

УДК 618.173-008:159.944.4:616-036.1-056.257-085.214.24

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6\(52\)-1891-1907](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6(52)-1891-1907)

Дука Юлія Михайлівна доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровський державний медичний університет, доктор медичних наук, доцент, м. Дніпро, <https://orcid.org/0000-0003-1558-9850>.

Дука Дар'я Русланівна лікар-інтерн акушер-гінеколог КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР», м. Дніпро

ПРИНЦИПИ НЕГОРМОНАЛЬНОЇ КОРЕКЦІЇ МЕНОПАУЗАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ ЗАЛЕЖНО ВІД МАСИ ТІЛА

Анотація. Стаття присвячена патогенетичному обґрунтуванню негормональної корекції менопаузальних метаболічних порушень у жінок залежно від маси тіла. До когорти дослідження відібрано 60 жінок із менопаузальними порушеннями з індексом маси тіла (ІМТ) 25,9 (2,5) кг/м². 40 (66,7%) жінок із надлишковою масою тіла (ІМТ 27,1 (1,9) кг/м²) склали I клінічну групу, 20 (33,3%) жінок з ІМТ від 20 до 25 кг/м² (ІМТ 23,4 (1,5) кг/м²) – II клінічну групу. Вік пацієнток коливався від 45 до 55 років та в середньому склав 50,1 (2,9) та 49,4 (3,1) років відповідно по групах ($p > 0,05$). Критеріями включення жінок до груп спостереження були: інтактна матки, наявність менопаузальних симптомів, відсутність бажання жінки приймати менопаузальну гормональну терапію або наявність протипоказів до неї, надлишкова маса тіла або ожиріння. Критерії виключення пацієнток із дослідження були: тривалість постменопаузи більше 5 років, вказівки в анамнезі на прийом менопаузальної гормональної терапії, а також приймання ліків, що знижують вироблення мелатоніну (β -блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, інгібіторів ангіотензину). Найчастішими скаргами жінок менопаузального віку були скарги на відчуття стурбованості; фізичного та психічного виснаження; проблеми зі сном. В жодному випадку мова не йшла про тяжкі менопаузальні симптоми у жінок тематичних груп. Результати дослідження ліпідограми, свідчили про наявність істотної взаємозалежності (від $p < 0,05$ до $p < 0,01$) високих рівнів холестерину, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та індексу атерогенності від ІМТ жінок менопаузального віку. Аналіз результатів дослідження вуглеводного обміну свідчив про наявність істотної взаємозалежності рівнів глюкози в крові ($p < 0,01$), гликозильованого гемоглобіну ($p < 0,1$) та індексу НОМА-IR ($p < 0,05$) від ІМТ жінок менопаузального віку. Виявлена кореляція в парах: ІМТ – рівень глюкози ($r_s = 0,36$ ($p < 0,01$)), ІМТ – індекс НОМА-R ($r_s = 0,26$ ($p < 0,05$)). Додатково проводили оцінку рівню мелатоніну (МТ) в слині пацієнток. Рівень МТ у жінок в обох

групах коливався від 0,89 до 7,9 пг/мл та від 2,53 до 11,5 пг/мл відповідно по групах, та в середньому становив 6,62 [2,54; 7,42] та 8,78 [3,92; 11,08] пг/мл в I та II клінічній групі ($p=0,046$ за U-критерієм). Лише в 6 (30%) жінок з нормальною масою тіла рівень МТ перебільшував незначним чином нижню межу норми. Пацієнткам призначали МТ дозою від 3 до 5 мг залежно від початкового його рівня. Наприкінці третього місяця прийому рівень МТ в жінок тематичних груп становив 16,54 [10,60; 20,56] та 24,62 [14,88; 30,02] пг/мл відповідно по групах, що свідчило про зростання його рівня в 2,5 разів та 2,8 разів відповідно по групам ($p=0,027$ за U-критерієм). Жінки відмічали зниження маси тіла на 3-6 кг в групі I та до 2-х кг в групі II, що покращувало настрій та сприйняття себе в усіх жінок обох груп. Рівень індексу НОМА-R знизився у жінок I клінічної групи в середньому на 33,3% та на 27,6% у жінок II групи. Покращення якості сну відмічали в 100% випадках при його порушеннях жінки обох тематичних груп. Таким чином, лікування вегетативних симптомів без застосування гормональних препаратів можливе і може бути єдиним варіантом для жінок із протипоказами до терапії естрогенами або прогестинами, що зумовлює пошук лікарських засобів для альтернативної терапії вазомоторних симптомів.

Ключові слова: менопауза, клімактеричний синдром, ожиріння, метаболічний синдром, негормональна терапія.

Duka Yuliia Mykhailivna associate professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, FPE of the Dnipro State Medical University, doctor of medical sciences, associate professor, Dnipro, <https://orcid.org/0000-0003-1558-9850>.

Duka Daria Ruslanivna intern obstetrician-gynaecologist at the Regional Medical Centre for Family Health, DOR, Dnipro

PRINCIPLES OF NON-HORMONAL CORRECTION OF MENOPAUSAL DISORDERS IN WOMEN UNDER CHRONIC STRESS DEPENDING ON BODY WEIGHT

Abstract. The article is devoted to the pathogenetic substantiation of non-hormonal correction of menopausal metabolic disorders in women depending on body weight. The study cohort included 60 women with menopausal disorders with a body mass index (BMI) of 25.9 (2.5) kg/m². 40 (66.7%) women with overweight (BMI 27.1 (1.9) kg/m²) made up Clinical Group I, and 20 (33.3%) women with BMI 20 to 25 kg/m² (BMI 23.4 (1.5) kg/m²) made up Clinical Group II. The age of the patients ranged from 45 to 55 years and averaged 50.1 (2.9) and 49.4 (3.1) years, respectively, in the groups ($p>0.05$). The criteria for inclusion of women in the study groups were: intact uterus, presence of menopausal symptoms, lack of desire to take menopausal hormone therapy or contraindications to it, overweight or obesity. The criteria for

exclusion of patients from the study were: postmenopausal duration of more than 5 years, a history of menopausal hormone therapy, and taking medications that reduce melatonin production (β -blockers, calcium channel blockers, angiotensin inhibitors). The most frequent complaints from menopausal women were complaints of anxiety; physical and mental exhaustion; and sleep problems. In no case were there any reports of severe menopausal symptoms among the women in the thematic groups. The results of the lipidogram study showed a significant interdependence (from $p < 0.05$ to $p < 0.01$) of high cholesterol, LDL cholesterol, VLDL cholesterol and atherogenicity index with BMI in menopausal women. The analysis of the results of the study of carbohydrate metabolism showed a significant interdependence of blood glucose levels ($p < 0.01$), glycated haemoglobin ($p < 0.1$) and the HOMA-IR index ($p < 0.05$) with BMI of menopausal women. The correlation was found in pairs: BMI - glucose level ($r_s = 0.36$ ($p < 0.01$)), BMI - HOMA-R index ($r_s = 0.26$ ($p < 0.05$)). Additionally, the level of melatonin (MT) in the saliva of patients was assessed. The level of MT in women in both groups ranged from 0.89 to 7.9 pg/ml and from 2.53 to 11.5 pg/ml, respectively, and averaged 6.62 [2.54; 7.42] and 8.78 [3.92; 11.08] pg/ml in clinical groups I and II ($p = 0.046$ by U test). Only 6 (30%) women with normal body weight had MT levels slightly exceeding the lower limit of normal. Patients were prescribed MT at a dose of 3 to 5 mg, depending on their initial level. At the end of the third month of treatment, the level of MT in women in the study groups was 16.54 [10.60; 20.56] and 24.62 [14.88; 30.02] pg/ml, respectively, which indicated an increase in its level by 2.5 times and 2.8 times, respectively, in the groups ($p = 0.027$ by U test). The women reported a 3-6 kg weight loss in group I and up to 2 kg in group II, which improved the mood and self-perception of all women in both groups. The level of the HOMA-R index decreased by an average of 33.3% in women of clinical group I and by 27.6% in women of group II. Improvement in sleep quality was noted in 100% of cases of sleep disorders in women of both subject groups. Thus, the treatment of autonomic symptoms without the use of hormonal drugs is possible and may be the only option for women with contraindications to estrogen or progestogen therapy, which leads to the search for drugs for alternative therapy of vasomotor symptoms.

Keywords: menopause, climacteric syndrome, obesity, metabolic syndrome, non-hormonal therapy.

Постановка проблеми. Зміна способу життя сучасної жінки в умовах тривалого перебування перед екраном комп'ютера і різних гаджетів, частого вживання в їжу висококалорійних рафінованих продуктів на тлі гіподинамії призводить до підвищення ризику формування метаболічного синдрому. Свій внесок у замикання «порочного кола» менопаузальних метаболічних порушень у жінок України робить не тільки згасання репродуктивної функції, а й життя протягом 3-х років в умовах війни та хронічного стресу. Зміна циркадних ритмів організму, пов'язаних із неглибоким переривчастим сном за умов нічних тревог, призводить до порушення вироблення мелатоніну (MT), який є одним із головних регуляторів не тільки сну, а й харчової поведінки в людини.

Мелатонін є антиоксидантом, протизапальним засобом, поглиначем вільних радикалів, регулятором циркадних ритмів і гормоном сну. Періоди секреторної активності МТ залежать від віку людини й умовно поділяються на три періоди. Періоди максимальної секреції відзначаються в нормі в дитячому віці та у віці настання менопаузи. Потім, у міру тривалості постменопаузи, його рівень різко знижується та в старості становить лише половину від попереднього [1,2,3]. Секреція МТ, підпорядкована контролю супрахізмального ядра гіпоталамуса, збільшується незабаром після настання темряви, а піки активності припадають між 2 і 4 годиною ранку та поступово знижуються в другу половину ночі з придушенням у ранковий і денний час [1,4]. Максимальний рівень МТ в епіфізі та крові людини спостерігається в середині ночі, а мінімальний - у денні години [1,5,6]. Саме тому, існування жінки в умовах війни та постійних тревол призводить до аномального його вироблення та сприяє розвитку метаболічних порушень.

Представництво мелатонінових рецепторів детектується в яєчниках та яйцеклітині. Також, мелатонін, впливаючи на рецептори гіпоталамус-гіпофіз-статевої системи, контролює регуляцію репродуктивних органів [1,7,8,9]. Він впливає на функціональну активність рецепторів естрогену і прогестерону, а вони, своєю чергою, можуть зміщувати пік секреції МТ, причому способи взаємодії статевих гормонів і МТ різні не лише в різні фази менструального циклу, а й у різні періоди життя жінки [1,10,11,12]. Додатково важливими є антиоксидантні властивості МТ, які дають змогу оптимізувати репродуктивну фізіологію вагітних жінок, усуваючи небажані окисно-нітрозативні реакції в клітинах яєчників та матки [13].

У 2009 р. Міжнародна діабетична федерація (IDF), Національний інститут серця, легенів і крові (NHLBI), Всесвітня організація охорони здоров'я, Міжнародне товариство атеросклерозу (IAS) та Міжнародна асоціація з вивчення ожиріння (IASO) опублікували визначення метаболічного синдрому (МС), згідно з яким діагноз МС встановлюють за наявності трьох критеріїв із п'яти: збільшення окружності талії (ОТ) (залежно від статі та етнічної приналежності), підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) або наявність специфічної терапії цього порушення, зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) менше ніж 1,0 ммоль/л у чоловіків і менше ніж 1,3 ммоль/л у жінок, або специфічна терапія цього порушення, підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) до 130 мм рт. ст. і більше або діастолічного АТ (ДАТ) до 85 мм рт. ст. і більше, глікемія натщесерце більше ніж 5,6 ммоль/л [14,15,16].

Незалежно від віку настання менопаузи її часто супроводжує розвиток МС [15]. У більшості досліджень показано, що настання менопаузи призводить до підвищення індексу маси тіла (ІМТ), погіршення ліпідного профілю крові, зростання частоти виникнення менопаузального МС [15,17]. Багатоцентрове епідеміологічне Національне дослідження здоров'я жінок (SWAN) показало, що частота формування менопаузального МС зростає за 6 років до менопаузи, а її зниження відбувається лише через 6 років після її настання.

Ключовою ланкою патогенезу менопаузального МС виступає незворотна гормональна перебудова в організмі жінки. Жирова тканина робить свій внесок у зміни гормонального профілю через ароматизацію слабких наднирникових андрогенів у більш активні андрогени та/або естрогени [15,18]. У хворих із МС виявлено порушення секреції гормону епіфіза - мелатоніну, що проявляються відсутністю фізіологічних підйомів екскреції його метаболіту 6-сульфатоксимелатоніну (6-COMT) у сечі вночі.

З огляду на безліч різноманітних ефектів МТ можливість терапевтичного застосування цього гормону становить великий інтерес на стику спектра медичних дисциплін [1,19,20,21,22,23,24]. Однак доцільність призначення екзогенного МТ в разі гінекологічної патології наразі все ще активно обговорюється.

Саме тому, з огляду на сучасну тенденцію до превентивних підходів в ендокринній гінекології, особливо при веденні пацієнток менопаузального віку з метою покращення в них якості життя, питання негормональної корекції менопаузальних розладів повинні включати оцінку наявності станів, що є наслідком хронічного стресу.

Аналіз останніх досліджень і публікацій.

І.С. Джерієва та співавт. [9] виявили кореляційний зв'язок між рівнем МТ і показниками інсулінорезистентності, а також усіма складовими МС. Лише зниження пікової секреції МТ підвищує ризик розвитку інсулінорезистентності, гіперглікемії, дисліпідемії (ХС ЛПВЩ і ТГ) та артеріальної гіпертензії відповідно в 3, 8, 1,4 і 1,6 рази [25].

Cipolla-Neto J. І співавт. довели, що енергетичний баланс і метаболізм перебувають під контролем циркадіанної системи та мають розподіл протягом доби [26,27]. Були отримані експериментальні дані, які свідчили на користь того, що МТ і автономна нервова система є медіаторами основних циркадіанних ритмів, впливають на циркадіанні рівні інсуліну і глюкози в крові. Нестача МТ у крові у епіфізектомованих тварин погіршує часову організацію і призводить до порушень кількох метаболічних параметрів, що належать до енергетичного обміну, таких як денна секреція інсуліну, толерантність до глюкози, чутливість до інсуліну, метаболічна адаптація до циклів «активність - годівля» і «відпочинок - голод». Метаболічні порушення, зумовлені відсутністю МТ у цих тварин, назвали діабетогенним синдромом, який містить у собі інсулінорезистентність як периферичну (печінка, жирова тканина, скелетна мускулатура), так і центральну (гіпоталамус). Зазначений стан може бути нівельований замісною терапією МТ або обмеженням харчування; при цьому фізична активність менш ефективна [26].

Крім того, культивування адипоцитів у середовищі, що імітує добовий ритм секреції МТ, упродовж 4 циклів призводило до синхронізації годинникових генів: Dm11, Clock, Per1. Цікаво й те, що в адипоцитах, поміщених у такі умови, нормалізувалися метаболічні функції [26].

Favero G.B. і співавтори в дослідженнях на тваринах показали, що МТ зменшує масу тіла та інтраперитонеальне відкладення жирової тканини, знижує рівень ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) у плазмі та підвищує чутливість до ендогенного лептину [27].

Дані клінічних досліджень про роль МТ у формуванні ожиріння суперечливі. Chojnaski С.В. і співавтори у своїх дослідженнях продемонстрували взаємозв'язок між низьким рівнем МТ [28]. У той час, як дослідження Walecka-Karisa Е. І співавт. не знайшли вище названої закономірності. Так як при їх дослідженні було виявлено, що у жінок з нервовою анорексією і у жінок з ожирінням секреція МТ вища, ніж у контрольній групі при нормальній масі тіла. Однак, в обох тематичних групах був порушений безпосередньо ритм секреції МТ. У роботі, опублікованій Walecka-Karisa Е., Chojnaski J. та ін. у 2015 р., було виявлено подібні зміни секреції МТ у жінок із нервовою анорексією та аліментарним ожирінням [29,30].

Автори встановили сильний кореляційний зв'язок між рівнем МТ і рівнем лютеїнізуючого гормону, тому підвищена секреція МТ у день інгібує функцію гонад і відіграє важливу роль у патогенезі розладів харчової поведінки [29,30]. На противагу цим фактам Е. Walecka-Karisa та співавт. у своєму дослідженні виявили негативну кореляцію між рівнем 6-COMT у сечі та ІМТ у жінок у постменопаузі, які страждають на ожиріння.

В експериментальних дослідженнях Chojnaski С., Walecka-Karisa Е. І співавт. показано, що МТ знижує вироблення соляної кислоти та пепсину, стимулює секрецію бікарбонатів у дванадцятипалій кишці та підшлунковій залозі [28]. Тобто, встановлено, що секреція і МТ, і серотоніну в жінок у постменопаузі знижена, що може призводити до емоційних і харчових розладів.

Дослідження впливу мелатоніну на вазомоторні симптоми розпочалося з 2004 р., коли було проведено подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження порівняно ефективності ізофлавонів сої (80 мг/день 3 місяці) і мелатоніну (3 мг/день 3 місяці) на вазомоторні симптоми [31]. Виявлено, що в групі плацебо спостерігався більш виражений ефект, ніж у групі, яка отримувала активний препарат мелатоніну [31, 32].

Аналогічний результат зареєстрували М.Р. Kotlarczyk et al., але водночас фізичний стан жінок поліпшувався, і переносимість препарату була хорошою [33].

У 2014 р. N. Parandavar et al. провели подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження за участю 240 жінок у постменопаузі. За шкалою Гріна знизилася загальна кількість балів як порівняно з вихідним рівнем, так і порівняно з плацебо ($p < 0,001$); також знизилися психологічні ($p < 0,001$), соматичні ($p < 0,003$), вазомоторні ($p < 0,001$) симптоми та сексуальна дисфункція ($p < 0,001$) [32].

Перше рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження з оцінки ефективності мелатоніну для купірування вазомоторних симптомів у 95 жінок із раком грудей в анамнезі провели W.Y. Chen et al. у 2014 р. Виявлено значне поліпшення якості сну, а частота і вираженість вазомоторних симптомів залишилися без змін [34].

Мета статті – розробити принципи негормональної корекції менопаузальних метаболічних порушень у жінок в умовах хронічного стресу залежно від маси тіла та оцінити його ефективність.

Виклад основного матеріалу.

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ): «Діагностика та превентивне лікування акушерських та гінекологічних захворювань при екстрагенітальній патології» (№ державної реєстрації 0120U101467, термін виконання - 2020-2023 рр.). Використовувався системний підхід до комплексу досліджень, проведених у жінок менопаузального віку, який був визначений окресленою метою. Обстеження жінок було повністю добровільним, можливість проведення якого виконано згідно з вимогами біомедичного комітету ДДМУ та з дотриманням основних положень клінічних настанов. Дослідження проведено протягом 2023-2025 рр.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням ліцензійного пакету прикладних програм STATISTICA v.6.1 (StatSoft, США) (серійний номер AGAR909E415822FA) із застосуванням параметричних і непараметричних методів аналізу. Для опису статистичних характеристик кількісних даних, розподілених за нормальним законом, використовували середню арифметичну (M) та стандартне відхилення (SD), при анормальному законі розподілу даних – медіану (Me) з інтерквартильним розмахом [25%; 75%]. При виконанні порівняння показників у 2-х групах застосовували параметричний критерій Стюдента (t) або непараметричний критерій Манна-Уїтні (U). Порівняння відносних показників проводили за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2) та двостороннім точним критерієм Фішера (FET). Взаємозв'язок між кількісними ознаками оцінено за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (rs). Критичний рівень статистичної значущості результатів досліджень (p) прийнято $\leq 0,05$, при $0,05 < p < 0,10$ визначено тенденцію до змін.

Для досягнення поставленої мети роботи на базі гінекологічних відділень Регіонального медичного центру родинного здоров'я м. Дніпро відібрано 60 жінок із менопаузальними порушеннями (IMT 25,9 (2,5) $кг/м^2$: 40 (66,7%) жінок із надлишковою масою тіла (IMT 27,1 (1,9) $кг/м^2$) склали I клінічну групу, 20 (33,3%) жінок з IMT від 20 до 25 $кг/м^2$ (IMT 23,4 (1,5) $кг/м^2$) – II клінічну групу. Вік пацієнток коливався від 45 до 55 років та в середньому склав 50,1 (2,9) та 49,4 (3,1) років відповідно по групах ($p > 0,05$).

Критеріями включення жінок до I групи спостереження були: інтактна матки, наявність менопаузальних симптомів, відсутність бажання жінки приймати менопаузальну гормональну терапію або наявність протипоказів до неї, надлишкова маса тіла або ожиріння.

Критерієм включення жінок до групи контролю була нормальна маса тіла та аналогічні вище зазначені вимоги.

Критерії виключення пацієнток із дослідження були: тривалість постменопаузи більше 5 років, гістеректомія в анамнезі, вказівки в анамнезі на прийом менопаузальної гормональної терапії, а також приймання ліків, що знижують вироблення мелатоніну (β -блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, інгібіторів ангіотензину).

Для виявлення наявності менопаузального синдрому застосовували опитувальник, згідно із Наказом Міністерства охорони здоров'я України №1039 [38], який складається з 6 запитань.

Ключовим моментом верифікації пре- та менопаузальних порушень була оцінка скарг пацієнтки, значущим для оцінки виразності симптоматики було використання спеціальної оціночної міжнародної шкали Menopause Rating Scale (MRS) з оцінки симптомів менопаузи.

Найчастішими скаргами жінок менопаузального віку були скарги на відчуття стурбованості (внутрішній неспокій, панічний настрій); відчуття фізичного та психічного виснаження (зниження загальної працездатності, погіршення пам'яті, послаблення концентрації уваги, забудькуватість); проблеми зі сном (важкість засинання, прокидання вночі, завчасне прокидання). Структура симптомів наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Оцінка показників ступеня тяжкості менопаузальних симптомів

Симптоми, на які жінки скаржилися	Тематичні групи		р між групами*
	I клінічна група (n=40)	I клінічна група (n=20)	
Напади відчуття жару, пітливості (епізоди пітливості)	6 (15%)	4 (20%)	0,624
Неприємні відчуття у ділянці серця (незвичне відчуття серцебиття, порушення серцевого ритму, прискорення серцебиття, відчуття стиснення у грудній клітці)	8 (20%)	-	[°] 0,043
Проблеми зі сном (важкість засинання, прокидання вночі, завчасне прокидання)	38 (95%)	15 (75%)	0,023
Депресивний настрій (відчуття пригнічення, суму, плаксивість, відсутність мотивації, зміни настрою).	28 (70%)	8 (40%)	0,025
Дратівливість (знервованість, внутрішня напруга, агресивність).	23 (57,5%)	6 (30%)	0,044
Відчуття стурбованості (внутрішній неспокій, панічний настрій)	39 (97,5%)	11 (55%)	<0,001
Відчуття фізичного та психічного виснаження (зниження загальної працездатності, погіршення пам'яті, послаблення концентрації уваги, забудькуватість)	36 (90%)	16 (80%)	0,283
Проблеми зі статевим життям (зміна сексуального бажання, сексуальної активності та задоволення від сексу)	15 (37,5%)	7 (35%)	0,850
Проблеми із сечовиділенням (важкість сечовиділення, збільшена необхідність сечовиділення, нетримання сечі)	1 (2,5%)	-	[°] 1,00
Сухість слизової оболонки піхви (відчуття сухості та печіння у піхві, важкість проведення статевих актів)	4 (10%)	1 (5%)	0,509
Неприємні відчуття у суглобах та м'язах (біль у суглобах, скарги, подібні до ревматизму).	6 (15%)	-	[°] 0,165

Примітка. * – за критерієм χ^2 Пірсона ([°] - за критерієм FET)

Інтерпретація результатів оцінки симптомів менопаузи наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Оцінка показників ступеня тяжкості менопаузальних симптомів

Кількість балів	Тематичні групи		p між групами *
	I клінічна група (n=40)	II клінічна група (n=20)	
Середня кількість балів, M (SD)	8,1 (2,9)	7,0 (3,5)	χ^2 0,213
0-4 бали – немає симптомів або слабо виражені	2 (5%)	4 (20%)	0,068
5-8 балів – слабкі симптоми	26 (65%)	10 (50%)	0,264
9-15 балів – помірні симптоми	12 (30%)	6 (30%)	1,00
>16 балів – тяжкі симптоми	-	-	—

Примітка. * – за критерієм χ^2 Пірсона (χ^2 - за t-критерієм Стьюдента)

В жодному випадку мова не йшла про тяжкі менопаузальні симптоми у жінок обох клінічних груп.

Результати дослідження ліпідограми, наведені в таблиці 3, свідчили про наявність істотної взаємозалежності (від $p < 0,05$ до $p < 0,01$) високих рівнів холестерину, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та індексу атерогенності від ІМТ жінок менопаузального віку.

Таблиця 1

Характеристика ліпідного обміну в жінок тематичних груп, M (SD)

Показник	Клінічна група		p між групами за t-критерієм
	I група (n=40)	II група (n=20)	
Холестерин (ХС), ммоль/л	5,79 (0,93)	5,22 (0,48)	0,012
Тригліцериди, ммоль/л	1,94 (0,56)	1,86 (0,61)	0,589
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,08 (0,59)	2,66 (0,65)	0,015
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,516 (0,125)	0,438 (0,092)	0,016
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,64 (0,41)	1,72 (0,32)	0,426
Індекс атерогенності (ІА)	2,51 (0,48)	2,10 (0,54)	0,006

Результати дослідження вуглеводного обміну, наведені в таблиці 4, свідчать про наявність істотної взаємозалежності рівнів глюкози в крові ($p < 0,01$), гликозильованого гемоглобіну ($p < 0,1$) та індексу HOMA-IR ($p < 0,05$) від ІМТ жінок менопаузального віку.

Таблиця 4

Характеристика вуглеводного обміну у жінок тематичних груп, М (SD) або Me [25%; 75%]

Показник	Клінічна група		p між групами *
	I група (n=40)	II група (n=20)	
Інсулін, мкЕд/мл	11,02 (1,68)	11,24 (1,39)	0,616
Глюкоза в крові, ммоль/л	4,34 (0,82)	3,76 (0,53)	0,006
Індекс НОМА	2,10 (0,45)	1,86 (0,22)	0,028
Глікозильований гемоглобін, %	4,8 [4,4; 5,3]	4,4 [4,1; 4,7]	0,072**

Примітка. * – за t-критерієм Стьюдента; ** – за U-критерієм Манна-Уїтні.

Відповідні коефіцієнти кореляції дорівнювали: ІМТ з рівнем глюкози – $r_s = 0,36$ ($p < 0,01$), ІМТ з індексом НОМА – $r_s = 0,26$ ($p < 0,05$).

Враховуючи дані щодо впливу зниження секреції МТ на порушення чутливості тканин до інсуліну, що сприяє розвитку ІР, виникненню та прогресуванню ожиріння з розвитком МС; а також той факт, що низький рівень МТ може призводити до підвищення концентрації естрогенів та обумовлювати гіперпроліферативні процеси з боку репродуктивної системи, для досягнення поставленої в роботі мети, додатково проводили оцінку рівню МТ в слині.

Рівень МТ в слині визначався на базі медичної лабораторії Діла, згідно якої нормативними вважалися показники 21:00-4:49 часу від 10 до 58 пг/мл.

Рівень МТ у жінок в обох групах коливався від 0,89 до 7,9 пг/мл та від 2,53 до 11,5 пг/мл відповідно по групах, та в середньому становив 6,62 [2,54; 7,42] та 8,78 [3,92; 11,08] пг/мл в I та II клінічній групі ($p = 0,046$ за U-критерієм).

Лише в 6 (30%) жінок з нормальною масою тіла рівень МТ перебільшував незначним чином нижню межу норми.

Особливістю МТ є широкий спектр його негайних, відстрочених і хронобіотичних ефектів. Фактично біологічна роль МТ полягає в тому, щоб ініціювати в нічну фазу пристосувальні механізми для відпочинку та за допомогою відтермінованих ефектів підготувати фізіологію та поведінку для адаптації до активності в денну фазу.

Негайні ефекти МТ є наслідком його класичної гормональної дії та проявляються протягом ночі. У цей час відбувається секреція МТ, він присутній у крові та спинномозковій рідині. У людини, як виду з денною активністю, ці ефекти МТ включають індукцію сну, зниження АТ і температури, зниження секреції кортизолу, підвищення резистентності до інсуліну і зниження толерантності до глюкози.

Відстрочені ефекти МТ запускаються вночі, але реалізуються тільки протягом наступного дня після припинення гормонального сигналу [35]. Відстроченими ефектами МТ в людини є індукція денної чутливості до інсуліну,

підвищення чутливості підшлункової залози до глюкози, індукована інкретинами секреція інсуліну, збільшення АТ та споживання енергії в денні години.

Відстрочені ефекти МТ поділяють на проксимальні та дистальні. Проксимальні відстрочені ефекти МТ проявляються одразу після припинення його дії на рецептори. За адекватної синхронізації організму з циклом світло/темрява ці ефекти проявляються напочатку наступного дня і можуть тривати кілька годин.

Одним із проксимальних ефектів МТ є регуляція експресії циркадіанних генів петлі зворотного зв'язку транскрипції-трансляції (The Transcription-Translation Feedback Loop) у клітинах ЦНС і β -клітинах підшлункової залози.

У людини проксимальний відтермінований ефект МТ найкраще вивчений на β -клітинах підшлункової залози: він впливає на життєвий цикл, функцію і циркадіанний ритм β -клітин, сенситизує їх до глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1), що призводить до збільшення секреції інсуліну [36,37].

Для МС також характерні зміни ліпідного спектра крові. У більшості клінічних досліджень показано, що МТ чинить антиатерогенну дію, діючи як акцептор вільних радикалів, а також завдяки антиоксидантним і протизапальним властивостям [39]. Вплив МТ на ліпідний обмін може бути опосередкований через зменшення кількості ХС ЛПНЩ-рецепторів та інгібування транспорту жирних кислот у деякі типи жирової тканини [40]. Також встановлено, що МТ інгібує окислювальні модифікації ХС ЛПНЩ у жінок у постменопаузі з нормальним ліпідним профілем [40].

Саме враховуючи вищезазначені наукові данні, ми призначали пацієнткам МТ дозою від 3 до 5 мг залежно від початкового його рівня.

Наприкінці третього місяця прийому рівень МТ в жінок тематичних груп становив 16,54 [10,60; 20,56] та 24,62 [14,88; 30,02] пг/мл відповідно по групах, що свідчило про зростання його рівня в 2,5 разів та 2,8 разів відповідно по групах ($p=0,027$ за за U-критерієм).

Жінки відмічали зниження маси тіла на 3-6 кг в групі I та до 2-х кг в групі II, що покращувало настрій та сприйняття себе в усіх жінок обох груп.

Показники вгледовного обміну мали певні зміни: рівень індексу НОМА знизився у жінок I клінічної групи знизився в середньому на 33,3% та 27,6% у жінок II групи.

Важливим враховували оцінку терапевтичного впливу МТ на якість сну у цих жінок, адже це було саме однією з головних скарг пацієнток. Ці скарги за собою пригуквали скарги на фізичне та психічне виснаження, як наслідок хронічного недосипу та денної втоми.

Також, депривація сну є відомою причиною метаболічних порушень, таких як ожиріння, ІР, ЦД і МС [41], яка призводить до затримки циркадіанної фази секреції МТ та підвищення рівня лептину [41]. Навіть незначне щоденне вкорочення нічного сну, яке може не відчуватися людиною, збільшує резистентність до інсуліну та масу тіла [42].

Існування зв'язку між збільшенням синтезу ендогенного МТ в нічний час і «відкриттям воріт сну» підштовхнуло вчених висловити припущення про здатність МТ індукувати настання сну за допомогою блокади механізму, що підтримує неспання. Ця концепція приписує нічному виробленню МТ приписує нічному виробленню МТ властивість перемикання організму з біологічного дня на біологічну ніч. У зв'язку з цим висунуто припущення, що прийом МТ може, регулюючи циркадіанний ритм активності/неспання, ініціювати сон і покращувати його якість [43].

Покращення якості сну відмічали в 100% випадках при його порушеннях жінки обох тематичних груп. Цікавим був той факт, що чим нижчим був вихідний рівень МТ, тим вищою була ефективність застосування препарату. Це підтвердило гіпотезу про роль МТ у регулюванні сну і показало, що лікування МТ сприяло нормалізації циркадіанного ритму сну.

Після проведення повторної оцінки показників ступеня тяжкості менопаузальних симптомів встановлено, що лише у 3 жінок з 12 з групи I відмічалися помірні симптоми менопаузи, в той час, як у 9 – слабкі прояви. У жінок II клінічної групи симптоми мали лише слабкі прояви. Пацієнтки, насамперед, пов'язували це покращення із нормалізацією сну та зниженням ваги. Це підіймало їх самооцінку, покращувало стосунки у сім'ї та сприяло зниженню проявів менопаузальних симптомів.

Висновки.

1. Лікування ВС без застосування гормональних препаратів можливе і може бути єдиним варіантом для жінок із протипоказами до терапії естрогенами або прогестагенами, що зумовлює пошук лікарських засобів для альтернативної терапії вазомоторних симптомів.

2. Прийом мелатоніну в дозі 3-5 мг сприяє настанню сну та нормалізує тимчасові характеристики сну. Виявлено позитивний вплив препарату на час засинання, зниження кількості нічних пробуджень, збільшує тривалість сну та покращує його якість та полегшує ранкове пробудження.

3. Завдяки нормалізації рівня мелатоніну відбувається корегування харчової поведінки, зниження проявів інсулінорезистентності, наслідком чого є зниження маси тіла.

Література:

1. Дука Ю. М. Роль мелатоніну в реалізації репродуктивних планів жінки: від менархе до фізіологічного перебігу гестаційного процесу (огляд літератури) / Ю. М. Дука, Д. Р. Дука // Український журнал Здоров'я жінки. – 2025. – № 1. – С. 71-82.
2. Administration of melatonin for prevention of preterm birth and fetal brain injury associated with premature birth in a mouse model / J. Y. Lee, H. Song, O. Dash, M. Park, N. E. Shin, M. W. McLane et al. // Am. J. Reprod. Immunol. – 2019. – Vol. 82, No 3. – e13151. doi: 10.1111/aji.13151.
3. Oxidative stress-mediated aging during the fetal and perinatal periods // L. Marseglia, G. D'Angelo, S. Manti, T. Arrigo, I. Barberi, R. J. Reiter et al. // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2014. – P. 358375. doi: 10.1155/2014/358375.

4. Pfeffer M. The endogenous melatonin (MT) signal facilitates reentrainment of the circadian system to light-induced phase advances by acting upon MT2 receptors / M. Pfeffer, A. Rauch, H. W. Korf // *Chronobiol. Int.* – 2012. – Vol. 29, No 4. – P. 415-429. doi: 10.3109/07420528.2012.667859.
5. Albrecht U. The mammalian circadian clock: a network of gene expression / U. Albrecht // *Front. Biosci.* – 2004. – No 9. – P. 48-55. doi: 10.2741/1196.
6. High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light / C. Cajochen, M. Münch, S. Kriebel, K. Kräuchi, R. Steiner, P. Oelhafen et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, No 3. – P. 1311-1316. doi: 10.1210/jc.2004-0957.
7. Irmak M. K. (2005). Melatonin seems to be a mediator that transfers the environmental stimuli to oocytes for inheritance of adaptive changes through epigenetic inheritance system / M. K. Irmak, T. Topal, S. Oter // *Medical Hypotheses.* – 2005. – No 2. – P. 1138-1143.
8. Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicle does not directly influence progesterone production / Y. Nakamura, H. Tamura, H. Takayama, H. Kato // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol. 80. – P. 1012-1016. doi:10.1016/S0015-0282(03)01008-2.
9. The rat oocyte synthesizes melatonin Reproduction / K. Sakaguchi, M. T. Itoh, N. Takahashi, W. Tarumi, B. Ishizuka // *Fertility and Development.* – 2013. – Vol. 25, No 4 – P. 674-682. doi: 10.1071/RD12091.
10. Arendt J. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland / J. Arendt // London: Chapman & Hall, 1995. – 331 p.
11. Bellipanni G. Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: A randomized and placebo controlled study / G. Bellipanni, P. Bianchi, W. Pierpaoli, D. Bulian, E. Ilyia // *Exp. Gerontol.* – 2001. – No 36. – P. 297-310.
12. Brzezinski A. Melatonin, clock genes, and mammalian reproduction: what is the link? / A. Brzezinski, S. Rai, A. Purohit, S. R. Pandi-Perumal // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, No 24. – P. 13240. doi: 10.3390/ijms222413240.
13. Reiter R. J. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology / R. J. Reiter, D. X. Tan, A. Korkmaz, S. A. Rosales-Corral // *Hum. Reprod. Update.* – 2014. – Vol. 20, No 2. – P. 293-307. doi: 10.1093/humupd/dmt054.
14. Metabolic Syndrome / D. W. Lam, D. LeRoith, K. R. Feingold, S. F. Ahmed, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos // In: *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. 2019 Feb 11.
15. Ziaei S. Correlation between hormonal statuses and metabolic syndrome in postmenopausal women / S. Ziaei, H. Mohseni // *J. Family Reprod. Health.* – 2013. – Vol. 7, No 2. – P. 63-66.
16. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K. G. Alberti, R. H. Eckel, S. M. Grundy, P. Z. Zimmet, J. I. Cleeman, K. A. Donato et al. *Circulation.* – 2009. – Vol. 120, No 16. – P. 1640-1645. doi: 10.14341/2071-8713-5281
17. Factors associated with adiposity, lipid profile disorders and the metabolic syndrome occurrence in premenopausal and postmenopausal women / E. Suliga, D. Kozieł, E. Cieśla, D. Rębak, S. Głuszek // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, No 4. – P. e0154511.
18. Mechanisms in endocrinology: Metabolic syndrome through the female life cycle / A. Vryonidou, S. A. Paschou, G. Muscogiuri, F. Orio, D. G. Goulis // *Eur. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 173, No 5. – P. 153-163.
19. Pierpaoli W. Neuroimmunomodulation of aging. A program in the pineal gland / W. Pierpaoli // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1998. – Vol. 840. – P. 491-497.
20. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology/ R. J. Reiter, D. X. Tan, A. Korkmaz, S. A. Rosales-Corral // *Hum. Reprod. Update.* – 2014. – Vol. 20, No 2. – P. 293-307. doi: 10.1093/humupd/dmt054.

21. Srinivasan V. Melatonin in antinociception: its therapeutic applications / V. Srinivasan, E. C. Lauterbach, K. Y. Ho // *Curr. Neuropharmacol.* – 2012. – Vol. 10, No 2. – P. 167-178.
22. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis / L. J. Su, J. H. Zhang, H. Gomez, R. Murugan, X. Hong, D. Xu et al. // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2019. – Vol. 30. – P. 1-13. doi: 10.1155/2019/5080843.
23. Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin/ D. X. Tan, L. C. Manchester, R. Hardeland, S. Lopez-Burillo, J. C. Mayo, R. M. Sainz et al. // *J. Pineal. Res.* – 2003. – Vol. 34. – P. 75-78. doi: 10.1034/j.1600-079x.2003.02111.x.
24. One molecule, many derivatives: A never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? / D. X. Tan, L. C. Manchester, M. P. Terron, L. J. Flores, R. J. Reiter // *J. Pineal. Res.* – 2007. – Vol. 42. – P. 28-42. doi: 10.1111/j.1600-079X.2006.00407.x.
25. Джериева И. С. Мелатонин как регулятор метаболических процессов / И. С. Джериева, Н. И. Волкова, С. И. Рапопорт // *Клиническая медицина.* – 2012. – Т. 90, №10. – С. 27–30.
26. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review / J. Cipolla-Neto, F. G. Amaral, S. C. Afeche, D. X. Tan, R. J. Reiter // *J. Pineal Res.* – 2014. – Vol. 56, No 4. – P. 371–381.
27. Melatonin reduces obesity and restores adipokine patterns and metabolism in obese (ob/ob) mice / G. Favero, A. Stacchiotti, S. Castrezzi, F. Bonomini, M. Albanese, R. Rezzani et al. // *Nutr. Res.* – 2015. – Vol. 35, No 10. – P. 891–900.
28. Effects of fluoxetine and melatonin on mood, sleep quality and body mass index in postmenopausal women / C. Chojnacki, E. Walecka-Kapica, G. Klupinska, M. Pawlowicz, A. Blonska, J. Chojnacki // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 66, No 5. – P. 665-671.
29. The effect of melatonin supplementation on the quality of sleep and weight status in postmenopausal women / E. Walecka-Kapica, G. Klupinska, J. Chojnacki, K. Tomaszewska-Warda, A. Biocska, C. Chojnacki // *Prz. Menopauzalny.* – 2014. Vol. 13, No 6. – P. 334-338.
30. Melatonin and female hormone secretion in postmenopausal overweight women / E. Walecka-Kapica, J. Chojnacki, A. Stepień, P. Wachowska-Kelly, G. Klupinska, C. Chojnacki // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. Vol. 16, No 1. – P. 1030-1042.
31. Gursoy A. Y. Melatonin in aging women / A. Y. Gursoy, M. Kiseli, G. S. Caglar // *Climacteric.* – 2015. – Vol. 18. – P. 1-7. doi: 10.3109/13697137.2015.1052393.
32. The effect of melatonin on climacteric symptoms in menopausal women; a double-blind, randomized controlled, clinical trial / N. Parandavar, K. Abdali, S. Keshtgar, M. Emamghoreishi, S. Amooee // *Iran J. Public Health.* – 2014. – Vol. 43, No 10. – P. 1405-1416.
33. Melatonin osteoporosis prevention study (MOPS): a randomized, double-blind, placebo-controlled study examining the effects of melatonin on bone health and quality of life in perimenopausal women / M. P. Kotlarczyk, H. C. Lassila, C. K. O'Neil, F. D'Amico, L. T. Enderby, P. A. Witt-Enderby, J. L. Balk // *J. Pineal Res.* – 2012. – Vol. 52, No 4. – P. 414-26. doi:10.1111/j.1600-079X.2011.00956.x.
34. A randomized, placebo-controlled trial of melatonin on breast cancer survivors: impact on sleep, mood, and hot flashes / W. Y. Chen, A. Giobbie-Hurder, K. Gantman, J. Savoie, R. Scheib, L. M. Parker et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2014. – Vol. 145, No 2. – P. 381-388. doi: 10.1007/s10549-014-2944-4.
35. Nocturnal activation of melatonin receptor type 1 signaling modulates diurnal insulin sensitivity via regulation of PI3K activity / S. Owino, A. Sánchez-Bretaña, C. Tchio, E. Cecon, A. Karamitri, J. Dam et al. // *J. Pineal. Res.* – 2018. – Vol. 64, No 3. – 20 p. doi: 10.1111/jpi.12462
36. Activation of Melatonin Signaling Promotes β -Cell Survival and Function / S. Costes, M. Boss, A. P. Thomas, A. V. Matveyenko // *Mol. Endocrinol.* – 2015. Vol. 29, No 5. – P. 682-692. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2014-1293>
37. Kemp D. M. Identification and functional characterization of melatonin Mel 1a receptors in pancreatic beta cells: potential role in incretin-mediated cell function by sensitization of cAMP signaling / D. M. Kemp, M. Ubeda, J. F. Habener // *Mol Cell Endocrinol.* – 2002. – Vol. 191, No 2. – P. 157-166. doi: 10.1016/S0303-7207(02)00064-3

38. Наказ МОЗ України №1039 від 17.06.2022 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді».

39. Melatonin and its atheroprotective effects: A review / G. Favero, L. F. Rodella, R. J. Reiter, R. Rezzani // *Molec. Cell. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 382. – P. 926-937.

40. Gursoy A. Y. Melatonin in aging women / A. Y. Gursoy, M. Kiseli, G. S. Caglar // *Climacteric.* – 2015. – Vol. 18, No 6. – P. 1-7.

41. Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression / R. J. Reiter, D-X. Tan, A. Korkmaz, S. Ma // *Ann. Med.* – 2012. – Vol. 44, No 6. – P. 564-577. doi: 10.3109/07853890.2011.586365

42. The Impact of Sleep Debt on Excess Adiposity and Insulin Sensitivity in Patients with Early Type 2 Diabetes Mellitus / T. Arora, M. Z. Chen, A. R. Cooper, R. C. Andrews, S. Taheri // *J. Clin. sleep Med : JCSM : Off Publ Am Acad Sleep Med.* – 2016. – Vol. 12, No 5. – P. 673-680. doi: 10.5664/jcsm.5792

43. Quera-Salva M. A. Melatonin: Physiological and pharmacological aspects related to sleep: The interest of a prolonged-release formulation (Circadin®) in insomnia / M. A Quera-Salva., B. Clausturat // *Encephale.* – 2018. – Vol. 44, No 6. – P. 548-557. doi: 10.1016/j.encep.2018.06.005

References:

1. Duka, Yu. M., & Duka, D. R. (2025) Rol melatoninu v realizatsii reproduktyvnykh planiv zhinky: vid menarkhe do fiziologichnoho perebihu hestatsiinoho protsesu (ohliad literatury) [The role of melatonin in the implementation of women's reproductive plans: from menarche to the physiological course of the gestational process (literature review)]. *Ukrainskyi zhurnal Zdorovia zhinky – Ukrainian Journal Health of Woman*, 1, 71-82 [in Ukrainian].

2. Lee, J. Y., & Song, H., & Dash, O., & Park, M., & Shin, N. E., & McLane, M. W., & et al. (2019) Administration of melatonin for prevention of preterm birth and fetal brain injury associated with premature birth in a mouse model. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 82 (3), e13151. [in English].

3. Marseglia, L., & D'Angelo, G., & Manti, S., & Arrigo, T., & Barberi, I., & Reiter, R. J., & et al. (2014) Oxidative stress-mediated aging during the fetal and perinatal periods. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 358375. [in English].

4. Pfeffer, M., & Rauch, A., & Korf, H. W. (2012) The endogenous melatonin (MT) signal facilitates reentrainment of the circadian system to light-induced phase advances by acting upon MT2 receptors. *Chronobiol. Int.*, 29 (4), 415-429. [in English].

5. Albrecht U. (2004) The mammalian circadian clock: a network of gene expression. *Front. Biosci.*, 9, 48-55. [in English].

6. Cajochen, C., & Münch, M., & Kriebel, S., & Kräuchi, K., & Steiner, R., & Oelhafen, P. & et al. (2005) High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90, 3, 1311-1316. [in English].

7. Irmak, M. K., & Topal, T., & Oter, S. (2005). Melatonin seems to be a mediator that transfers the environmental stimuli to oocytes for inheritance of adaptive changes through epigenetic inheritance system. *Medical Hypotheses.*, 2, 1138-1143. [in English].

8. Nakamura, Y., & Tamura, H., & Takayama, H., & Kato, H. (2003) Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicle does not directly influence progesterone production. *Fertil. Steril.*, 80, 1012-1016. [in English].

9. Sakaguchi, K., & Itoh, M. T., & Takahashi, N., & Tarumi, W., & Ishizuka, B. (2013) The rat oocyte synthesizes melatonin. *Reproduction. Fertility and Development*, 25, 4, 674-682. [in English].

10. Arendt J. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland (1995) London: Chapman & Hall, 1995. – 331 p. [in English].

11. Bellipanni, G., & Bianchi, P., & Pierpaoli, W., & Bulian, D., & Ilyia, E. (2001) Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: A randomized and placebo controlled study. *Exp. Gerontol.*, 36, 297-310. [in English].

12. Brzezinski, A., & Rai, S. A., & Purohit, S. R. (2021) Pandi-Perumal Melatonin, clock genes, and mammalian reproduction: what is the link? *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 24, 13240. [in English].
13. Reiter R. J., & Tan, D. X., & Korkmaz, A., & Rosales-Corral, S. A. (2014) Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum. Reprod. Update.*, 20, 2, 293-307. [in English].
14. Lam, D. W., LeRoith, D., Feingold, K. R., Ahmed, S. F., Anawalt, B., Blackman, M. R., Boyce, A., Chrousos, G. (2000) Metabolic Syndrome. In: *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. 2019 Feb 11.
15. Ziaei, S., & Mohseni, H. (2013) Correlation between hormonal statuses and metabolic syndrome in postmenopausal women., 7, 2, 63-66. [in English].
16. Alberti, K. G., & Eckel, R. H., & Grundy, S. M., & Zimmet, P. Z., & Cleeman, J. I., & Donato, K. A., & et al. (2009) Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.*, 120, 16, 1640-1645. [in English]
17. Suliga, E., & Kozieł, D., & Cieśla, E., & Rębak, D., & Głuszek, S. (2016) Factors associated with adiposity, lipid profile disorders and the metabolic syndrome occurrence in premenopausal and postmenopausal women. *PLoS One.*, 11, 4, e0154511. [in English]
18. Vryonidou, A., & Paschou, S. A., & Muscogiuri, G., & Orio, F., & Goulis, D. G. (2015) Mechanisms in endocrinology: Metabolic syndrome through the female life cycle. *Eur. J. Endocrinol.*, 173, 5, 153-163. [in English]
19. Pierpaoli W. (1998) Neuroimmunomodulation of aging. A program in the pineal gland. *Ann. NY Acad. Sci.*, 840, 491-497. [in English]
20. Reiter, R. J., & Tan, D. X., & Korkmaz, A., & Rosales-Corral, S. A. (2014) Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum. Reprod. Update.*, 20, 2, 293-307. [in English].
21. Srinivasan, V., & Lauterbach, E. C., & Ho, K. Y. (2012) Melatonin in antinociception: its therapeutic applications. *Curr. Neuropharmacol.*, 10, 2, 167-178. [in English].
22. Su, L. J., & Zhang, J. H., & Gomez, H., & Murugan, R., & Hong, X., & Xu, D. & et al. (2019) Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 30, 1-13. [in English].
23. Tan, D. X., & Manchester, L. C., & Hardeland, R., & Lopez-Burillo, S., & Mayo, J. C., & Sainz, R. M., & et al. (2003) Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. *J. Pineal. Res.*, 34, 75-78. [in English].
24. Tan, D. X., & Manchester, L. C., & Terron, M. P., & Flores, L. J., & Reiter, R. J. (2007) One molecule, many derivatives: A never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J. Pineal. Res.*, 42, 28-42. [in English].
25. Dzherieva I. S., & Volkova, N. I., & Rapoport, S. I. (2012) Melatonin kak reguliator metabolicheskikh processov [Melatonin as a regulator of metabolic processes]. *Klinicheskaya medicina. – Clinical medicine*, 90, 10, 27–30. [in Russian]
26. Cipolla-Neto, J., & Amaral, F. G., & Afeche, S. C., & Tan, D. X., & Reiter, R. J. (2014) Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J. Pineal Res.*, 56, 4, 371–381. [in English]
27. Favero, G., & Stacchiotti, A., & Castrezzati, S., & Bonomini, F., & Albanese, M., & Rezzani, R., & et al. (2015) Melatonin reduces obesity and restores adipokine patterns and metabolism in obese (ob/ob) mice. *Nutr. Res.*, 35, 10, 891–900. [in English]
28. Chojnacki, C., & Walecka-Kapica, E., & Klupinska, G., & Pawlowicz, M., & Blonska, A., & Chojnacki, J. (2015) Effects of fluoxetine and melatonin on mood, sleep quality and body mass index in postmenopausal women. *J. Physiol. Pharmacol.*, 66, 5, 665-671. [in English]

29. Walecka-Kapica, E., & Klupicka, G., & Chojnacki, J., & Tomaszewska-Warda, K., & Biocska, A., & Chojnacki, C. (2014) The effect of melatonin supplementation on the quality of sleep and weight status in postmenopausal women. *Prz. Menopauzalny.*, 13, 6, 334-338. [in English]
30. Walecka-Kapica, E., & Chojnacki, J., & Stepien, A., & Wachowska-Kelly, P., Klupinska, G., & Chojnacki, C. (2015) Melatonin and female hormone secretion in postmenopausal overweight women. *Int. J. Mol. Sci.*, 16, 1, 1030-1042. [in English]
31. Gursoy, A. Y. & Kiseli, M., & Caglar, G. S. (2015) Melatonin in aging women. *Climacteric*, 18, 1-7. [in English]
32. Parandavar, N., & Abdali, K., & Keshtgar, S., & Emamghoreishi, M., & Amooee, S. (2014) The effect of melatonin on climacteric symptoms in menopausal women; a double-blind, randomized controlled, clinical trial. *Iran J. Public Health.*, 43, 10, 1405-1416. [in English]
33. Kotlarczyk, M. P., & Lassila, H. C., & O'Neil, C. K., & D'Amico, F., & Enderby, L. T., & Witt-Enderby, P. A., & Balk, J. L. (2012) Melatonin osteoporosis prevention study (MOPS): a randomized, double-blind, placebo-controlled study examining the effects of melatonin on bone health and quality of life in perimenopausal women. *J. Pineal Res.*, 52, 4, 414-26. [in English]
34. Chen, W. Y., & Giobbie-Hurder, A., & Gantman, K., & Savoie, J., & Scheib, R., & Parker, L. M., & et al. (2014) A randomized, placebo-controlled trial of melatonin on breast cancer survivors: impact on sleep, mood, and hot flashes. *Breast Cancer Res. Treat.*, 145, 2, 381-388. [in English]
35. Owino, S., & Sánchez-Bretaña, A., & Tchio, C., & Cecon, E., & Karamitri, A., & Dam, J., & et al. (2018) Nocturnal activation of melatonin receptor type 1 signaling modulates diurnal insulin sensitivity via regulation of PI3K activity. *J. Pineal. Res.*, 64, 3, 20. [in English]
36. Costes, S., & Boss, M., & Thomas, A. P., & Matveyenko, A. V. (2015) Activation of Melatonin Signaling Promotes β -Cell Survival and Function. *Mol. Endocrinol.*, 29, 5, 682-692. [in English]
37. Kemp, D. M., & Ubeda, M., & Habener, J. F. (2002) Identification and functional characterization of melatonin Mel 1a receptors in pancreatic beta cells: potential role in incretin-mediated cell function by sensitization of cAMP signaling. *Mol Cell. Endocrinol.*, 191, 2, 157-166. [in English]
38. Nakaz MOZ Ukrainy №1039 vid 17.06.2022 «Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Menopauzalni porushennia ta inshi rozlady v perymenopauzalnomu periodi» [Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1039 dated 17.06.2022 'Unified Clinical Protocol of Primary, Secondary (Specialised), Tertiary (Highly Specialised) Medical Care 'Menopausal Disorders and Other Disorders in the Perimenopausal Period']. [in Ukrainian].
39. Favero, G., & Rodella, L. F., & Reiter, R. J., & Rezzani, R. (2014) Melatonin and its atheroprotective effects: A review. *Molec. Cell. Endocrinol.*, 382, 926-937. [in English]
40. Gursoy A. Y., & Kiseli, M., & Caglar, G. S. (2015) Melatonin in aging women. *Climacteric.*, 18, 6, 1-7. [in English]
41. Reiter, R. J., & Tan, D-X., & Korkmaz, A., & Ma, S. (2012) Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Ann. Med.*, 44, 6, 564-577. [in English]
42. Arora, T., & Chen, M. Z., & Cooper, A. R., & Andrews, R. C., & Taheri, S. (2016) The Impact of Sleep Debt on Excess Adiposity and Insulin Sensitivity in Patients with Early Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Clin. sleep Med : JCSM : Off Publ Am Acad Sleep Med.*, 12, 5, 673-680. [in English]
43. Quera-Salva, M. A., & Claustat, B. (2018) Melatonin: Physiological and pharmacological aspects related to sleep: The interest of a prolonged-release formulation (Circadin®) in insomnia. *Encephale*, 44, 6, 548-557. [in English]