

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Роль мелатонина в регуляции метаболизма

Трапезникова А.Ю.¹, Гречкина А.Е.¹, Шальнева Т.В.², Крючкова Т.А.², Балакирева А.И.², Хавкин А.И.^{2,3}

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)
- ² ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», (ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия)
- ³ ГБУЗ МО Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, (ул. Большая Серпуховская, 62, Москва, 115093, Россия)

Резюме

Мелатонин представляет собой гормон белковой природы, вырабатываемый в эпифизе и секретирующийся в кровь и спинномозговую жидкость. Довольно давно в научном мире известно о значении гормона шишковидной железы на циркадные ритмы. Однако мелатонин способен оказывать большое число pleiotropic эффектов: антиоксидантный и противовоспалительный эффекты, иммунорегуляторные свойства, антигипертензивное и нейропротективное действия, влияние на развитие плаценты и плода, беременность, а также углеводный и липидный обмены. Нельзя забывать и про огромное влияние гормона на систему мать–плацента–плод. Растет интерес в изучении действия мелатонина на системные и тканевые воспалительные реакции, являющиеся одной из причин развития гипертонической болезни и ожирения.

Прогрессирующее поражение органов-мишеней, включающее избыточную выработку медиаторов воспаления, делает противовоспалительные стратегии терапии неэффективными. Доказано, что мелатонин способствует снижению артериального давления, массы тела и воспаления. Механизмы действия этой древней молекулы защиты включают несколько уровней, от субклеточного до межклеточного. Митохондрии клетки являются ключевым элементом, способствующим развитию воспалительной реакции в сосудистой и жировой ткани и, соответственно, потенциальной фармакологической мишенью. Мелатонин, в свою очередь, защищает от митохондриальной дисфункции. В данной статье будут рассмотрены основные механизмы влияния гормона на метаболизм, его роль в предотвращении развития системного воспаления.

Ключевые слова: мелатонин, метаболизм, ожирение, дети

Для цитирования: Трапезникова А.Ю., Гречкина А.Е., Шальнева Т.В., Крючкова Т.А., Балакирева А.И., Хавкин А.И. Роль мелатонина в регуляции метаболизма. Архив педиатрии и детской хирургии. 2024; 2(4):46–50. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-4-46-50

REVIEW

Role of melatonin in metabolic regulation

A.Yu. Trapeznikova¹, A.E. Grechkina¹, T.V. Shalнева², T.A. Kruchkova², A.I. Balakireva², A.I. Khavkin^{2,3}

- ¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Russian Ministry of Health, 194100, Saint Petersburg, Litovskaya St., 2, Russian Federation
- ² Belgorod National Research University, (85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia)
- ³ Childhood Research Clinical Institute of the Moscow Region Ministry of Health, 115093, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya St., 62, Russian Federation

Информация об авторах / Information about authors

✉ Трапезникова Анна Юрьевна, к.м.н., доцент; кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми; e-mail: ay.trapeznikova@yandex.ru

Гречкина Анна Евгеньевна, студентка педиатрического факультета
Шальнева Татьяна Владимировна, к.м.н., доцент, кафедра педиатрии медицинского института
Крючкова Татьяна Алексеевна, к.м.н., доцент, кафедра педиатрии медицинского института
Балакирева Алина Игоревна, ассистент, кафедра педиатрии медицинского института

✉ Anna Yu. Trapeznikova, MD, PhD; Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare; e-mail: ay.trapeznikova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4461-4322

Anna E. Grechkina, a student of the pediatric faculty
Tatiana V. Shalнева, MD, PhD; Department of Pediatrics, Medical Institute; ORCID: 0000-0003-2321-6843

Tatiana A. Kruchkova, MD, PhD; Department of Pediatrics, Medical Institute; ORCID: 0009-0002-6903-2524

Alina I. Balakireva, assistant, Department of Pediatrics, Medical Institute; ORCID: 0009-0004-6162-1190

Summary

Melatonin is a protein hormone produced in the epiphysis and secreted into the blood and cerebrospinal fluid. For quite a long time in the scientific world it has been known about the importance of the hormone of the pineal gland on circadian rhythms. However, melatonin can have a large number of pleiotropic effects: antioxidant and anti-inflammatory effects, immunoregulatory properties, antihypertensive and neuroprotective effects, effects on the development of the placenta and fetus, pregnancy, as well as carbohydrate and lipid metabolism. We must not forget about the huge influence of the hormone on the mother – placenta – fetus system. There is growing interest in studying the effect of melatonin on systemic and tissue inflammatory reactions, which are one of the causes of hypertension and obesity.

Key words: melatonin, metabolism, obesity, children

For citation: Trapeznikova A.Yu., Grechkina A.E., Shalneva T.V., Kruchkova T.A., Balakireva A.I., Khavkin A.I. Role of melatonin in metabolic regulation. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024; 2(4):46–50. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-4-46–50

Влияние мелатонина на метаболизм

В 1958 году профессор дерматологии Йельского университета А.Б. Лернер и его коллеги открыли структуру мелатонина – 5-метокси-N-ацетилтриптамин. Позже были обнаружены рецепторы к данному гормону, локализованные в большом числе органов и систем: в центральной нервной системе (кора полушарий головного мозга, гипокампус, гипоталамус), сетчатке глаза, гранулезных клетках яичника, желтом теле, коронарных артериях, матке. Это обуславливает разнообразие эффектов, оказываемым мелатонином.

Секреция гормона находится под контролем супрахиазмальных ядер (СХЯ) продолговатого мозга. Дневной свет является первичным таймером, адаптирующим их к 24-часовому циклу и действующий опосредованно через фоторецепторы сетчатки и ретиногипоталамический тракт. У человека эффекты мелатонина включают индукцию сна, снижение артериального давления и температуры тела, снижение секреции кортизола, повышение резистентности к инсулину и снижение толерантности к глюкозе. Существуют так называемые отсроченные эффекты мелатонина, которые запускаются ночью, но реализуются в течение следующего дня после прекращения гормонального сигнала [1, 2]. К ним относятся индукция дневной чувствительности к инсулину, повышение чувствительности поджелудочной железы к глюкозе и увеличение артериального давления.

Отсроченные эффекты мелатонина принято делить на дистальные и проксимальные. Проксимальные проявляются сразу после прекращения действия гормона на рецепторы. При адекватной синхронизации организма с циклом свет/темнота эти эффекты проявляются в начале

Progressive target organ damage involving excessive production of inflammatory mediators renders anti-inflammatory therapy strategies ineffective. Melatonin has been proven to help lower blood pressure, body weight and inflammation. The mechanisms of action of this ancient defense molecule involve several levels, from subcellular to intercellular. Cell mitochondria are a key element contributing to the development of an inflammatory response in vascular and adipose tissue and, accordingly, a potential pharmacological target. Melatonin, in turn, protects against mitochondrial dysfunction. This article will consider the main mechanisms of the influence of the hormone on metabolism, its role in preventing the development of systemic inflammation.

следующего дня и могут длиться несколько часов. Одним из них является регуляция экспрессии циркадных генов петли обратной связи транскрипции-трансляции (The TranscriptionTranslation Feedback Loop) в клетках центральной нервной системы и β -клетках поджелудочной железы. У человека такой эффект мелатонина лучше всего изучен на β -клетках поджелудочной железы: он влияет на функцию и циркадный ритм β -клеток, сенситизирует их к глюкагоноподобному пептиду 1 (ГПП-1), что приводит к увеличению секреции инсулина [3]. Дистальные отсроченные эффекты проявляются в любое время в течение следующего дня уже в отсутствие циркулирующего гормона. Так, мелатонин является хронобиотиком для центрального пейсмекера супрахиазмальных ядер (СХЯ) и периферических осцилляторов (печени, скелетных мышц и жировой ткани) [4, 5]. Это означает, что последовательная и повторяющаяся ежедневная секреция гормона в ночное время и контраст между его высокой ночной концентрацией и отсутствием в дневные часы помогают правильно настроить циркадные часы так, чтобы физиология и поведение (пищевое в том числе) были синхронизированы с циклом день/ночь окружающей среды.

Следует отметить, что мелатонин является мощным утилизатором свободных радикалов, обладая антиоксидантной и противовоспалительной активностью и поддерживая митохондриальный гомеостаз в различных экспериментальных условиях. Также гормон обладает мощными антивозрастными свойствами, поскольку кожа млекопитающих обладает мелатонинергической системой, где синтез мелатонина уменьшается со старением.

Информация об авторах / Information about authors

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology and Hepatology; Professor, Department of Pediatrics, Medical Institute; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest

Нельзя забывать про огромное влияние гормона на систему мать – плацента – плод. Отсутствие циркадной продукции мелатонина у беременной, связанное с имеющейся патологией (сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, эндометриоз, поликистоз яичников, осложнение беременности преэклампсией, хронической плацентарной недостаточностью, гестационным диабетом и т.п.), а также ночной работой [6–8], нарушает генетический процесс становления ритмической активности генов супрахиазмальных ядер и продукции мелатонина в эпифизе плода,

Роль мелатонина в развитии ожирения

Доказано, что недостаток сна является значимой причиной развития метаболических нарушений, таких как ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, метаболический синдром как у детей, так и у взрослых, приводит к задержке циркадной фазы секреции мелатонина и повышению уровня «гормона насыщения» лептина [9]. Даже незначительное ежедневное укорочение ночного сна, которое может вовсе не ощущаться человеком, увеличивает резистентность к инсулину и массу тела [10].

Нарушение генетического процесса становления циркадного ритма продукции мелатонина ведет к десинхронизации метаболических процессов, нарушению энергетического обмена и избыточной прибавке массы тела [11, 12]. Кроме того, у матерей с низкой продукцией мелатонина, как правило, снижена лактация, вследствие чего большинство из них вынуждено докармливать малыша молочной формулой, содержащих больше белка, чем грудное молоко. Это приводит к повышению в плазме крови концентрации инсулиногенных аминокислот, которые увеличивают продукцию инсулиноподобного фактора роста и инсулина, что, в свою очередь, становится причиной значительного повышения массы тела у ребенка. Отсутствие грудного вскармливания и избыток белка при искусственном способствовуют увеличению риска развития ожирения у детей.

В настоящее время ожирение рассматривается как фактор риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Уровень мелатонина обратно коррелирует с увеличением массы тела. Снижение уровня данного гормона тесно связано с формированием инсулинорезистентности и развитием метаболического синдрома. Существует несколько механизмов физиологического и фармакологического действия мелатонина при ожирении за счет выраженного антиоксидантного и противовоспалительного эффекта гормона [14].

Мелатонин контролирует углеводный и липидный обмен, непосредственно активируя рецепторы в адипоцитах. Гормон сенситизирует адипоциты к инсулину и лептину с помощью общего сигнального пути за счет фосфоинозитид 3-киназы и сигнального белка и активатора транскрипции (STAT-3). Исследования на животных, ранее подвергшихся пинеалэктомии, показали, что циркадный мелатонин регулирует внутренние биологические часы и энергетический обмен, особенно в жировой ткани [15]. Недостаток мелатонина способствует снижению суточной экспрессии генов биологических часов (гены *Clock*, *Cry1* и *Per2*) и работы рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором гамма (PPAR- γ), приводящих к снижению уровня лептина. Дефицит мелатонина снижает циркадную экспрессию липогенных ферментов (АТФ-цитратлиазы, синтазы жирных

кислот и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). В исследованиях было показано, что ожирение вызывает хронодиструкцию экспрессии генов биологических часов в переднем гипоталамусе крыс и снижает уровень мелатонина в ночное время [16]. Мелатонин оказывает свое влияние на жировую ткань посредством липолиза, индуцированного симпатической системой. Jiménez-Aranda A. С коллегами в своем исследовании показали, что применение высоких доз препаратов, содержащих мелатонин, способствовали превращению белого жира в бурый путем увеличения числа термогенных белков как у крыс с сахарным диабетом, так и у здоровых грызунов контрольной группы [17].

В настоящее время также выявлены эффекты мелатонина подобные инсулину такие, как гипогликемические, анаболические и антихолестериновые [18]. Выброс мелатонина способствует снижению толерантности к глюкозе вечером, ночью и ранним утром [19]. На поверхности мембран β - и α -клеток поджелудочной железы ученые идентифицировали специфические мелатониновые рецепторы MT1 и MT2, при этом в α -клетках в большей степени представлены MT1 рецепторы, а в β -клетках – MT2. В эксперименте, проведенном на изолированных панкреатических островках человека, добавление мелатонина стимулировало MT1-рецепторы α -клеток и приводило не только к повышению секреции глюкагона, но и одновременно, за счет включения цГМФ – циклического гуанозинмонофосфата через рецепторы MT2, к снижению выработки инсулина β -клетками поджелудочной железы. В отсутствие мелатонина происходило уменьшение общего количества рецепторов ГЛЮТ-4 во всех чувствительных к инсулину тканях (жировой ткани, скелетных и сердечной мышцах) и нарушение передачи инсулинового сигнала.

Влияние гормона шишковидной железы на белую жировую ткань происходит не только посредством стимуляции рецепторов, но и через симпатическую нервную систему. Существуют убедительные доказательства симпатической иннервации белой жировой ткани, причем центральным регулятором являются супрахиазмальные ядра. На животных моделях было продемонстрировано, что введение мелатонина в период короткого светового дня приводит к большей экспрессии MT1, увеличению липолиза, снижению потребления пищи и уменьшению сезонного ожирения.

Важно знать, что мелатонин продуцируется не только эпифизом, но и энтерохромаффинными клетками кишечника, натуральными киллерами и эндотелиоцитами. Присутствие этого гормона и ферментных механизмов для его синтеза было обнаружено во многих органах и тканях человека [20, 21]. Он регулирует активность и пролиферацию

кишечных тучных клеток паракринным и аутокринным путем. Часть мелатонина, синтезированного апудоцитами, попадает в порталный кровоток, откуда гормон поглощается печенью, где он метаболизируется и выводится с желчью в тонкий кишечник, откуда возвращается в печень через энтеропеченочную циркуляцию.

Влияние мелатонина на гепатоциты

В настоящее время поражение печени, включающие широкий спектр патологий (стеатоз, гепатит, фиброз, цирроз и гепатокарциному) остаются нерешенными и грозными проблемами. Несмотря на проведенные многочисленные исследования вариантов лечения данных заболеваний разработано немного. Поиск новой терапевтической тактики, которая была бы безопасной и эффективной, остается приоритетом в современной гепатологии. Известно, что мелатонин является известным природным антиоксидантом и обладает многими биологическими активностями. Многочисленные исследования, изучавшие влияние мелатонина на гепатоциты и процессы, протекающие в них, доказали, что гормон способен регулировать различные молекулярные пути, способствуя восстановлению функций клеток. Выдвинуты предположения о возможности использования препаратов мелатонина для профилактики и лечения заболеваний печени.

Кадмий (Cd) является одним из наиболее токсичных веществ, встречающихся в окружающей среде. Хорошо известен гепатотоксичный эффект данного химического элемента у людей и животных. В эксперименте животные, получавшие подкожные инъекции хлорида кадмия в дозе 1 мг/кг, показали высокие уровни малондиальдегида и снижение активности супероксид дисмутаза ($p < 0,05$). Лечение препаратами, содержащими мелатонин, в дозе 10 мг/кг способствовало значительному снижению малондиальдегида и увеличению активности супероксид дисмутаза по сравнению с контрольной группой животных, которым не вводили препарат ($p < 0,05$) [23]. Кроме того обнаружено, что воздействие кадмия вызывало различные гистопатологические изменения, включая утрату нормальной структуры паренхиматозной

ткани, цитоплазматическую вакуолизацию, клеточную дегенерацию и некроз, разрушение митохондрий, истощение гликогена и пигментов липофусцина. Накопление кадмия в печени способствует развитию окислительного стресса и воспаления. В свою очередь мелатонин уменьшает повреждение и воспаление клеток печени за счет снижения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови, ингибируя выработку провоспалительных цитокинов и предотвращая активацию пиринового домена NOD-подобного рецептора, содержащего 3 (NLRP3), уменьшая окислительный стресс и снижая некроз гепатоцитов. In vivo и in vitro индуцированная кадмием сверхэкспрессия TXNIP (thioredoxin-interacting protein) была блокирована мелатонином [24]. Мелатонин способен предотвратить перекисное окисление липидов, вызванное молекулами кадмия. Было показано, что мелатонин ингибирует окислительное повреждение гепатоцитов, вызванное этим химическим элементом, в результате его хелатирующих свойств [25].

Широкое распространение получило исследование влияния мелатонина на гепатоциты, поврежденные действием этанола. Применение препаратов, содержащих данный гормон, значительно снижало уровень сывороточной аминотрансферазы, тяжесть стеатоза, миграцию цитокинов, перекисное окисление липидов в ткани и инфильтрацию нейтрофилами, а также апоптоз гепатоцитов [26]. Кроме того, мелатонин способен ингибировать активность АЛТ и окислительный стресс. Было продемонстрировано, что данный гормон может подавлять матричные металлопротеиназы-9 и активировать тканевый ингибитор экспрессии металлопротеаз (TIMP-1) в ткани печени [26].

Широкое распространение получило исследование влияния мелатонина на гепатоциты, поврежденные действием этанола. Применение препаратов, содержащих данный гормон, значительно снижало уровень сывороточной аминотрансферазы, тяжесть стеатоза, миграцию цитокинов, перекисное окисление липидов в ткани и инфильтрацию нейтрофилами, а также апоптоз гепатоцитов [26]. Кроме того, мелатонин способен ингибировать активность АЛТ и окислительный стресс. Было продемонстрировано, что данный гормон может подавлять матричные металлопротеиназы-9 и активировать тканевый ингибитор экспрессии металлопротеаз (TIMP-1) в ткани печени [26].

Выводы

Убедительные доказательства защитных свойств мелатонина и отсутствие побочных эффектов от приема препаратов, содержащих данный гормон, должны способствовать трансляционному пути в качестве терапевтических вариантов для миллионов пациентов

с ожирением и артериальной гипертензией. Исследования фармакокинетики, безопасности и эффективности, ориентированные на эти группы пациентов, должны стать следующим разумным шагом в борьбе с данной патологией.

Литература | References

1. Owino S., Sánchez-Bretaña A., Tchio C. et al. Nocturnal activation of melatonin receptor type 1 signaling modulates diurnal insulin sensitivity via regulation of PI3K activity. *J Pineal Res.* 2018;64(3). doi: 10.1111/jpi.12462.
2. Orozalieva A. Je., Solomaha A. Ju., Polunina A. V., Novikova V. P. [Biological role, properties and clinical significance of melatonin in SARS-COV-2 virus infection]. *University Therapeutic Journal.* 2021;3(4):53–60. (In Russ.)
Орозалиева А.Э., Соломаха А.Ю., Полунина А.В., Новикова В.П. Биологическая роль, свойства и клиническое значение мелатонина при инфекции, вызванной

вирусом SARS-COV-2. *University Therapeutic Journal.* 2021;3(4):53–60.

3. Pfeffer M., Korf H. W., Wicht H. Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms. *Gen Comp Endocrinol.* 2018 Mar 1;258:215–221. doi: 10.1016/j.ygcn.2017.05.013.
4. Evsjukova I. I., Kvetnoj I. M. [Melatonin and circadian rhythms in the system mother-placenta-fetus]. *Molekuljarnaja medicina.* 2018;16(6):9–13. (in Russ.) doi: 10.29296/24999490–2018–06–02.
Евсюкова И.И., Кветной И.М. Мелатонин и циркадианные ритмы в системе мать – плацента – плод. *Молекулярная*

- медицина. 2018. Т. 16. № 6. С. 9–13. doi: 10.29296/24999490–2018–06–02.
5. Hsu C.N., Huang L.T., Tain Y.L. Perinatal use of melatonin for offspring health: Focus on cardiovascular and neurological diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 13;20(22):5681. doi: 10.3390/ijms2022568.
 6. Ajlamazjan Je.K., Evsjukova I.I., Jarmolinskaja M.I. [The role of melatonin in development of gestational diabetes mellitus]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* 2018;67(1):85–91. (in Russ.) doi: 10.17816/JOWD67185–91.
Айламазьян Э.К., Евсюкова И.И., Ярмолинская М.И. Роль мелатонина в развитии гестационного сахарного диабета. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2018;67(1):85–91. doi: 10.17816/JOWD67185–91.
 7. Solomaha A. Ju., Petrova N.A., Bezhenar' V.F., Ivanov D.O. [Obstructive sleep apnea syndrome during pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologiya. Akusherstvo i ginekologija.* 2021;(2):27–31. (in Russ.) doi.org/10.18565/aig.2021.2.27–31.
Соломаха А.Ю., Петрова Н.А., Беженарь В.Ф., Иванов Д.О. Синдром обструктивного апноэ сна во время беременности. *Акушерство и гинекология.* 2021. № 2. С. 27–31. doi.org/10.18565/aig.2021.2.27–31
 8. Stenvers D.G., Scheer FAJL, Schrauwen P. et al. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(2):75–89. doi: 10.1038/s41574–018–0122–1.
 9. Reiter R.J., Tan D.-X., Korkmaz A., Ma S. Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Ann Med.* 2019;44(6):564–577. doi: 10.3109/07853890.2011.586365.
 10. Arora T., Chen M.Z., Cooper A.R. et al. The Impact of Sleep Debt on Excess Adiposity and Insulin Sensitivity in Patients with Early Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Sleep Med.* 2016 May 15;12(5):673–80. doi: 10.5664/jcsm.5792.
 11. De Souza C.A., Gallo C.C., de Camargo L.S. et al. Melatonin multiple effects on brown adipose tissue molecular machinery. *J Pineal Res.* 2019;66(2): e12549. doi: 10.1111/jpi.12549.
 12. Cipolla-Neto J., Amaral F.G. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev.* 2018;39(6):990–1028. doi:10.20945/2359–39970000000066.
 13. Lahera V., de las Heras N., López-Farré A., Manucha W., Ferder L. Role of mitochondrial dysfunction in hypertension and obesity. *Curr Hypertens Rep.* 2017 Feb;19(2):11. doi: 10.1007/s11906–017–0710–9.
 14. Cardinali D.P., Cano P., Jiménez-Ortega V., Esquifino A.I. Melatonin and the metabolic syndrome: physiopathologic and therapeutical implications. *Neuroendocrinology.* 2011;93(3):133–42. doi: 10.1159/000324699.
 15. de Farias Tda S., de Oliveira A.C., Andreotti S. et al. Pinealectomy interferes with the circadian clock genes expression in white adipose tissue. *J Pineal Res.* 2015 Apr;58(3):251–61. doi: 10.1111/jpi.12211.
 16. Cardinali D.P., Cano P., Jiménez-Ortega V., Esquifino A.I. Melatonin and the metabolic syndrome: physiopathologic and therapeutical implications. *Neuroendocrinology.* 2011;93(3):133–42. doi: 10.1159/000324699.
 17. Jiménez-Aranda A., Fernández-Vázquez G., Campos D., Tassi M., Velasco-Perez L., Tan D-X. et al. Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res.* 2013;55(4):416–23. doi: 10.1111/jpi.12089.
 18. Cipolla-Neto J., Amaral F.G., Afeche S.C. et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res.* 2019;56(4):371–381. doi: 10.1111/jpi.12137.
 19. Nogueira T.C., Lellis-Santos C., Jesus D.S. et al. Absence of melatonin induces night-time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein response. *Endocrinology.* 2020;152(4):1253–1263. doi: 10.1210/en.2010–1088.
 20. Xia Y., Chen S., Zeng S. et al. Ren Melatonin in macrophage biology: Current understanding and future perspectives. *J Pineal Res.* 2019;66(2): e12547. doi: 10.1111/jpi.12547.
 21. Olcese J.M. Melatonin and Female Reproduction: An Expanding Universe. *Front. Endocrinol.* 2020;11:85. doi: 10.3389/fendo.2020.00085.
 22. Chen C.Q., Fichna J., Bashashati M. et al. Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut. *World J. Gastroenterol.* 2020; 17 (34): 3888–98. doi: 10.3748/wjg.v17.i34.3888.
 23. Kara H., Cevik A., Konar V., Dayangac A., Servi K. Effects of selenium with vitamin E and melatonin on cadmium-induced oxidative damage in rat liver and kidneys. *Biol Trace Elem Res.* 2008 Dec;125(3):236–44. doi: 10.1007/s12011–008–8168-x.
 24. Cao Z.W., Fang Y.L., Lu Y.H. et al. Melatonin alleviates cadmium-induced liver injury by inhibiting the TXNIP-NLRP3 inflammasome. *J. Pineal Res.* 2017. doi: 10.1111/jpi.12389.
 25. Romero A., Ramos E., de Los Rios C., Egea J., del Pino J., Reiter R.J. A review of metal-catalyzed molecular damage: Protection by melatonin. *J Pineal Res.* 2014 May;56(4):343–70. doi: 10.1111/jpi.12132.
 26. Hu S., Yin S., Jiang X., Huang D., Shen G. Melatonin protects against alcoholic liver injury by attenuating oxidative stress, inflammatory response, and apoptosis. *Eur J Pharmacol.* 2009 Aug 15;616(1–3):287–92. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.06.044.

SAIUBG

