

Уральский медицинский журнал. 2023;22(5):131–39.
Ural Medical Journal. 2023;22(5):131–139.

Обзор литературы
УДК [616.008:612.662.9]-08
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-131-139>

Новые перспективы применения мелатонина при менопаузальном метаболическом синдроме

Марина Валерьевна Данилова^{1✉}, Елена Николаевна Усольцева²

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия
✉ danilova-mv@bk.ru

Аннотация

Введение. Метаболический синдром представляет собой комплекс нарушений, включающих абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию и артериальную гипертензию. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства гормона эпифиза мелатонина имеют большое значение для сохранения гомеостаза организма. Потенциально мелатонин может быть безопасным и эффективным средством в комплексном лечении женщин с менопаузальным метаболическим синдромом. **Цель работы** – определить перспективы применения гормона эпифиза мелатонина в комплексном лечении менопаузального метаболического синдрома на основании анализа научных публикаций. **Материал и методы.** В обзор включены данные исследований о влиянии мелатонина (МТ) на компоненты метаболического синдрома у женщин в пери- и постменопаузе. Поиск источников проведен за период 2016–2023 гг. в международных базах данных Medline, Scopus, Web of Science и российской научной электронной библиотеке eLibrary по поисковым словам и словосочетаниям: melatonin, menopause, perimenopause, metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, dyslipidemia, arterial hypertension, мелатонин, менопауза, перименопауза, метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия. **Результаты и обсуждение.** Проведенный анализ литературных данных показал ряд преимуществ влияния препаратов экзогенного МТ на отдельные компоненты метаболического синдрома, но некоторые результаты были противоречивыми. Обнаружены научные доказательства влияния МТ на антропометрические показатели, маркеры гомеостаза глюкозы, гемодинамические показатели и признаки воспалительного ответа организма, а также разнонаправленного влияния на липидный профиль. **Заключение.** Учитывая многофункциональность и безопасность препаратов экзогенного МТ, следует рассмотреть возможность его применения в комплексной терапии менопаузального метаболического синдрома. **Ключевые слова:** мелатонин, метаболический менопаузальный синдром, женщины, менопаузальный переход, менопауза, перименопауза, ожирение, инсулинорезистентность

Для цитирования: Данилова М.В., Усольцева Е.Н. Новые перспективы применения мелатонина при менопаузальном метаболическом синдроме. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5):131–139. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-131-139>

© Данилова М. В., Усольцева Е. Н., 2023
© Danilova M. V., Usoltseva E. N., 2023

New perspectives on the use of melatonin in menopausal metabolic syndrome

Marina V. Danilova^{1✉}, Elena N. Usoltseva²

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia
✉ danilova-mv@bk.ru

Abstract

Introduction Metabolic syndrome is a complex of disorders including abdominal obesity, impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and arterial hypertension. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the pineal hormone melatonin are of great importance for preserving body homeostasis, and potentially melatonin can be a safe and effective agent in the complex treatment of menopausal women with metabolic syndrome. **The aim of the study** is to determine the prospects of using the epiphysis hormone melatonin in the complex treatment of menopausal metabolic syndrome based on the analysis of scientific publications. **Material and methods** The review includes data from studies on the effect of melatonin (MT) on the components of metabolic syndrome in peri- and postmenopausal women. Sources were searched for the period 2016–2023 in the international databases Medline, Scopus, Web of Science and the Russian scientific electronic library eLibrary by search words and phrases: melatonin, menopause, perimenopause, metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, dyslipidemia, arterial hypertension. **Results and Discussion** The analysis of the literature data showed a number of advantages of the effect of exogenous MT preparations on individual components of metabolic syndrome, but some results were contradictory. Scientific evidence of MT influence on anthropometric indices, markers of glucose homeostasis, hemodynamic parameters and signs of body's inflammatory response, as well as multidirectional effects on lipid profile was found. **Conclusion** Given the multifunctionality and safety of exogenous MT preparations, its use in the complex therapy of menopausal metabolic syndrome should be considered.

Keywords: melatonin, metabolic syndrome, women, menopausal transition, menopause, perimenopause, obesity, insulin resistance

For citation: Danilova MV, Usoltseva EN. New perspectives on the use of melatonin in menopausal metabolic syndrome. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):131–139. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-131-139>

ВВЕДЕНИЕ

Хронологическое старение у женщин связано с угасанием репродуктивной функции. Гормональные изменения, которые начинаются при менопаузальном переходе и постепенном прекращении выработки гормонов, затрагивают многие биологические системы. Появляются изменения обмена веществ, сердечно-сосудистой, центральной нервной и мочеполовой систем, возникают сексуальная дисфункция, кожная атрофия, потеря костной массы [1–4]. Во время постменопаузы гормональный дефицит влияет на контроль аппетита, веса и пищеварения [5].

Старение также связано со снижением секреции гормона эпифиза мелатонина (MT). Было установлено, что женщины в постменопаузе имеют более низкие концентрации MT в сыворотке крови, чем женщины в перименопаузе [6, 7]. В настоящее время предложено новое донозологическое состояние – синдром перименопаузального дефицита мелатонина, который является симптомокомплексом, обусловленным снижением уровня секреции MT и клинически характеризующимся доминированием жалоб на нарушение сна, болевыми ощущениями в теле, наличием де-

прессии, тревоги (страхов) и соматических симптомов [8, 9].

Гормон эпифиза MT осуществляет смену физиологических процессов в организме и инициирует восстановительные процессы в органах и тканях человека, обладая выраженным антиоксидантным эффектом [10–12]. Ограниченное воздействие света в дневное время, повышенная освещенность ночью, работа в ночное время могут приводить к нарушению циркадных ритмов, снижению выработки MT и неблагоприятным последствиям для здоровья [13–15].

Исследования показали, что назначение MT у женщин в возрасте от 40 до 60 лет улучшает качество сна и купирует нейро-вегетативные расстройства [16–18].

Возможные связи между дефицитом MT и метаболическим синдромом (МС) были выявлены в последние десятилетия. Исследования на животных моделях показали многообещающие результаты в отношении потенциальной роли MT в профилактике и лечении ожирения [14]. Однако результаты клинических исследований в отношении эффективности применения MT при ожирении и МС носят противоречивый характер и требуют дальнейшего изучения.

Менопаузальный переход представляет собой период повышенного риска формирования МС, объединяющего абдоминальное ожирение, гипергликемию, дислипидемию и повышенное артериальное давление (АД), которые связаны с резистентностью к инсулину [19, 20]. По данным систематического обзора, проведенного в 2018 г., совокупная распространенность МС среди женщин в постменопаузе составила 37,2 % и варьировала от 13,6 % до 46,0 % в зависимости от используемых диагностических критериев. При этом общая вероятность диагноза МС в 3,5 раза выше у женщин в постменопаузе, по сравнению с женщинами в менопаузальном переходе [21]. Результаты метаанализа показали, что хирургическая менопауза повышает риск МС в 1,5 раза по сравнению с женщинами с естественной менопаузой [22].

Учитывая определенные преимущества и хороший профиль безопасности, возникает вопрос о возможности применения гормона эпифиза МТ в качестве лекарственного средства в комплексном лечении женщин с менопаузальным МС.

Цель исследования – определить перспективы применения гормона эпифиза мелатонина в комплексном лечении менопаузального метаболического синдрома на основании анализа научных публикаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В обзор включены данные исследований о влиянии мелатонина (МТ) на компоненты метаболического синдрома у женщин в пери- и постменопаузе. Поиск источников проведен за период 2016–2023 гг. в международных базах данных Medline, Scopus, Web of Science и российской научной электронной библиотеке eLibrary по поисковым словам и словосочетаниям: melatonin, menopause, perimenopause, metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, dyslipidemia, arterial hypertension, мелатонин, менопауза, перименопауза, метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия. Всего было проанализировано 78 источников. В обзор включены 27 исследований, в которых единственным вмешательством было пероральное введение экзогенного МТ или комбинация МТ с другими препаратами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние МТ на ожирение

Иммуно-метаболические изменения, происходящие в период менопаузального перехода, приводят к перераспределению жировой ткани и абдоминальному ожирению, главному компоненту МС [23–26]. Метаанализ, проведенный в 2015 г., не обнаружил доказательств влияния МТ на массу тела [27]. Однако в более поздних исследованиях были получены новые данные. Результаты двойного слепого плацебо контролируемого исследования, проведенного в Дании среди женщин в постменопаузе с остеопенией, пока-

зали, что один год лечения МТ снижал жировую массу, увеличивал мышечную массу (по данным рентгеновской абсорбциометрии) и приводил к увеличению адипонектина [28]. В другом исследовании с использованием 3 мг МТ утром и 5 мг МТ перед сном в течение года значения индекса массы тела (ИМТ) в группе МТ были ниже по сравнению с группой женщин, получавших плацебо [17]. Еще одно плацебо-контролируемое исследование изучало влияние МТ на компоненты МС. Прием 6 мг МТ перед сном в течение 12 недель приводил к улучшению большинства метаболических показателей, в том числе снижению окружности талии, систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), концентрации лептина и повышению уровня ЛПВП, но изменений ИМТ не наблюдалось [29].

Установлено, что циркадные ритмы и обмен веществ тесно связаны, и что время приема пищи играет роль в синхронизации периферических циркадных ритмов у человека [30]. Известно, что люди, работающие в ночные смены, испытывают хроническое нарушение циркадных ритмов, которое может проявляться снижением выработки МТ, нарушением обмена веществ [31, 32]. Исследование, проведенное среди работающих в ночную смену женщин с избыточным весом, показало уменьшение смещения циркадных ритмов приблизительно на 20 % после введения экзогенного МТ. Прием МТ участниками исследования со значительным нарушением циркадных ритмов в ранних хронотипах уменьшал массу тела, ИМТ, окружность талии и бедер без каких-либо изменений в потреблении калорий или уровне физической активности [33].

Ожирение при МС ассоциировано с вялотекущим воспалением в белой жировой ткани, что в последствие может привести к инсулинорезистентности, нарушению толерантности к глюкозе и сахарному диабету [34]. Адипонектин является полипептидом, который модулирует ряд метаболических процессов, в том числе регуляцию уровня глюкозы и окисление жирных кислот в жировой ткани. Уменьшение его синтеза приводит к повышению уровня TNF- α и IL-6, снижению уровня противовоспалительных цитокинов, IL-10 и антагониста рецептора IL-1, что вызывает резистентность к инсулину [35]. Реализуется порочный круг, который в значительной степени приводит к дополнительному увеличению веса. Повышение уровня циркулирующего С-реактивного белка (СРБ) и других воспалительных биомаркеров также поддерживает возникновение воспаления при ожирении [34]. Метаанализ, включающий шесть рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), показал эффективность введения МТ для снижения СРБ и уровня IL-6 у пациентов с МС и связанными с ним расстройствами [36].

Влияние МТ на углеводный обмен

Опубликовано три мета-анализа, в которых изучалось влияние ежедневного приема МТ на показатели углеводного обмена. Систематический обзор и мета-анализ 11 рандомизированных плацебо контролируемых исследований показал, что лечение МТ не оказывало существенного влияния на уровень глюкозы в плазме натощак, но чувствительность к инсулину и ИМТ имели тенденцию к улучшению [37]. В другом обзоре, включавшем восемь РКИ, установлено, что введение МТ значительно снижало уровни инсулина и индекс резистентности к инсулину (НОМА-IR) и увеличивало индекс количественной оценки чувствительности к инсулину (QUICKI) [38]. Мета-анализ, изучавший влияние МТ на показатели углеводного обмена при диабете, выявил, что применение МТ снижает уровень глюкозы крови натощак, гликированный гемоглобин и резистентность к инсулину по сравнению с плацебо [39]. В двойном слепом РКИ, опубликованном в 2020 г., было показано, что МТ улучшал действие метформина на несколько компонентов МС, таких как липидный профиль и ИМТ, снижал резистентность к инсулину и гиперинсулинемию по сравнению с применением одного метформина [40]. Таким образом, выявлены доказательства влияния МТ на антропометрические показатели и маркеры гомеостаза глюкозы, но данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Влияние МТ на артериальное давление

Ряд исследований продемонстрировали положительное влияние МТ на антиоксидантную защиту, липидный профиль и снижение артериального давления у пациентов с МС [41–45]. Установлено, что снижение суточной амплитуды МТ и кортизола было связано с метаболическими нарушениями, повышением АД, регуляции концентрации глюкозы и липидов плазмы, грелина (синтезируется в основном эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта) и гормонов, секретируемых адипоцитами, таких как лептин и адипонектин [46]. Экспериментально также установлено противовоспалительное действие МТ, которое связано с ингибированием циклооксигеназы-2, увеличением продукции оксида азота и уменьшением сопротивления артериального кровотока, что защищает эндотелий сосудов от повреждения и вазоконстрикции [47–49].

МТ оказывает выраженное антиоксидантное действие при сердечно-сосудистых заболеваниях, но данные о его влиянии на АД противоречивы. Два мета-анализа продемонстрировали снижение САД и ДАД у пациентов с метаболическими нарушениями на фоне приема МТ [50, 51]. Другой мета-анализ, включавший семь РКИ, не выявил значительного влияния МТ по сравнению с плацебо на ночное АД. Однако МТ с контролируемым высвобождением значительно снижал ночное артериальное давление, тогда как МТ с

быстрым высвобождением не имел такого эффекта [52]. Результаты еще одного мета-анализа подтвердили общее положительное влияние МТ на регуляцию АД. При этом стратификация исследований, включенных в мета-анализ, по типу пациентов показала, что пациенты с психотическими расстройствами были более подвержены антигипертензивному действию МТ, чем пациенты с метаболическими нарушениями. Известно, что первые обычно принимают нейролептики, которые могут снижать уровень циркулирующего МТ [53].

МТ и липидный профиль

Изменение липидного гомеостаза, образования липидных метаболитов, секреции провоспалительных цитокинов и дисбаланса противовоспалительных и воспалительных факторов являются возможными механизмами, участвующими в возникновении ожирения и связанных с ним метаболических нарушениях [35]. Антиоксидантные вещества вместе с другими вмешательствами, такими как ограничение калорий, модификация образа жизни и медикаментозная терапия, могут быть полезны при лечении ожирения, дислипидемии и связанного с ними воспалительного ответа. В двух мета-анализах изучали влияние экзогенного МТ на липидный профиль. В одном из них выявлена связь между приемом МТ и снижением уровня триглицеридов, уровней общего холестерина, в то время как не было выявлено значительного влияния на *липопротеины низкой плотности* (ЛПНП) и *липопротеины высокой плотности* (ЛПВП). При анализе подгрупп было обнаружено значительное снижение уровня триглицеридов при дозах МТ 8 мг и более и при длительности его приема более 8 недель [54]. Другой мета-анализ показал снижение уровня ЛПНП и триглицеридов и отсутствие существенного влияния МТ на уровень ЛПВП и антропометрические показатели [55].

Таким образом, прием препаратов МТ оказывает значительное влияние на уровни триглицеридов и общего холестерина при более высоких дозах и длительном приеме. В противовес этим данным в РКИ, проведенном в Иране с участием 240 женщин в возрасте 40–60 лет, обнаружено повышение уровня триглицеридов в группе пациентов, получающих 3 мг МТ, и отсутствие существенной разницы в отношении уровня общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП [56].

Следует подчеркнуть, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить влияние МТ на гемодинамические показатели и липидный профиль женщин с менопаузальным МС.

Основные исследования, изучающие влияние экзогенного МТ на компоненты МС, представлены в табл. 1.

Обзор рандомизированных клинических исследований о влиянии экзогенного мелатонина на компоненты метаболического синдрома

Исследуемая популяция	Тип вмешательства	Период вмешательства	Результаты	Страна, год публикации, источник
Пациенты с МС, $n = 70$, ж / м: 24 / 46, средний возраст – $(42,5 \pm 9,8)$ лет в группе МТ и $(42,6 \pm 10,2)$ года в группе плацебо	МТ 6 мг или плацебо	12 недель	Уменьшение ОТ ($p = 0,036$), САД ($p = 0,020$), ДАД ($p = 0,014$). Снижение уровня лептина ($p = 0,041$). Повышение уровня ЛПВП ($p = 0,038$) в группе МТ по сравнению с плацебо. Не наблюдалось изменений ИМТ.	Иран, 2019 [29]
Пациенты с СД 2 типа, $n = 50$, ж / м: 34 / 16, средний возраст – 52 года (30–60)	МТ 3 мг или плацебо ежедневно за 1 час до сна	8 недель	Снижение средних уровней САД, ДАД, массы тела, ИМТ, ОТ ($p < 0,05$)	Иран, 2021 [57]
Пациенты с СД 2 типа, $n = 64$, ж / м: 49 / 15, средний возраст – (52 ± 8) лет (36–59)	МТ 6 мг или плацебо	12 недель	Снижение уровней НbA1c ($P = 0,0001$), глюкозы крови натощак ($p < 0,001$). Повышение уровня ЛПВП ($p < 0,05$). Не наблюдалось изменений уровней ТГ, холестерина и ЛПНП	Иран, 2017 [58]
Пациенты с НАЖБП $n = 45$, ж / м: 14 / 3, средний возраст – $(44,00 \pm 9,62)$ года в группе МТ и $(37,71 \pm 11,31)$ лет в группе плацебо	МТ 6 мг или плацебо ежедневно за 1 час до сна	12 недель	Значительное снижение массы тела ($p = 0,043$), ОТ ($p = 0,027$), САД ($p = 0,039$) и ДАД ($p = 0,015$), уровня лептина в сыворотке крови ($p = 0,032$)	Иран, 2020 [59]
Женщины в постмено-паузе с остеопенией, $n = 81$, возраст – от 56 до 73 лет	МТ 1 или 3 мг на ночь, или плацебо	12 месяцев	Снижение жировой массы на 6,9 % ($p = 0,02$). Увеличение мышечной массы на 5,2 % ($p = 0,08$). Увеличение адипонектина на 21 % ($p = 0,08$). Существенных изменений ИМТ, лептина, инсулина не наблюдалось.	Дания, 2016 [28]
Женщины, $n = 240$, средний возраст – $(53,22 \pm 4,21)$ года (40–60)	МТ 3 мг или плацебо	3 месяца	Не было обнаружено существенной разницы между двумя группами уровней общего холестерина (ДИ = 95 %, $p = 0,097$), ЛПНП (ДИ = 95 %, $p = 0,152$) и ЛПВП (ДИ = 95 %, $p = 0,054$). При приеме МТ обнаружено повышение уровня ТГ (ДИ = 95 %, $p = 0,034$)	Иран, 2018 [56]

Исследуемая популяция	Тип вмешательства	Период вмешательства	Результаты	Страна, год публикации, источник
Женщины в постменопаузе, $n = 60$, возраст – от 51 до 64 лет	МТ 3 мг утром и 5 мг перед сном, или плацебо	12 месяцев	В группе МТ снижение индекса Куппермана с $(29,1 \pm 2,9)$ до $(19,7 \pm 3,1)$ баллов ($p < 0,001$) и ИМТ с $(30,9 \pm 2,9)$ до $(28,1 \pm 2,3)$ кг/м ² ($p < 0,05$)	Польша, 2018 [17]

Примечание: МС – метаболический синдром, МТ – мелатонин, ОТ – окружность талии, ИМТ – индекс массы тела, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, HbA1c – гликированный гемоглобин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ публикаций показал ряд преимуществ влияния препаратов экзогенного мелатонина и его дозозависимый эффект на отдельные компоненты метаболического синдрома у женщин в пери- и постменопаузе. Факторы окружающей среды и явления социального десинхрониза оказывают заметное влияние на углеводный и ли-

пидный метаболизм организма женщины. Сочетание хронобиологического эффекта мелатонина с его цитопротективными свойствами и доказанной безопасностью может стать перспективной стратегией в комплексном лечении менопаузального метаболического синдрома, особенно при сочетании с синдромом перименопаузального дефицита мелатонина.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования

Внешнее финансирование при проведении исследования отсутствовало.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не требуется.

Ethics approval is not required.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Monteleone P, Mascagni G, Giannini A et al. Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(4):19–215. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.180>.
- Юренева С.В., Ермакова Е.И. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. *Акушерство и гинекология*. 2018;7:32–38. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.7.32-38>.
Yureneva SV, Ermakova EI. Menopause and menopausal status in a woman. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;7:32–38. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.7.32-38>.
- Saul SR, Kase N. Aging, the menopausal transition, and hormone replenishment therapy: retrieval of confidence and compliance. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1440(1):5–22. <https://doi.org/10.1111/nyas.13952>.
- Wang Y, Mishra A, Brinton RD. Transitions in metabolic and immune systems from pre-menopause to post-menopause: implications for age-associated neurodegenerative diseases. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-68. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21599.1>.
- Lurati AR. Effects of menopause on appetite and the gastrointestinal system. *Nurs Womens Health*. 2018;22(6):499–505. <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2018.09.004>.
- Greendale GA, Witt-Enderby P, Karlamangla AS et al. Melatonin patterns and levels during the human menstrual cycle and after menopause. *J Endocr Soc*. 2020;4(11):bvaa115. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa115>.
- Toffol E, Kalleinen N, Haukka J et al. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life. *Menopause*. 2014;21(5):493–500. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a6c8f3>.
- Usoltseva EN, Soloviev AG, Mamontova AG. Perimenopausal melatonin deficiency syndrome in a system of personalized management for the quality of life of women with climacteric syndrome. *Adv Gerontol*. 2020;10:50–56. <https://doi.org/10.1134/S2079057020010154>.
- Mamontova A, Usoltseva E, Soloviev A. Syndrome of perimenopausal melatonin deficiency is a new marker of women reproductive system aging. *BIO Web Conf*. 2020;22:01021. <https://doi.org/10.1051/bioconf/20202201021>.

10. Kravitz HM, Kazlauskaitė R, Joffe H. Sleep, health, and metabolism in midlife women and menopause: food for thought. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(4):679–694. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.008>.
11. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE et al. Melatonin's impact on antioxidative and anti-inflammatory reprogramming in homeostasis and disease. *Biomolecules.* 2020;10(9):1211. <https://doi.org/10.3390/biom10091211>.
12. Borjigin J, Zhang LS, Calinescu AA. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;349(1):13–19. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.07.009>.
13. Potter GD, Skene DJ, Arendt J et al. Circadian rhythm and sleep disruption: causes, metabolic consequences, and countermeasures. *Endocr Rev.* 2016;37(6):584–608. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1083>.
14. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Ma S. Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Ann Med.* 2012;44(6):564–577. <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.586365>.
15. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res.* 2014;56(4):371–381. <https://doi.org/10.1111/jpi.12137>.
16. Amstrup AK, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The effect of melatonin treatment on postural stability, muscle strength, and quality of life and sleep in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Nutr J.* 2015;14:102. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0093-1>.
17. Chojnacki C, Kaczka A, Gasiorowska A et al. The effect of long-term melatonin supplementation on psychosomatic disorders in postmenopausal women. *J Physiol Pharmacol.* 2018;69(2). <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.2.15>.
18. Parandavar N, Abdali K, Keshtgar S et al. The effect of melatonin on climacteric symptoms in menopausal women; a double-blind, randomized controlled, clinical trial. *Iran J Public Health.* 2014;43(10):1405–1416.
19. Janssen I, Powell LH, Crawford S et al. Menopause and the metabolic syndrome: the study of women's health across the nation. *Arch Intern Med.* 2008;168(14):1568–1575. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.14.1568>.
20. Jeong HG, Park H. Metabolic disorders in menopause. *Metabolites.* 2022;12(10):954. <https://doi.org/10.3390/metabo12100954>.
21. Hallajzadeh J, Khoramdad M, Izadi N et al. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. *Menopause.* 2018;25(10):1155–1164. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001136>.
22. Pu D, Tan R, Yu Q, Wu J. Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a meta-analysis. *Climacteric.* 2017;20(6):583–591. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1386649>.
23. Treister-Goltzman Y, Peleg R. Melatonin and the health of menopausal women: A systematic review. *J Pineal Res.* 2021;71(2):e12743. <https://doi.org/10.1111/jpi.12743>.
24. Kravitz HM, Kazlauskaitė R, Joffe H. Sleep, health, and metabolism in midlife women and menopause: food for thought. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(4):679–694. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.008>.
25. Farahmand M, Bahri Khomamid M, Rahmati M et al. Aging and changes in adiposity indices: the impact of menopause. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(1):69–77. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01616-2>.
26. Ambikairajah A, Walsh E, Tabatabaei-Jafari H, Cherbuin N. Fat mass changes during menopause: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5):393–409.e50. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.04.023>.
27. Mostafavi SA, Akhondzadeh S, Mohammadi MR et al. Role of melatonin in body weight: a systematic review and meta-analysis. *Curr Pharm Des.* 2017;23(23):3445–3452. <https://doi.org/10.2174/1381612822666161129145618>.
28. Amstrup AK, Sikjaer T, Pedersen SB et al. Reduced fat mass and increased lean mass in response to 1 year of melatonin treatment in postmenopausal women: A randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(3):342–347. <https://doi.org/10.1111/cen.12942>.
29. Bahrami M, Cheraghpour M, Jafarirad S et al. The role of melatonin supplement in metabolic syndrome: A randomized double blind clinical trial. *Nutrition & Food Science.* 2019;49(5):965–977. <https://doi.org/10.1108/NFS-01-2019-0018>.
30. Wehrens SMT, Christou S, Isherwood C et al. Meal timing regulates the human circadian system. *Curr Biol.* 2017;27(12):1768–1775.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.04.059>.
31. Hunter CM, Figueiro MG. Measuring light at night and melatonin levels in shift workers: a review of the literature. *Biol Res Nurs.* 2017;19(4):365–374. <https://doi.org/10.1177/1099800417714069>.
32. Sooriyaarachchi P, Jayawardena R, Pavey T, King NA. Shift work and the risk for metabolic syndrome among healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2022;23(10):e13489. <https://doi.org/10.1111/obr.13489>.
33. Marqueze EC, Nogueira LFR, Vetter C et al. Exogenous melatonin decreases circadian misalignment and body weight among early types. *J Pineal Res.* 2021;71(2):e12750. <https://doi.org/10.1111/jpi.12750>.
34. Cardinali DP, Hardeland R. Inflammaging, metabolic syndrome and melatonin: a call for treatment studies. *Neuroendocrinology.* 2017;104(4):382–397. <https://doi.org/10.1159/000446543>.
35. Welty FK, Alfaddagh A, Elajami TK. Targeting inflammation in metabolic syndrome. *Transl Res.* 2016;167(1):257–280. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.06.017>.

36. Akbari M, Ostadmohammadi V, Tabrizi R et al. The effects of melatonin supplementation on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome or related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammopharmacology*. 2018;26(4):899–907. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0508-7>.
37. Lauritzen ES, Kampmann U, Smedegaard SB, Støy J. Effects of daily administration of melatonin before bedtime on fasting insulin, glucose and insulin sensitivity in healthy adults and patients with metabolic diseases. A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(5):691–701. <https://doi.org/10.1111/cen.14576>.
38. Li Y, Xu Z. Effects of melatonin supplementation on insulin levels and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Horm Metab Res*. 2021;53(9):616–624. <https://doi.org/10.1055/a-1544-8181>.
39. Delpino FM, Figueiredo LM, Nunes BP. Effects of melatonin supplementation on diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr*. 2021;40(7):4595–4605. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.06.007>.
40. Abood SJ, Abdulsahib WK, Hussain SA, Ismail SH. Melatonin potentiates the therapeutic effects of metformin in women with metabolic syndrome. *Scientia Pharmaceutica*. 2020;88(2):28. <https://doi.org/10.3390/scipharm88020028>.
41. Ghorbaninejad P, Sheikhhossein F, Djafari F et al. Effects of melatonin supplementation on oxidative stress: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2020;41(4). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2020-0030>.
42. Morvaridzadeh M, Sadeghi E, Agah S et al. Effect of melatonin supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2020;161:105210. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105210>.
43. Koziróg M, Poliwczak AR, Duchnowicz P et al. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J Pineal Res*. 2011;50(3):261–266. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2010.0083>.
44. Семенова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Роль мелатонина как компонента антиоксидантной защиты при инсомнии в перименопаузе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(7):7–13. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190717>.
Semenova NV, Madaeva IM, Kolesnikova LI. The role of melatonin as a component of the antioxidant defense system in perimenopausal women with insomnia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(7):7–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190717>.
45. Imenshahidi M, Karimi G, Hosseinzadeh H. Effects of melatonin on cardiovascular risk factors and metabolic syndrome: a comprehensive review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2020;393(4):521–536. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01822-4>.
46. Corbalán-Tutau D, Madrid JA, Nicolás F, Garaulet M. Daily profile in two circadian markers “melatonin and cortisol” and associations with metabolic syndrome components. *Physiol Behav*. 2014;123:231–235. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.06.005>.
47. Deng WG, Tang ST, Tseng HP, Wu KK. Melatonin suppresses macrophage cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression by inhibiting p52 acetylation and binding. *Blood*. 2006;108(2):518–524. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3691>.
48. Fan W, He Y, Guan X et al. Involvement of the nitric oxide in melatonin-mediated protection against injury. *Life Sci*. 2018;200:142–147. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.03.035>.
49. Klimentova J, Cebova M, Barta A et al. Effect of melatonin on blood pressure and nitric oxide generation in rats with metabolic syndrome. *Physiol Res*. 2016;65(Suppl 3):S373–S380. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933436>.
50. Akbari M, Ostadmohammadi V, Mirhosseini N et al. The effects of melatonin supplementation on blood pressure in patients with metabolic disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens*. 2019;33(3):202–209. <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0166-2>.
51. Hadi A, Ghaedi E, Moradi S et al. Effects of melatonin supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Horm Metab Res*. 2019;51(3):157–164. <https://doi.org/10.1055/a-0841-6638>.
52. Grossman E, Laudon M, Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:577–584. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S24603>.
53. Miola A, Fornaro M, Sambataro F, Solmi M. Melatonin and melatonin-agonists for metabolic syndrome components in patients treated with antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol*. 2022;37(2):e2821. <https://doi.org/10.1002/hup.2821>.
54. Mohammadi-Sartang M, Ghorbani M, Mazloom Z. Effects of melatonin supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt A):1943–1954. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.11.003>.
55. Loloei S, Sepidarkish M, Heydarian A et al. The effect of melatonin supplementation on lipid profile and

- anthropometric indices: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(3):1901–1910. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.04.043>.
56. Parandavar N, Hojat M, Abdali K et al. The effect of melatonin on the lipid levels in menopausal women: A double-blind, controlled, clinical trial. *J Educ Health Promot.* 2018;7:144. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_187_17.
57. Bazyar H, Zare Javid A, Bavi Behbahani H et al. Consumption of melatonin supplement improves cardiovascular disease risk factors and anthropometric indices in type 2 diabetes mellitus patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trials.* 2021;22(1):231. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05174-z>.
58. Rezvanfar M, Heshmati G, Chehrei A et al. Effect of bedtime melatonin consumption on diabetes control and lipid profile. *Int J Diabetes Dev Countries.* 2017;37:74–77. <https://doi.org/10.1007/s13410-016-0497-2>.
59. Bahrami M, Cheraghpour M, Jafarirad S et al. The effect of melatonin on treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized double blind clinical trial. *Complement Ther Med.* 2020;52:102452. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102452>.

Сведения об авторах

М. В. Данилова

аспирант кафедры
акушерства и гинекологии,
danilova-mv@bk.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-4994-6265>

Е. Н. Усольцева

доктор медицинских наук, доцент кафедры
акушерства и гинекологии,
elena-usoltseva@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-9644-0216>

Статья поступила в редакцию 22.06.2023;
одобрена после рецензирования 04.07.2023;
принята к публикации 08.09.2023.

Information about the authors

M. V. Danilova

Postgraduate Student of the Department of Obstetrics
and Gynecology,
danilova-mv@bk.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-4994-6265>

E. N. Usoltseva

Doctor of Science (Medicine), Associate Professor of
the Department of Obstetrics and Gynecology,
elena-usoltseva@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-9644-0216>

The article was submitted 22.06.2023;
approved after reviewing 04.07.2023;
accepted for publication 08.09.2023.