az endokrin, mind pedig az exokrin funkciója (Egerszegi et al., 2014; Faigl és Cseh, 2015). A melatoninnal kezelt kosokban az *FSH*, az *LH* és a *tesztoszteron* szintje emelkedik (Rekik et al., 2015). A juh heréinek szomatikus sejtjei több tesztoszteront választanak ki a melatoninnal való hosszú távú kezelést követően (Deng et al., 2016). A *Sertoli-sejtek*ben a melatonin befolyásolja azok növekedését, proliferációját, energia-anyagcseréjét és oxidációs állapotát, következképpen szabályozhatja a *spermatogenezist*.

Deng et al. 2018-ban azt vizsgálták, hogy a melatonin elősegíti-e a tesztoszteronszokrécitót, amennyiben juh *Leydig-sejteket* *Sertoli-sejtekkel* közös kultúrában tartották. Vizsgálatuk szerint a *Leydig-sejtek androgénszintézise* drámaian fokozható a *Sertoli-sejtek* által melatonin jelenlétében: adott koncentráció (10^{-7} M) melatonin növelte a tesztoszterontermelést juhokból izolált *Leydig-* és *Sertoli-sejtek*

együttes tenyésztésében. A melatonin növelte az összejt faktor és az inzulinszerű növekedési faktor-1 (*Insulin-like Growth Factor-1 – IGF-1*) expresszióját, és csökkentette az ösztrogénszintézist a *Sertoli-sejtek*ben. A melatonin a membrán MT1-en keresztül elősegítette az *IGF-1* arányát és csökkentette az ösztrogéntartalmat.

Más tanulmány igazolta melatonintermelő enzimek jelenlétét a kosok heréiben (*Gonzalez et al., 2016*), amik főként a *Leydig-sejtek*ben, a *spermatociták*ban és a *spermatidák*ban képviseltetik magukat. Humán vizsgálatok szerint, a herében kimutatható melatonin képes megvédeni a spermiumokat az oxidatív károsodástól (*Bejarano et al., 2014.*) A melatonin kezelés a szaporodási időszakon kívül pozitívan hat az ondóhólyagra, növelve azok méretét (*Mokhtar et al., 2016; Santiago-Moreno et al., 2013*). Ezek a kutatások azt sugallják, hogy a melatonin közvetlenül hathat a járulékos nemimírigyekre, valószínűleg a melatonin receptorok kötődésén keresztül.

INNOVATIVE WAYS TO REGULATE MELATONIN LEVELS IN SHEEP REPRODUCTION

^{1,2}EDINA KÁRPÁTI– ²ANDRÁS GÁSPÁRDY– ¹LÁSZLÓ GULYÁS

¹ Széchenyi István University, Albert Kazmer Agricultural Faculty
Mosonmagyaróvár, Department of Animal Sciences, Mosonmagyaróvár

²University of Veterinary Medicine Budapest, Institute for Animal Breeding, Nutrition
and Laboratory Animal Science

SUMMARY

Innovative possibilities for regulating melatonin levels in sheep production

Focusing on the reproductive processes of the domestic sheep, the authors present the importance of melatonin and the potential for innovative uses of this hormone. In their literature review, they report that sheep melatonin levels show daily and seasonal rhythm. In sheep as a seasonal breeder, short-day animal species, seasonal increases in melatonin production stimulate sexual activity. The use of exogenous melatonin promotes the expression of the sexual cycle. It increases the fertility rate, the number of lambs to be born, and the chances of survival of twin lambs. Melatonin can be an element of neuroprotection against cerebral hypoxia and the development of inflammatory processes in the growing fetus and the newborn lamb.

Keywords: melatonin (endogenous, exogenous), theriogenology, antioxidant, assisted reproductive technology, neonatology

IRODALOMJEGYZÉK

- Abecia JA. – Forcada F. – Zuniga O. (2002):* The effect of melatonin on the secretion of progesterone in sheep and on the development of ovine embryos in vitro. *Veterinary Research Communications*. 26, (2) 151-158.
- Abecia JA. – Forcada F. – González-Bulnes A. (2011):* Pharmaceutical control of reproduction in sheep and goats. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*. 27, (1) 67-79.
- Abecia JA. – Forcada F. – Vázquez MI. – Blanco TM. – Cebrián-Pérez JA. – Pérez-Pe R. – Adriana Casao A. (2019):* Role of melatonin on embryo viability in sheep. *Reproduction, Fertility and Development*. 31, (1) 82-92.
- Abecia JA. – Garrido C. – Gave M. – García AI. – López D. – Luis S. – Valares JA – Mata L. (2020):* Exogenous melatonin and male foetuses improve the quality of sheep colostrum. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 104, (5) 1305-1309.
- Abecia JA. – Luis S. – Canto F. (2021):* Implanting melatonin at lambing enhances lamb growth and maintains high fat content in milk. *Veterinary Research Communications*. 45, (4) 181-188.
- Barrett P. – Conway S. – Jockers R. – Strosberg AD. – Guardiola-Lemaitre B. – Delagrangé P. – Morgan PJ. (1997):* Cloning and functional analysis of a polymorphic variant of the ovine Mel 1a melatonin receptor. *Biochimica et biophysica acta*. 1356, (3) 299-307.
- Barrett P. – Conway S. – Morgan PJ. (2003):* Digging deep – structure–function relationships in the melatonin receptor family. *Journal of Pineal Research*. 35, (4) 221-230.
- Bejarano I. – Monllor F. – Marchena AM. – Ortiz A. – Lozano G. – Jiménez MI. – Gaspar P. – García JF. – Pariente JA. – Rodríguez AB. – Espino J. (2014):* Exogenous melatonin supplementation prevents oxidative stress-evoked DNA damage in human spermatozoa. *Journal of Pineal Research*. 57, (3) 333-339.
- Bonnefont-Rousselot D. – Collin F. (2010):* Melatonin: action as antioxidant and potential applications in human disease and aging. *Toxicology*. 278, (1) 55-67.
- Brydon L. – Petit L. – de Coppet P. – Barrett P. – Morgan PJ. – Strosberg AD. – Jockers R. (1999):* Polymorphism and signalling of melatonin receptors. *Reproduction, Nutrition, Development*. 39, (3) 315-24.
- Buffoni A. – Vozzi PA. – Gonzalez DM. – Rios G. – Viegas-Bordeira H. – Abecia JA. (2014):* The effect of melatonin and season on in vivo embryo production of Dohne merino ewes. *Small Ruminant Research*. 120, 121–124.
- Carcangiu V. – Mura MC. – Vacca GM. – Pazzola M. – Dettori ML. – Luridiana S. – Bini PP. (2009):* Polymorphism of the melatonin receptor MT1 gene and its relationship with seasonal reproductive activity in the Sarda sheep breed. *Animal Reproduction Science*. 116, (1-2) 65-72.

- Cruz MH. – Leal CL. – Da Cruz JF. – Tan DX. – Reiter RJ. (2014):* Role of melatonin on production and preservation of gametes and embryos: A brief review. *Animal Reproduction Science*, 145, (3-4) 150-160.
- Davis FC. (1997):* Melatonin: Role in Development. *Journal of Biological Rhythms*. 12, (6) 498-508.
- Deng SL. – Chen SR. – Wang ZP. – Zhang Y. – Tang JX. – Li J. – Wang XX. – Cheng JM. – Jin C. – Li XY. – Zhang BL. – Yu K. – Lian ZX. – Liu GS. – Liu YX. (2016):* Melatonin promotes development of haploid germ cells from early developing spermatogenic cells of Suffolk sheep under in vitro condition. *Journal of Pineal Research*. 60, (4) 435-447.
- Deng SL. – Wang ZP. – Jin C. – Kang XL. – Batool A. – Zhang Y. – Li XY. – Wang XX. – Chen SR. – Chang CS. – Cheng CY. – Lian ZX. – Liu YX. (2018):* Melatonin promotes sheep Leydig cell testosterone secretion in a co-culture with Sertoli cells. *Theriogenology* 106, 170-177.
- Drury PP. – Davidson JO. – Bennet L. – Booth LC. – Tan S. – Fraser M. – van den Heuvel LG. – Gunn AJ. (2014):* Partial neural protection with prophylactic low-dose melatonin after asphyxia in preterm fetal sheep. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 34 (1) 126-135.
- Dubocovich ML. – Markowska M. (2005):* Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*. 27, (2) 101-110.
- Ebisawa T. – Kajimura N. – Uchiyama M. – Katoh M. – Sekimoto M. – Watanabe T. – Ozeki Y. – Ikeda M. – Jodoi T. – Sugishita M. – Iwase T. – Kamei Y. – Kim K. – Shibui K. – Kudo Y. – Yamada N. – Toyoshima R. – Okawa M. – Takahashi K. – Yamauchi T. (1999):* Allelic variants of human melatonin 1a receptor: function and prevalence in subjects with circadian rhythm sleep disorders. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 262, (3) 832-837.
- Edwards AD. – Brocklehurst P. – Gunn AJ. – Halliday H. – Juszczak E. – Levene M. – Strohm B. – Thoresen M. – Whiteland A. – Azzopardi D. (2010):* Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ. (Clinical research ed.)* 340:c363.
- Egerszegi I. – Sarlós P. – Rátky J. – Solti L. – Faigl V. – Kulcsár M. – Cseh S. (2014):* Effect of melatonin treatment on semen parameters and endocrine function in Black Racka rams out of the breeding season. *Small Ruminant Research*. 116, (2-3) 192-198.
- Faigl V. – Keresztes M. – Árnási M. – Kulcsár M. – Balogh O. – Nagy S. – Szenci O. – Cseh S. – Huszenicza Gy. (2012a):* Melatonin alapú ciklusindukciós technikák tejelő awassi juhokban.: Melatonin-based induction of ovarian cyclicity in intensive dairy Awassi flocks. *Magyar Állatorvosok Lapja* 134, (1) 24-29.
- Faigl V. – Keresztes M. – Kusza SZ. – Árnási M. – Kulcsár M. – Solti L. – Cseh S. – Huszenicza G. – Colitti M. (2012b):* Effect of melatonin treatment on plasma IGF-I level, and gene expression of beta-lactalbumin, BCL2, BAX, and BCLX in the mammary epithelium in sheep. *Reproduction In Domestic Animals*. 47, (4) 550-551. Special Issue: Proceedings of the 17th International Congress on Animal Reproduction (ICAR). 2406

poszter. Blackwell Verlag, Berlin. 17th International Congress on Animal Reproduction (ICAR), July 29-August 2, 2012, Vancouver, Canada.

Faigl V. – Cseh S. (2015): Tenyészszezonon kívül alkalmazott melatonin kezelés hatása Awassi és őshonos fekete Racka kosok heréjének endokrin és exokrin működésére. *Állattenyésztés és Takarmányozás* 64, (4) 273-282.

Gáspárdy A. – Gallagher G. – Bartha B. – Cseh S. – Fekete S.GY. – Somoskői B. (2023): Plasma melatonin concentration during the early post-partum period in Thoroughbred mares and their foals. *Acta Veterinaria Hungarica*. 71, (2) 119-127.

Flinn T. – McCarthy NL. – Swinbourne AM. – Gatford KL. – Weaver AC. – McGrice HA. – Kelly JM. – Walker SK. – Kind KL. – Kleemann DO. – van Wettene W. HEJ. (2020): Supplementing Merino ewes with melatonin during the last half of pregnancy improves tolerance of prolonged parturition and survival of second-born twin lambs. *Journal of Animal Science*. 98(12):skaa372.

Forcada F. – Zarazaga L. – Abecia JA. (1995): Effect of exogenous melatonin and plane of nutrition after weaning on estrous activin, endocrine status and ovulation rate in Salzwedden ewes lambing in the seasonal anestrus. *Theriogenology*. 43, (7) 1179-1193.

Forcada F. – Abecia JA. – Cebrián-Pérez JA. – Muiño-Blanco T. – Valares JA. – Palacín I. – Casao A. (2006): The effect of melatonin implants during the seasonal anestrus on embryo production after superovulation in aged high-prolificacy Rasa Aragonesa ewes. *Theriogenology*. 65, (2) 356-365.

Forcada F. – Abecia JA (2006): The effect of nutrition on the seasonality of reproduction in ewes. *Reproduction, Nutrition, Development*. 46, (4) 355-365.

Forcada F. – Abecia JA. – Casao A. – Cebrián-Pérez JA. – Muiño-Blanco T. – Palacín I. (2007). Effects of ageing and exogenous melatonin on pituitary responsiveness to GnRH in ewes during anestrus and the reproductive season. *Theriogenology*. 67 (4) 855-862.

Foster DI. – Ebling FJP. – Claypool LE. – Wood RI. (1989): Photoperiodic timing of puberty in sheep. In *Development of Circadian Rhythmicity and Photoperiodism in Mammals*, SM Reppert, ed, 103-153.

Frungieri MB. – Calandra RS. – Rossi SP. (2017): Local Actions of Melatonin in Somatic Cells of the Testis. *International Journal of Molecular Sciences*. 8, (6) 1170.

Galano A. – Tan DX. – Reiter RJ. (2013): On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *Journal of Pineal Research*. 54, (3) 245-257.

Gonzalez M. – Hamilton TD. – Gallego M. – Gaspar-Torrubia E. – Aguilar D. – Serrano-Blesa E. – Abecia JA. – Pérez-Pé R. – Muiño-Blanco T. – Cebrián-Pérez JA. – Casao A. (2016): Evidence of melatonin synthesis in the ram reproductive tract. *Andrology*. 4, (1) 163-171.

Haresign W – Peters AR – Staples LD. (1990): The effect of melatonin implants on breeding activity and litter size in commercial sheep flocks in the UK. *Animal Production*. 50, (1) 111–121.

Hardeland R. (2017): Melatonin – More than just a pineal hormone. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 1(4).

- Houghton DC. – Walker DW. – Young IR. – McMillen IC.* (1993): Melatonin and the light-dark cycle separately influence daily behavioral and hormonal rhythms in the pregnant ewe and sheep fetus. *Endocrinology*. 133, (1) 90-98.
- Khwaja O. – Volpe JJ.* (2008): Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 93, (2) 153-161.
- Kivela A.* (1991): Serum melatonin during human pregnancy. *Acta Endocrinologica*. 124, (3) 233-237.
- König HE. – Liebich HG.* (2012): Endokrine Drüsen. In *König HE – Liebich HG* (ed): *Anatomie der Haussäugetiere*. Schattauer GmbH, Stuttgart.
- Kurutas EB.* (2016): The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutrition Journal*. 15, (1) 71.
- Liebich HG.* (2010): Endokrines System. In *Liebich HG* (ed.): *Funktionelle Histologie der Haussäugetiere und Vögel*. Schattauer GmbH, Stuttgart.
- Lemley CO. – Vonnahme KA.* (2017): Physiology and endocrinology symposium: alterations in uteroplacental hemodynamics during melatonin supplementation in sheep and cattle. *Journal of Animal Science*. 95, (5) 2211-2221.
- Lerner AB. – Case JD. – Takahashi Y.* (1958): Isolation of melatonin, the pineal glandfactor that lightens melanocytes. *Journal of the American Chemical Society*. 80, (10) 2587-2587.
- López A. – García JA. – Escames G. – Venegas C. – Ortiz F. – López LC. – Acuña-Castroviejo D.* (2009): Melatonin protects the mitochondria from oxidative damage reducing oxygen consumption, membrane potential. and superoxide anion production. *Journal of Pineal Research*. 46, (2) 188-198.
- Loren P. – Sánchez R. – Arias ME. – Felmer R. – Risopatrón J. – Cheuquemán C.* (2017): Melatonin scavenger properties against oxidative and nitrosative stress: impact on gamete handling and in vitro embryo production in humans and other mammals. *International Journal of Molecular Sciences*. 18, (6) 1119.
- Malpaux B. – Vigié C. – Skinner DC.* (1997): Control of the circannual rhythm of reproduction by melatonin in the ewe. *Brain Research Bulletin*. 44, (4) 431-438.
- Martínez-Royo A. – Lahoz B. – Alabart JL. – Folch J. – Calvo JH.* (2012). Characterisation of the melatonin receptor 1A (MTNR1A) gene in the Rasa Aragonesa sheep breed: association with reproductive seasonality. *Animal Reproduction Science*. 133, (3-4) 169-175.
- Mateescu RG. – Lunsford AK. – Thonney ML.* (2009): Association between melatonin receptor 1A gene polymorphism and reproductive performance in Dorset ewes. *Journal of Animal Science*. 87, (8) 2485-2488.
- Morgan PJ. – Lawson W. – Davidson G. – Howell HE.* (1989): Guanine nucleotides regulate the affinity of melatonin receptors on the ovine pars tuberalis. *Neuroendocrinology*. 50, (3) 359-362.
- Morgan PJ. – Barrett P. – Howell HE. – Helliwell R.* (1994): Melatonin receptors: Localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochemistry International*. 24, (2) 101-146.

- Mokhtar DM. – Abd-Elhafeez HH. – Abou-Elmagd A. – Hassan AH.* (2016): Melatonin administration induced reactivation in the seminal gland of the soay rams during non-breeding season: An ultrastructural and morphometrical study. *Journal of Morphology*. 277, (2) 231-243.
- Möstl E.* (2012): *Spezielle Endokrinologie*. Engelhardt W. (2010): *Physiologie der Haustiere*. Enke Verlag, Stuttgart.
- Nowak R. – Young IR. – McMillen IC.* (1990): Emergence of the diurnal rhythm in plasma melatonin concentrations in newborn lambs delivered to intact or pinealectomized ewes. *The Journal of Endocrinology*. 125, (1) 97-102.
- Palacín I. – Forcada F. – Abecia JA.* (2011): Meta-analysis of the efficacy of melatonin implants for improving reproductive performance in sheep. *Spanish Journal of Agricultural Research*. 9, (3) 730-743.
- Pelletier J. – Bodin L. – Hanocq E. – Malpoux B. – Teyssier J. – Thimonier J. – Chemineau P.* (2000): Association between expression of reproductive seasonality and alleles of the gene for Mel(1a) receptor in the ewe. *Biology of Reproduction*. 62, (4) 1096-1101.
- Reiter RJ.* (1992): The ageing pineal gland and its physiological consequences. *BioEssays*. 14, (3) 169-175.
- Rekik M. – Taboubi R. – Ben Salem I. – Fehri Y. – Sakly C. – Lassoued N. – Hilali ME.* (2015): Melatonin administration enhances the reproductive capacity of young rams under a southern Mediterranean environment. *Animal Science Journal* 86, (7) 666-672.
- Robertson NJ. – Tan S. – Groenendaal F. – van Bel F. – Juul SE. – Bennet L. – Derrick M. – Back SA. – Valdez RC. – Northington F. – Gunn AJ. – Mallard C.* (2012): Which neuroprotective agents are ready for bench to bedside translation in the newborn infant? *The Journal of Pediatrics*. 160, (4) 544-552.
- Rodriguez C. – Mayo JC. – Sainz RM. – Antolín I. – Herrera F. – Martín V. – Reiter RJ.* (2004): Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *Journal of Pineal Research*. 36, (1) 1-9.
- Rudas P. – Frenyó VL.* (1995): *Endokrinológia*. In *Rudas P. – Frenyó VL.* (ed.): *Az állatorvosi élettan alapjai*. Springer Hungarica Kiadó Kft, Budapest.
- Ortavant R. – Pelletier J. – Ravault JP. – Thimonier J. – Volland-Nail P.* (1985): Photoperiod: main proximal and distal factor of the circannual cycle of reproduction in farm mammals. *Oxford Reviews of Reproductive Biology*. 7, 305-345.
- Santiago-Moreno J. – Toledano-Díaz A. – Castaño C. – Coloma MA. – Estes MC. – Prieto MT. – Delgadillo JA. – López-Sebastián A.* (2013): Photoperiod and melatonin treatments for controlling sperm parameters, testicular and accessory sex glands size in male Iberian ibex: A model for captive mountain ruminants. *Animal Reproduction Science*. 139, (1-4) 45-52.
- Sarlós P. – Egerszegi I. – Balogh O. – Cseh S. – Rátky J. – Molnár A.* (2013): Seasonal changes of scrotal circumference, blood plasma testosterone concentration and semen characteristics in Racka rams. *Small Ruminant Research*. 111, (1-3) 90-95.
- Seron-Ferre M. – Reynolds H. – Mendez NA. – Mondaca M. – Valenzuela F. – Ebensperger R. – Valenzuela GJ. – Herrera EA. – Llanos AJ. – Torres-Farfan C.* (2015):

- Impact of maternal melatonin suppression on amount and functionality of brown adipose tissue (BAT) in the newborn sheep. *Frontiers in Endocrinology*. 5, 232.
- Smirnov AN.* (2001): Nuclear melatonin receptors. *Biochemistry (Mosc)* 66, (1) 19-26.
- Stark RI. – Daniel SS.* (1989): Circadian rhythm of vasopressin levels in cerebrospinal fluid of the fetus: Effect of continuous light. *Endocrinology*. 124, (6) 3095-3101.
- Succu S. – Pasciu V. – Manca ME. – Chelucci S. – Torres-Rovira L. – Leoni GG. – Zinellu A. – Carru C. – Naitana S. – Berlinguer F.* (2014): Dose-dependent effect of melatonin on postwarming development of vitrified ovine embryos. *Theriogenology*. 81, (8) 1058-1066.
- Talpur HS. – Chandio IB. – Brohi RD. – Worku T. – Rehman Z. – Bhattarai D. – Ullah F. – Jiajia L. – Yang L.* (2018): Research progress on the role of melatonin and its receptors in animal reproduction: A comprehensive review. *Reproduction in Domestic Animals*. 53, (4) 831-849.
- Tamura H. – Nakamura Y. – Korkmaz A. – Manchester LC. – Tan DX. – Sugino N. – Reiter RJ.* (2009): Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility and Sterility*. 92, (1) 328-343.
- Tamura H. – Takasaki A. – Taketani T. – Tanabe M. – Kizuka F. – Lee L. – Tamura I. – Maekawa R. – Aasada H. – Yamagata Y. – Sugino N.* (2012): The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *Journal of Ovarian Research*. 5, 5.
- Thakor AS. – Allison BJ. – Niu Y. – Botting KJ. – Serón-Ferré M. – Herrera EA. – Giussani DA.* (2015): Melatonin modulates the fetal cardiovascular defense response to acute hypoxia. *Journal of Pineal Research*. 59, (1) 80-90.
- Tian X. – Wang F. – Zhang L. – He C. – Ji P. – Wang J. – Zhang Z. – Lv D. – Abulizi W. – Wang X. – Lian Z. – Liu G.* (2017): Beneficial effects of melatonin on the in vitro maturation of sheep oocytes and its relation to melatonin receptors. *International Journal of Molecular Sciences*. 18, (4) 834-849.
- Torres F. – González-Candia A. – Montt C. – Ebensperger G. – Chubretovic M. – Serón-Ferré MV. – Reyes RJ. – Llanos A. – Herrera EA.* (2015): Melatonin reduces oxidative stress and improves vascular function in pulmonary hypertensive newborn sheep. *Journal of Pineal Research*. 58, (3) 362-373.
- Tsiligianni T. – Valasi I. – Cseh S. – Vainas E. – Faigl V. – Samartzi F. – Papanikolaou T. – Dovolou E. – Amiridis GS.* (2009): Effects of melatonin treatment on follicular development and oocyte quality in Chios ewes – short communication. *Acta Veterinaria Hungarica*. 57, (2) 331-335.
- Vázquez MI. – Forcada F. – Casao A. – Sosa C. – Palacín I. – Abecia JA.* (2009). Effects of melatonin and undernutrition on the viability of ovine embryos during anestrus and the breeding season. *Animal Reproduction Science*. 112, (1-2) 83-94.
- Vázquez MI. – Forcada F. – Casao A. – Abecia JA. – Sosa C. – Palacín I.* (2010). Undernutrition and exogenous melatonin can affect the in vitro developmental competence of ovine oocytes on a seasonal basis. *Reprod. Domest. Anim.* 45, (4) 677-684.
- Viguié C. – Thibault J. – Thiéry JC. – Tillet Y. – Malpoux B.* (1997): Characterization of the short day-induced decrease in median eminence tyrosine hydroxylase activity in the

ewe: temporal relationship with the changes in LH and prolactin secretion and short day-like effect of melatonin. *Endocrinology*. 138, (1) 499-506.

Voiculescu SE. – Zygouropoulos N. – Zahiu CD. – Zagrean AM. (2014): Role of melatonin in embryo fetal development. *Journal of Medicine and Life*. 7, (4) 488–492.

Vriend J. – Reiter RJ. (2015): Melatonin feedback on clock genes: a theory involving the proteasome. *Journal of Pineal Research*. 58, (1) 1-11.

Wheaton JE. – Pohl HA. – Windels HF. (1990): Effects of melatonin and progesterone administered to ewes in spring and summer. *Journal of Animal Science*. 68, (4) 923-930.

Yellon SM. – Longo LD. (1988): Effect of maternal pinealectomy and reverse photoperiod on the circadian melatonin rhythm in the sheep and fetus during the last trimester of pregnancy. *Biology of Reproduction*. 39, (5) 1093-1099.

Zhang L. – Chai M. – Tian X. – Wang F. – Fu Y. – He C. – Deng S. – Lian Z. – Feng J. – Tan D. – Liu G. (2013): Effects of melatonin on superovulation and transgenic embryo transplantation in small-tailed Han sheep (*Ovis aries*). *Neuro Endocrinology Letters*. 34, (4) 294-301.

Zhang HM. – Zhang Y. (2014): Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions. *Journal of Pineal Research*. 57, (2) 131-46.

A szerzők levélcíme – Address of the authors:

Kárpáti Edina

Széchenyi István Egyetem, Albert Kázmér Mosonmagyaróvári Kar,

Állattudományi Tanszék

9200 Mosonmagyaróvár, Vár tér 2.

Állatorvostudományi Egyetem, Állattenyésztési,

Takarmányozástani és Laborállattudományi Intézet, Állattenyésztési és Genetika Tanszék

1078 Budapest, István utca 2.

E-mail: edina.karpati@gmail.com

dr. Gulyás László

Széchenyi István Egyetem, Albert Kázmér Mosonmagyaróvári Kar,

Állattudományi Tanszék

9200 Mosonmagyaróvár, Vár tér 2.

E-mail: gulyas.laszlo@sze.hu

dr. Gáspárdy András

Állatorvostudományi Egyetem, Állattenyésztési,

Takarmányozástani és Laborállattudományi Intézet, Állattenyésztési és Genetika Tanszék

1078 Budapest, István utca 2.

E-mail: Gaspardy.Andras@univet.hu