

Вплив мелатоніну на розвиток ожиріння і остеопорозу

І.Г. Літовка¹, Т.Г. Щербатюк²

¹Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: litir@biph.kiev.ua

²Київський національний університет технологій та дизайну; e-mail: shcherbatiuk.th@knuutd.edu.ua

В огляді сучасної літератури представлено дані щодо поширення ожиріння та остеопорозу в Україні та світі. Ці захворювання пов'язані з важкими та постійними симптомами, повільним одужанням і значним негативним впливом на якість життя пацієнтів. Мелатонін — це гормон із величезними біологічними функціями. Як широкодоступна та універсальна молекула in vivo, він має потужні антиоксидантні та протизапальні властивості при різноманітних захворюваннях кісток, впливає на відновлення пошкоджених тканин, сприяє зменшенню кількості вісцеральної жирової тканини і покращує харчову поведінку. Проте інформаційний аналіз проблеми показав, що є ще багато невирішених питань щодо оптимального дозування та часу введення мелатоніну, а також вивчення можливих будь-яких побічних ефектів під час його тривалого прийому. Водночас дослідження впливу мелатоніну на стан кісткової системи при ожирінні може сприяти більш глибокому розумінню патогенезу як остеопенічного, так і метаболічного синдрому для розробки нових методів лікування та профілактики.

Ключові слова: мелатонін; ожиріння; кісткова тканина.

ВСТУП

Ожиріння та його медичні ускладнення являють собою значну проблему у всьому світі [1, 2]. В останні десятиліття інтенсивно вивчаються фактори, що лежать в основі його прогресування, а саме: зменшення навантаження на опорно-руховий апарат, низька фізична активність, вік, незбалансоване харчування, дисрегуляція жирової тканини, хронічне запалення, окисний стрес та циркадні порушення ендокринної функції жирової тканини. Ці самі фактори сприяють розвитку низки захворювань кісткової системи. Зі старінням населення значно зростає як кількість хворих на остеопороз, так і їхня смертність [3, 4]. Протягом одного року смертність після переломів стегна має високий рівень і становить від 20 до 40%, а для хребта – 5,4% [5]. Серед інших важливих факторів, які сприяють крихкості кісток та спостерігаються при остеопорозі,

і також впливають на людей похилого віку, є метаболічні порушення при ожирінні [6]. Окрім того деякі з розладів, пов'язаних зі старістю, можуть бути одночасно, оскільки виникають переважно на цьому етапі життя. Інші – через загальні патофізіологічні механізми, або навіть тому, що вони взаємодетерміновані. Одним із станів, пов'язаних зі старінням, є зайва маса і, як наслідок, проблеми з опорно-руховим апаратом [7].

Доведено, що між ожирінням та остеопорозом існує складний взаємозв'язок, який виходить за межі односпрямованої залежності між масою тіла та кістки. Індуковані ожирінням метаболічні порушення призводять до негативних змін у процесі ремоделювання кісткової тканини, що лежать в основі таких патологічних станів, як остеодистрофія, остеопороз тощо. При цьому гальмується утворення кісткової тканини, а руйнування, навпаки, посилюється. Знижена щільність кісток та пошкоджена кісткова архітектура, спричинені

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 2024

© Видавець ВД “Академперіодика” НАН України, 2024

остеопорозом, призводять до збільшення ризику переломів та смертності [8].

Вважають, що мелатонін дієвий у лікувально-профілактичних заходах щодо ожиріння і остеопорозу та їх ускладнень завдяки його біологічному впливу на метаболізм інсуліну та жирової тканини, ліполіз і ємність мітохондрій, а також його антиоксидантні та протизапальні властивості [9, 10]. Мелатонін індукує остеобластичне диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), що є однією з найважливіших стратегій у кістковій регенерації. Він також бере участь у захисті остеобластів від апоптозу, спричиненого окисним стресом, і може стимулювати мінералізацію преостеобластичних клітин [11]. Тобто мелатонін ефективно та одночасно змінює патогенез ожиріння і остеопорозу, а також покращує якість життя [12, 13]. Тому перспективним та обґрунтованим, на наш погляд, є інтегрально розглядати проблему, оскільки загальні патогенетичні ланки розвитку ожиріння та остеопорозу є потенційними мішенями для дії мелатоніну.

Ожиріння та остеопороз в Україні

За результати дослідження STEPS 59,1% населення України мають надмірну масу, що є однією з найвищих серед країн Східної Європи та Центральної Азії. Середня маса жінок і чоловіків – 73,6 та 82,1 кг відповідно. Для чоловіків збільшення маси між віковими групами 18–29 років та 60–69 років сягало 3,3 кг (з 79,6 до 82,9 кг); для жінок воно було в 4 рази більшим – 13,2 кг (від 65,4 до 78,6 кг). Середній індекс маси тіла (ІМТ) дорослої людини становив 26,8 кг/м², зростаючи з віком від 24,2 кг/м² у віковій групі 18–29 років до 29,0 кг/м² у віковій групі 60–69 років.

У найстаршій віковій групі ІМТ був значно вищим у жінок (30,0 кг/м²), ніж у чоловіків (27,5 кг/м²), а також серед сільських жінок (28,3 кг/м²), ніж серед міських (26,5 кг/м²). Лише 39,6% населення України мали нормальну масу (ІМТ 18,5–24,9 кг/м²), тоді як майже 59,1% – надмірну (ІМТ \geq 25 кг/м²), у

тому числі 24,8% населення були з ожирінням (ІМТ \geq 30 кг/м²). Як зайва маса, так і ожиріння різко збільшувалися з віком: надмірна маса – від 36,5% у групі 18–29 років, до 73% у групі 60–69 років; ожиріння – від 10% у групі 18–29 років, до 38,8% у групі 60–69 років. Ожиріння було більш поширеним серед жінок (29,8%), ніж серед чоловіків (20,1%), особливо у найстаршій віковій групі (жінки – 46,4%; чоловіки – 28,2%). Поширеність ожиріння та надмірної маси була вищою серед жінок, які проживають у сільських районах, ніж у міських (надмірна маса у жінок в сільській місцевості – 66,9%, у міській – 55,4%; ожиріння в сільській місцевості – 35,9%, у міській – 25,4%) [14, 15].

За останні роки, за даними Державної служби статистики, середня маса українців збільшилася на 2 кг, в основному у людей старших за 50 років: у 2008 р. цей показник серед повнолітніх українців був на рівні 73 кг, у 2021 – 75 кг. Дисбаланс між споживанням енергії та її витратами, а також такі фактори, як вікові гормональні зміни, генетичні, екологічні та соціальні фактори сприяють епідемії ожиріння в Україні [16].

За результатами дослідження, проведеного Українським науково-медичним центром проблем остеопорозу з використанням двофотонної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА), остеопороз виявлено у 8,4% загальної кількості жіночого населення, серед яких 20% жінок у віці 50 років і старше. Зважаючи на те, що в Україні на 01.01.2022 р. було зареєстровано майже 22 млн жінок (53,6% від усього населення країни), кількість хворих з остеопорозом може становити понад 1,8 млн [17]. Особи віком 50 років і старше становили 38,2 % у загальній структурі населення [16], щорічна кількість хворих лише з переломом цієї локалізації може сягати більше ніж 35 тис осіб [17].

Патофізіологічні аспекти ожиріння

Нині існує гіпотеза щодо ожиріння як гормонально-метаболічного захворювання, котре виникає внаслідок зниження сек-

реції в організмі низки речовин. До них належать жиропалювальні гормони, гормони щитоподібної залози, статеві тощо, вітаміни та мікроелементи, що регулюють енергетичний баланс організму за допомогою сигнальних впливів через центральну нервову систему на апетит та метаболічну активність клітин, у тому числі і кісткової тканини [18, 19]. Наразі твердження про відсутність зв'язку між ожирінням і остеопорозом не є актуальним [8].

Багаторівневе сполучення між кістковим мінералом, жировою тканиною та енергетичним обміном включає в себе використання кальцію і фосфору для секреції інсуліну та синтезу високоенергетичних сполук. Баланс вмісту кальцію також важливий для забезпечення оптимального метаболізму та структурної цілісності кісток [20]. Збільшення при ожирінні секреції таких гормонів підшлункової залози, як інсулін, амелін та прептин може впливати на біофізичні та біохімічні показники кісткової тканини [21]. Зменшення мінеральної щільності кістки і змінення мікроструктури губчастої кістки при цьому захворюванні пов'язують з порушенням модуляції метаболізму ліпідів і зміною середовища кісткового мозку разом з активним запальним процесом. Гіперглікемія і виражений осмотичний діурез при цьому призводять до порушення реабсорбції кальцію і фосфору в ниркових каналцях. Внаслідок чого в організмі виникає дефіцит поживних речовин, важливих для здоров'я кісток, насамперед, кальцію [22] та вітаміну D [23], можливе руйнування кісткової тканини [24]. Також значна кількість жиру заважає всмоктуванню кальцію в кишечнику і, відповідно, зменшує його доступність для формування кісток [25]. Акумуляція в жировій тканині ліпідів і холекальциферолу впливає на цей показник і витрати енергії, а гормони, що модулюють енергетичний і мінеральний гомеостаз – на функцію адипоцитів. Рецептори на мембранах остеобластів реагують на інсулін, який стимулює форму-

вання кісткової тканини через субстрат 1 і 2 рецептора інсуліну (IRS-1 і IRS-2 відповідно) [26]. Окрім того, остеобласти і адипоцити утворюються із загальної мезенхімальної стовбурової клітини-попередника. Взаємна незгодженість їхніх дій у мікрооточенні кісткового мозку відіграє вирішальну роль у ремодельованні кісткової тканини [27, 28]. Також існує залежність від циркадних ритмів як у кістковій тканині, так і жировій. Припускають, що такі ендogenousні гормональні чинники як паратиреоїдний гормон, соматотропін, мелатонін тощо безпосередньо впливають на взаємодію жирової і кісткової тканини. Так, паратиреоїдний гормон пов'язаний з жировою масою. Водночас він впливає на метаболізм кальцію та секрецію прозапальних цитокінів [29]. Значення циркулюючого вмісту 25-гідроксивітаміну D (25OHD) у людей з ожирінням нижче порівняно з худими, що має потенційно негативні наслідки для здоров'я їх кісток [30, 31].

Останніми роками інтенсивно вивчається роль мелатоніну в розвитку й лікуванні ожиріння [32, 33]. У зв'язку з вищенаведеним особливий інтерес становить вплив мелатоніну на ожиріння, кістковий метаболізм та розвиток остеопенічного синдрому.

Вплив мелатоніну на ожиріння

Мелатонін бере участь у регулюванні сезонного ожиріння у різних видів, включаючи деяких гризунів. Ще в 1984 р. Vartness і співавт. [34] виявили збільшення маси у хом'яків після пінеалектомії за короткий фотоперіод, що свідчить про наявність зв'язку між нею та шишкоподібною залозою, вмістом мелатоніну. Згодом зросла кількість доказів того, що екзогенні добавки останнього знижують масу тіла тварин [25–28]. Під впливом мелатоніну зменшується кількість вісцеральної жирової тканини і покращується харчова поведінка [39], що пояснює зменшення маси тіла гризунів [40].

Тобто циркадні порушення ендокринної функції жирової тканини корелюють із

ожирінням. Мелатонін пригнічував збільшення маси та пов'язані з ним фенотипи, такі як відкладення вісцерального жиру на багатьох моделях тварин, особливо на тих, які перебували на дієті з високим вмістом жиру/цукру. Порушення циркадного ритму в середовищі індукує або прискорює розвиток ожиріння однак мелатонін гальмує цей процес [41].

Накопичення доказів встановило зв'язок між мелатоніном і ожирінням. Проте не всі доклінічні та клінічні дані вказують на вплив мелатоніну щодо накопичення маси тіла, що змушує з обережністю робити висновок про його клінічний ефект у боротьбі з ожирінням [42]. Результати спостережень *in vivo* та *in vitro* показали, що мелатонін є потенційним додатковим посередником для зниження маси тіла. Отримані результати метааналізів виявили позитивний вплив на втрату маси в 11 з 23 досліджень, що також свідчить про необхідність подальших експериментів перед тим, як рекомендувати його препарати для зниження маси тіла [43].

Насамперед варто з'ясувати клінічну ефективність мелатоніну при ожирінні, а також фізіологічні відмінності між людьми з денним способом життя та гризунами з нічним способом, підкреслюють необхідність коректного зіставлення отриманих даних. Крім того, лімітована кількість учасників, невідповідність у протоколах застосування та численні незрозумілі параметри навколишнього середовища обмежують інтервенційні дослідження та, у більшості випадків, навіть призводять до дефектних профілів секреції мелатоніну [44].

Вплив мелатоніну на кістковий метаболізм

Метаболізм кісткової тканини тісно корелює із циркадним ритмом, включаючи її розвиток, відновлення та реконструкцію [45–47]. Мелатонін відіграє позитивну роль у лікуванні захворювань кістяку, надаючи численні ефекти [48]. Він має перевагу перед іншими препаратами, оскільки недорогий, зі значним

запасом безпеки та майже відсутністю побічних ефектів, що свідчить про його високий потенціал як основного або додаткового засобу лікування широкого спектра захворювань кісток [49, 50]. На моделях остеопорозу на гризунах було однозначно показано, що мелатонін має антиостеопоротичну дію. Кілька клінічних випробувань вказують на ефект збереження кісткової маси завдяки мелатоніну при старінні/постменопаузальному остеопорозі [51, 52].

Мелатонін (N-ацетил-5-метокси-триптамін) продемонстрував низку ефектів, які регулювали кістковий метаболізм, прискорюючи остеобластогенез, інгібуючи остеокластогенез та індукцію апоптозу в зрілих остеокластах [53]. Припускають, що він пригнічує диференціювання остеокластів, знижуючи регуляцію NF-κB і згодом зменшуючи індукцію ядерного фактора активованої T-клітинної цитоплазми 1 (NFATc1), фактора транскрипції, необхідного для остеокластогенезу [49, 54, 55]. Крім того, виявляється, що антиостеокластогенний ефект мелатоніну відбувається незалежно від його рецепторів MT1 і MT2 [54]. Інші дані *in vitro* свідчать про те, що він пригнічує індукований RANKL остеокластогенез через збільшення експресії Rev-erba (ключового репресора циркадного годинника) і зниження експресії мікроРНК (miR)-882 у клітинах Raw264.7 [56]. Вплив мелатоніну на остеобласти та остеокласти гальмує втрату кісткової маси. Вона відбувається внаслідок зменшення окисного стресу в остеокластах, їхньої диференціації та активації, а також за допомогою зростання індукованої остеобластами експресії остеопротегерину, запобігання диференціюванню попередників остеокластів у остеокласти та інгібування процесу резорбції кісткової тканини [57, 58]. Цей захисний механізм мелатоніну проти резорбції кісткової тканини вказує на його важливий терапевтичний потенціал при таких хворобах, як остеопороз, що призводять до виснаження кісткової тканини [57] і остеоліз [49, 59, 60].

Таким чином, мелатонін може запобігти деградації кісткової тканини і сприяти її формуванню за допомогою механізмів, що включають як опосередковані, так і незалежні від рецептора мелатоніну дії. Виділяють три основних механізми впливу мелатоніну на метаболізм кісток:

сприяння диференціації та активності остеобластів,

інгібування диференціації остеокластів, очищення вільних радикалів для протистояння остеопорозу [61].

Хоча є чимало доказів того, що мелатонін позитивно впливає на стан кісток, у деяких дослідженнях дійшли інших висновків. Frisher та співавт. [62] повідомили про причетність мелатоніну до значного підвищення ризику переломів. Проте вони не вивчали, чи існував зв'язок доза-реакція між досліджуваними препаратами та ризиком переломів. У разі мелатоніну він спостерігався лише для тих, хто отримував препарат 3 або більше разів.

Таким чином, для досягнення позитивних ефектів впливу мелатоніну на ожиріння і захворювання кісток потрібно також враховувати концентрацію та час його введення. Наскільки це можливо слід дотримуватися його природного циклу секреції, щоб уникнути порушення нормального секреторного циркадного ритму та не мати можливих несприятливих наслідків.

Диференціальні ефекти мелатоніну залежно від концентрації та часу введення

Клінічні дослідження показали, що короткострокове (дні) та середньострокове (від тижнів до місяців) використання мелатоніну є безпечним із повідомленнями лише про незначні тимчасові побічні реакції [63]. Також концентрація та час введення можуть впливати на ефекти лікування [62]. Як виявилось, має значення також і сезон року. В осінній період введення екзогенного мелатоніну (5 мг/кг) щурам лінії Вістар підвищувало гіалуронідазну активність та активність лужної фосфатази з одночасним зниженням концент-

рації піридиноліну та глікозаміногліканів. Це свідчить про посилення резорбції та формування нових елементів кісткової тканини. У весняний період за тих самих умов активність лужної фосфатази, концентрація піридиноліну знижувалися, а активність кислої фосфатази і тартратрезистентної кислої фосфатази підвищувалися, що вказує на розбалансування процесів ремоделювання кісткової тканини. Окрім того, навесні концентрація амінокислот, що безпосередньо беруть участь в синтезі колагену в кістковій тканині тварин лінії Вістар та SHR після впливу екзогенного мелатоніну зростали, що може свідчити про пригнічення синтезу колагену органічного матриксу кісткової тканини [64, 65].

Звичайною стратегією експериментів на тваринах є ін'єкції в дозах 10–50 мг/кг. У невеликій кількості досліджень використовували вищі дози, наприклад, 100 мг/кг [66, 67]. Внутрішньосуглобова ін'єкція – це метод, який зазвичай застосовували в дослідженнях остеоартрозу, де дози нижчі (0,1–0,2 мкг) [68, 69]. Крім того, звичайна доза, яка використовується для підшкірної ін'єкції, становить 10 мг/кг [70, 71]. Залучали також інші методи, такі як пероральне введення через зонд [72], додавання мелатоніну до питної води [73] та імплантація порошку мелатоніну [74]. Окрім одноразового введення [74], найкоротша тривалість лікування мелатоніном становила 3 дні [75], а найдовша – до 12 тиж [76]. Здебільшого мелатонін використовували протягом 2-4 тиж. Для клінічних досліджень найпоширенішим шляхом є пероральне введення з дозами, що коливаються від 1 до 10 мг/день [47].

Нині немає єдиної думки щодо оптимального шляху, дозування та часу введення мелатоніну. Тому необхідні подальші дослідження в цьому напрямку, а також вивчення можливих будь-яких побічних ефектів під час його тривалого прийому. Потрібно з'ясувати, чи можна використовувати мелатонін як щоденний ад'ювант у жінок похилого віку з ожирінням і остеопорозом або у період

періно- та постменопаузи [77]. Також через відсутність відповідних досліджень немає даних щодо безпеки його застосування вагітним і жінкам, які годують.

Таким чином, ожиріння та захворювання кістяку мають високу поширеність і корелюють з важкими та постійними симптомами, повільним одужанням і сильним впливом на якість життя пацієнтів. Мелатонін — це гормон із величезними біологічними функціями. Як широкодоступна та універсальна молекула *in vivo* він має потужні антиоксидантні та протизапальні властивості при різноманітних захворюваннях кісток, вплив на відновлення пошкоджених тканин. Мелатонін може зміщувати мезенхімальні стовбурові клітини з адипоцитарної диференціації до остеобластної, що є важливим кроком у регенерації кісткової тканини [78, 79]. Він відіграє важливу роль у ремодельованні кісткової тканини, бо бере участь у стимулюванні остеогенезу та інгібуванні остеокластогенезу [50, 74]. Сприяння васкуляризації також позитивно впливає на відновлення кісток [80], підвищує захист та диференціацію хряща [81, 82], що важливо для регенерації та розвитку кісток.

Отже, проведений літературний пошук і інформаційний аналіз показали, що існує ще багато невирішених питань щодо взаємозв'язку мелатоніну, ожиріння та остеопорозу. Інтегральне висвітлення цієї проблеми може сприяти більш глибокому вивченню та розумінню загальних патогенетичних змін, що призводять до ожиріння та остеопорозу. Окрім того, значний інтерес становитимуть більш широкі дослідження зв'язку доза-реакція між мелатоніном, ожирінням та остеопорозом, що дало змогу розробити нові терапевтичні підходи, які б ефективно та одночасно сприяли зниженню маси тіла та формуванню кісткової тканини без посилення резорбції або її пригнічення.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or

financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

I.G. Litovka¹, T.G. Shcherbatiuk²

INFLUENCE OF MELATONIN ON THE DEVELOPMENT OF OBESITY AND OSTEOPOROSIS

¹Bohomolets Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv; e-mail: litir@biph.kiev.ua

²Kyiv National University of Technology and Design; e-mail: shcherbatiuk.th@knutd.edu.ua

The review of modern literature presents data on the prevalence of obesity and osteoporosis in Ukraine and the world. These diseases are associated with severe and persistent symptoms, slow recovery, and a significant negative impact on patients' quality of life. Melatonin is a hormone with enormous biological functions. As a widely available and versatile molecule *in vivo*, it has powerful antioxidant and anti-inflammatory properties in various bone diseases, has an effect on the restoration of damaged tissues, helps to reduce the amount of visceral adipose tissue and improves eating behavior. However, the informational analysis of the problem showed that there are still many unsolved questions regarding the optimal dosage and timing of melatonin administration, as well as the study of any possible side effects during its long-term administration. At the same time, the study of the effect of melatonin on the state of the bone system in obesity can contribute to a deeper understanding of the pathogenesis of both osteopenic and metabolic syndromes for the development of new methods of treatment and prevention.

Key words: melatonin; obesity; bone tissue.

REFERENCES

1. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature reviews. Endocrinology*, 2019; 15(5):288-98.
2. Genario R, Cipolla-Neto J, Bueno AA, Santos HO. Melatonin supplementation in the management of obesity and obesity-associated disorders: a review of physiological mechanisms and clinical applications. *Pharmacol Res*. 2021; 163:105254.
3. Curtis EM, van der Velde R, Moon RJ, et al. Epidemiology of fractures in the United Kingdom 1988–2012: Variation with age, sex, geography, ethnicity and socioeconomic status. *Bone*. 2016; 87:19-26.
4. Huanshuai Guan, Ning Kong, Run Tian, et al. Melatonin increases bone mass in normal, perimenopausal, and postmenopausal osteoporotic rats via the promotion of osteogenesis. *J Transl Med*. 2022;20:132-47.
5. Guzon-Illescas O, Perez Fernandez E, Crespí Villarias N. Mortality after osteoporotic hip fracture: incidence, trends, and associated factors. *J Orthop Surg Res*. 2019; 14:203-12.

6. Ali D, Tencerova M, Figeac F, Kassem M, Jafari A. The pathophysiology of osteoporosis in obesity and type 2 diabetes in aging women and men: The mechanisms and roles of increased bone marrow adiposity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 981487.
7. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019; 393:364-76.
8. Savvidis C, Tournis S, Dede AD. Obesity and bone metabolism. *Hormones*. 2018; 17:205-17.
9. Genario R, Cipolla-Neto J, Bueno AA, Santos HO. Melatonin supplementation in the management of obesity and obesity-associated disorders: A review of physiological mechanisms and clinical applications. *Pharmacol Res*. 2021;163:105254.
10. Ferlazzo N, Andolina G, Cannata A, Costanzo MG. Is melatonin the cornucopia of the 21st century? *Antioxidants*. 2020; 9:1088.
11. Malakoti F, Zare F, Zarezadeh R, Sadigh AR. The role of melatonin in bone regeneration: A review of involved signaling pathways. *Biochimie*. 2022; 202:56-70.
12. Maria S, Samsonraj RM, Munmun F. Biological effects of melatonin on osteoblast/osteoclast cocultures, bone, and quality of life: Implications of a role for MT2 melatonin receptors, MEK1/2, and MEK5 in melatonin-mediated osteoblastogenesis. *J Pineal Res*. 2018; 64(3):e12465.
13. Maria S, Swanson MH, Enderby LT. Melatonin in micro-nutrients osteopenia treatment study (MOTS): a translational study assessing melatonin, strontium (citrate), vitamin D3 and vitamin K2 (MK7) on bone density, bone marker turnover and health related quality of life in postmenopausal osteopenic women following a one-year double-blind RCT and on osteoblastosteoclast cocultures. *Aging (Albany NY)*. 2017; 9(1):256-85.
14. Health Index. Ukraine – 2019: Results national research. Kyiv: Health Index Ukraine; 2020 (<http://health-index.com.ua/Hi Report 2019 Preview.pdf>).
15. STEPS: prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
16. Statistical Yearbook of Ukraine for 2021. State Statistics Service of Ukraine. K.: Information and Analytical Agency. 2022. [Ukrainian].
17. Hryhor'eva NV, Kovalenko VM, Korzh MO, Tatarchuk TF, et al Recommendations for diagnosis, prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Pain Joints Spine*. 2023; 13(3):1-30. [Ukrainian].
18. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramirez M, BotellaCarretero JI. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017; 9:1-19.
19. Klockars A, Levine AS, Olszewski PK. Hypothalamic integration of the endocrine signaling related to food intake. *Curr Top Behav Neurosci*. 2019;43:239-69.
20. Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2010; 47:181-95.
21. Karra E, Batterham RL. The role of gut hormones in the regulation of body weight and energy homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316:120-28.
22. Markovic TP, Natoli SJ. Paradoxical nutritional deficiency in overweight and obesity: the importance of nutrient density. *Med J*. 2009;190:149-51.
23. Grethen E, Hill KM, Jones R, Cacucci BM, Gupta CE. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:1655-62.
24. Hsu Y-H, Venners SA, Terwedow HA, Feng Y. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:146-54.
25. Greco EA, Lenzi A, Migliaccio S. The obesity of bone. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015; 6(6): 273-86.
26. von Muhlen D, Safii S, Jassal SK, Svartberg J, Barrett-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int*. 2007;18(10):1337-44.
27. de Paula FJA, Rosen CJ. Bone remodeling and energy metabolism: New perspectives. *Bone Res*. 2013; 1(1): 72-84.
28. Wong SK, Chin K-Y, Suhaimi FH, Ahmad F, Iman-Nirwana S. The relationship between metabolic syndrome and osteoporosis: A review. *Nutrients*. 2016; 8(6): 347-65.
29. Pitroda AP, Harris SS, Dawson-Hughes B. The association of adiposity with parathyroid hormone in healthy older adults. *Endocrinology*. 2009;36:218-23.
30. Shapses SA, Pop C, Schneider SH. Vitamin D in obesity and weight loss. In: Weaver CM, Daly RM, Bischoff-Ferrari H (editors). *Nutritional Aspects of Osteoporosis*. London, Springer. 2016;9-16.
31. Mateos CG-F, Cayón-Blanco M. Weight has a weak influence on calcium-phosphorus metabolism in HIV-patients with vitamin D deficiency. 2017:19th European Congress of Endocrinology Endocrine Abstracts. 2017; 49:52.
32. Mishchuk VG, Hryhoruk GV. Pleiotropic effects of a synthetic analogue of melatonin in the complex therapy of comorbid pathology with a combination of obesity, arterial hypertension and irritable bowel syndrome with constipation. 2022; 3(1):41-7. [Ukrainian].
33. Sviridova NK, Balkina ISH, Karpenko NO. Peculiarities of using melatonin in modern conditions — successful experience and new opportunities. *Ukr Therap J*. 2021; 3:47-59. [Ukrainian].
34. Bartness TJ, Wade GN. Photoperiodic control of body weight and energy metabolism in Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*): Role of pineal gland, melatonin, gonads, and diet. *Endocrinology*. 1984;114:492-8.
35. Genario R, Cipolla-Neto J, Bueno AA, Santos HO. Melatonin supplementation in the management of obesity and obesity-associated disorders: A review of physiological mechanisms and clinical applications. *Pharmacol Res*. 2021;163:105254.
36. Tamura I, Tamura H, Kawamoto-Jozaki M, Doi-Tanaka Y, et al. Long-term melatonin treatment attenuates body

- weight gain with aging in female mice. *Endocrinology*. 2021; 251:15-25.
37. Onaolapo AY, Adebisi EO, Adeleye AE, Olofinnade AT, Onaolapo OJ. Dietary melatonin protects against behavioral, metabolic, oxidative, and organ morphological changes in mice that are fed high-fat, high-sugar diet. *Endocrinol Metab Immun Disord Drug Targets*. 2020; 20:570-83.
 38. Farias T, Paixao RID, Cruz MM, de Sa Ret et al. Melatonin supplementation attenuates the pro-inflammatory adipokines expression in visceral fat from obese mice induced by a high-fat diet. *Cells*. 2019; 8:1041.
 39. Rubio-Gonzalez A, Reiter RI, Luxon-Delgado B, Potes Y, et al. Pleiotropic role of melatonin in brain mitochondria of obese mice. *Melatonin Res*. 2020; 3(4):538-57.
 40. Miron JC, Popescu F, Enacheson V, Cristea OM, et al. Combination of olanzapine pamoate with melatonin and metformin: Quantitative changes in raf adipose tissue. *Cure Health Sci J*. 2019; 45(4):372-82.
 41. Liu W, Zhang Y, Chen Q, Liu S, et al. Melatonin alleviates glucose and lipid metabolism disorders in Guinea pigs caused by different artificial light rhythms. *J Diabet Res*. 2020; 2020:4927403.
 42. Qingyun Guan, Zixu Wang, Jing Cao, et al. Mechanisms of melatonin in obesity: A review. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(1): 218-41.
 43. Delpino FM, Figueira LM. Melatonin supplementation and anthropometric indicators of Obesity. *Asystematic review and meta analysis*. *Nutrition*, 2021; 91-92.
 44. Karamitri A, Jockers R. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:105-25.
 45. Palin LP, Polo TOB, Batista FRS, et al. Daily melatonin administration improves osseointegration in pinealectomized rats. *J Appl Oral Sci*. 2018; 26:e20170470.
 46. Amstrup AK, Sikjaer T, Pedersen SB, Heickendorff L, Mosekilde L, Rejnmark L. 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):342-47.
 47. Munmun F, Witt Enderby PA. Melatonin effects on bone: Implications for use as a therapy for managing bone loss. *J Pineal Res*. 2021; 71(1):e12749.
 48. Lu X, Yu S, Chen G, et al. Insight into the roles of melatonin in bone tissue and bone-related diseases (Review). *Int J Mol Med*. 2021; 47(5):82-101.
 49. Liu PI, Chang AC, Lai JL, Lin TH, et al. Melatonin interrupts osteoclast functioning and suppresses tumor-secreted RANKL expression: Implications for bone metastases. *Oncogene*. 2021; 40:1503-15.
 50. Yang K, Qiu X, Cao L, Qiu S. The role of melatonin in the development of postmenopausal osteoporosis. *Front Pharmacol*. 2022; 13:975181.
 51. Gürlür EB, Çilingir-Kaya ÖT, Peker Eyüboğlu I, Ercan F, et al. Melatonin supports alendronate in preserving bone matrix and prevents gastric inflammation in ovariectomized rats. *Cell Biochem Funct*. 2019; 37 (2):102-12.
 52. Yongchao Zhao, Guoxi Shao, Xingang Liu, and Zhengwei Li. Assessment of the therapeutic potential of melatonin for the treatment of osteoporosis through a narrative review of its signaling and preclinical and clinical studies. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 866625.
 53. MacDonald IJ, Hsiao-Chi Tsai, An-Chen Chang, Chien-Chung Huang, et al. Melatonin inhibits osteoclastogenesis and osteolytic bone metastasis: implications for osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(17): 9435-54.
 54. Kim HJ, Kim HJ, Bae MK, Kim YD. Suppression of osteoclastogenesis by melatonin: A melatonin receptor-independent action. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1142-57.
 55. Han Y, Kim YM, Kim HS. Melatonin promotes osteoblast differentiation by regulating Osterix protein stability and expression. *Sci Rep*. 2017; 7(1):5716-25.
 56. Tian Y, Gong Z, Zhao R, Zhu Y. Melatonin inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis through the miR-882/Rev-erb α axis in Raw264.7 cells. *Int J Mol Med*. 2021; 47:633-42.
 57. Maria S, Samsonraj RM, Munmun F, Glas J, et al. Biological effects of melatonin on osteoblast/osteoclast cocultures, bone, and quality of life: Implications of a role for MT2 melatonin receptors, MEK1/2, and MEK5 in melatonin-mediated osteoblastogenesis. *J Pineal Res*. 2018; 64(3):10-34.
 58. Choi JH, Jang AR, Park MJ, Kim DI, Park JH. Melatonin inhibits osteoclastogenesis and bone loss in ovariectomized mice by regulating PRMT1-mediated signaling. *Endocrinology*. 2021; 162(6):bqab057.
 59. Huang WC, Yang SF. Melatonin interrupts osteoclast functioning and suppresses tumor-secreted RANKL expression: Implications for bone metastases. *Oncogene*, 2021; 40:1503-15.
 60. Thenmozhi A, Nagalakshmi K, Shila S, Rasappan P. Bone restoration in diabetic osteolysis and therapeutic targets. *Diabet Case Rep*. 2017,2(3): 1000132.
 61. Li T, Jiang S, Lu C, Yang W, et al. Melatonin: another avenue for treating osteoporosis? *J Pineal Res*. 2019; 66: e12548.
 62. Frisher M, Gibbons N, Bashford J, Chapman S, Weich S. Melatonin, hypnotics and their association with fracture: A matched cohort study. *Age Ageing*. 2016; 45:801-6.
 - Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The safety of melatonin in humans. *Clin Drug Invest*. 2016; 36:169-75.
 63. Litovka IG, Berezovsky VY, Veselsky SP, Zhernoklev UO. Remodeling of bone tissue after administration of exogenous melatonin in different seasons. *Physiol J*. 2016; 62(3):48-53. [Ukrainian].
 64. Litovka I, Berezovskiy V, Veselsky S, Yanko R, Zhernoklov U. Seasonal features of exogenous melatonin and dosed hypoxia influences on bone remodeling of young rats. *IJRR*. 2017; 4(4):3986-91.
 65. Zhang WL, Meng HZ, Yang RF, Yang MW, et al. Melatonin suppresses autophagy in type 2 diabetic osteoporosis. *Oncotarget*. 2016; 7:52179-94.
 66. Renn TY, Huang YK, Feng SW, Wang HW, et al. Prophy-

- lactic supplement with melatonin successfully suppresses the pathogenesis of periodontitis through normalizing RANKL/OPG ratio and depressing the TLR4/MyD88 signaling pathway. *J Pineal Res.* 2018; 64:e12464.
67. Zhang Y, Lin J, Zhou X, Chen X, et al. Melatonin prevents osteoarthritis-induced cartilage degradation via targeting MicroRNA-140. *Oxid Med Cell Long.* 2019; 2019:9705929.
 68. Guo JY, Li F, Wen YB, Cui HX, et al. Melatonin inhibits Sirt1-dependent NAMPT and NFAT5 signaling in chondrocytes to attenuate osteoarthritis. *Oncotarget.* 2017; 8:55967-83.
 69. Hong Y, Kim H, Lee S, Jin Y, et al. Role of melatonin combined with exercise as a switch-like regulator for circadian behavior in advanced osteoarthritic knee. *Oncotarget.* 2017; 8:97633-47.
 70. Hong Y, Kim H, Lee Y, Lee S, et al. Salutary effects of melatonin combined with treadmill exercise on cartilage damage. *J Pineal Res.* 2014; 57:53-66.
 71. Sharan K, Lewis K, Furukawa T, Yadav VK. Regulation of bone mass through pineal-derived melatonin-MT2 receptor pathway. *J Pineal Res.* 2017; 63:e12423.
 72. Tresguerres IF, Tamimi F, Eimar H, Barralet JE, et al. Melatonin dietary supplement as an anti-aging therapy for age-related bone loss. *Rejuvenat Res.* 2014; 17:341-6.
 73. Shino H, Hasuike A, Arai Y, Honda M, et al. Melatonin enhances vertical bone augmentation in rat calvaria secluded spaces. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016; 21:e122-6.
 74. Topkan E, Tufan H, Yavuz AA, Bacanlı D, et al. Comparison of the protective effects of melatonin and amifostine on radiation-induced epiphyseal injury. *Int J Radiat Biol.* 2008; 84:796-802.
 75. Zhang WL, Meng HZ, Yang RF, Yang MW, et al. Melatonin suppresses autophagy in type 2 diabetic osteoporosis. *Oncotarget.* 2016;7:52179-94.
 76. Tingting Bao, Liuting Zeng, Kailin Yang, Yuehua Li, et al. Can melatonin improve the osteopenia of perimenopausal and postmenopausal women? A Meta-Analysis. *J Endocrinol.* 2019; 2019: 5151678.
 77. Dong P, Gu X, Zhu G, Li M, et al. Melatonin induces osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells and promotes fracture healing in a rat model of femoral fracture via neuropeptide Y/neuropeptide Y receptor Y1 signaling. *Pharmacology.* 2018; 102:272-80.
 78. Zhu G, Ma B, Dong P, Shang J, et al. Melatonin promotes osteoblastic differentiation and regulates PDGF/AKT signaling pathway. *Cell Biol Int.* 2020; 44:402-11.
 79. Erdem M, Gulabi D, Asci M, Bostan B, et al. The effects of melatonin and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on fracture healing under ischemic conditions. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2014; 48:339-45.
 80. Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: Literature update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018; 30:160-67.
 81. Gao B, Gao W, Wu Z, Zhou T, et al. Melatonin rescued interleukin 1 β -impaired chondrogenesis of human mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2018; 9:162-75.

*Матеріал надійшов
до редакції 31.01.2024*