

МЕТААНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ВЛИЯНИЯ
МОНОТЕРАПИИ МЕЛАТОНИНОМ НА ПРИРОСТ МАССЫ ТЕЛА
И ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ДИЕТАХ

© 2024 г. Н. В. Кузьменко^{1,2,*}, В. А. Цырлин¹, М. Г. Плисс^{1,2}, М. М. Галагудза¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.11.2023 г.

После доработки 11.12.2023 г.

Принята к публикации 22.12.2023 г.

В раннее проведенном метаанализе мы показали, что длительное введение мелатонина минимизирует изменения в липидном профиле, вызванные диетой. Целью настоящей работы являлось с помощью метаанализа исследовать эффект монотерапии мелатонином на прирост массы тела (ПМТ) и пищевое поведение у крыс в зависимости от диеты. С этой целью мы провели метаанализ 43 публикаций, исследующих влияние монотерапии мелатонином на ПМТ, уровень лептина, потребление еды и воды у крыс, содержащихся на стандартной диете (37 публикаций), а также на диетах с повышенным содержанием фруктозы (5 публикаций) и жиров (9 публикаций). По итогам наших исследований, хотя мелатонин снижал уровень триглицеридов, общего холестерина и лептина у крыс, содержащихся на диетах с добавлением фруктозы и жиров, но не на стандартной диете, терапия мелатонином препятствовала набору массы тела крыс при любой диете. Увеличение дозы мелатонина не усиливало эффекта терапии ни при одной из исследованных диет. Мы не получили убедительных доказательств зависимости эффекта мелатонина от исходной массы тела и возраста крыс. Было установлено, что на стандартной диете мелатонин уменьшает потребление пищи и воды. Мелатонин не снижал ПМТ при стандартной диете, если вводился внутривентриально. По итогам наших исследований, мелатонин может быть полезен при метаболических нарушениях, вызванных диетой, поскольку улучшает показатели липидного профиля и препятствует набору массы тела. Однако снижение аппетита и ПМТ при приеме мелатонина может быть связано и с отрицательными побочными эффектами препарата, что нуждается в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: мелатонин, прирост массы тела, лептин, диета, аппетит, фруктоза, жир

DOI: 10.31857/S0869813924030015, **EDN:** CQBTSC

ВВЕДЕНИЕ

Мелатонин – гормон, который синтезируется практически всеми органами, и рецепторы к которому есть практически во всех тканях, выполняет множество различных функций, связанных с циркадными ритмами, метаболизмом, поддержанием го-

меостаза, иммунитетом, с защитой от активных форм кислорода [1]. Однако регуляцию суточных и сезонных ритмов связывают прежде всего с пинеальным мелатонином.

Сезонные изменения в метаболизме позвоночных при естественных флуктуациях фотопериода вызваны модуляцией активности тиреоидных гормонов под действием изменения уровня мелатонина. Так, уменьшение длины дня и повышение уровня мелатонина вызывает уменьшение секреции тиреотропного гормона (ТТГ) гипофизом и активного трийодтиронина (Т3). Увеличение длины дня и снижение уровня мелатонина вызывает противоположные изменения в уровне ТТГ и Т3 [2, 3]. Данные изменения ассоциированы с приростом массы тела (ПМТ) при длинном дне и со снижением общего метаболизма при коротком дне [3]. В экспериментальных исследованиях наблюдали аналогичные колебания тиреоидных гормонов при искусственных вариациях фотопериода или при длительной терапии мелатонином [4–9]. Кроме того, в большом количестве работ показано, что экзогенный мелатонин способен вызывать изменения уровня инсулина, параметров липидного профиля, глюкозы и массы тела. Поскольку метаанализы показали снижение параметров липидного профиля, инсулина и массы тела после терапии мелатонином [10–16], сегодня многие ученые рассматривают мелатонин в качестве альтернативного препарата для профилактики и лечения метаболических нарушений, в том числе и ожирения. По результатам метаанализа [15] мелатонин уменьшал у взрослых людей массу тела, индекс массы тела и окружность талии. Дефицит мелатонина по данным одних исследований ассоциирован с резистентностью к лептину и с увеличением массы тела у людей и животных, по результатам других – уменьшает уровень лептина и не вызывает увеличения массы тела [3, 17–21].

В ранее проведенном метаанализе [10] мы показали, что эффекты мелатонина на параметры липидного и углеводного обмена зависят от диеты. Так, у крыс, содержащихся на диетах, обогащенных фруктозой, жирами и холестерином, монотерапия мелатонином угнетала синтез инсулина и улучшала показатели липидного профиля (снижала уровень триглицеридов и общего холестерина в основном за счет снижения уровня липопротеинов низкой плотности). При этом эффект мелатонина был направлен в сторону минимизации изменений в липидном профиле, вызванных диетой. У крыс, содержащихся на стандартной диете, мелатонин не оказывал влияния на уровень холестерина, но в больших дозах вызвал увеличение уровня триглицеридов и глюкозы. По этой причине можно предположить, что эффект мелатонина на ПМТ крыс также будет зависеть от диеты. Исследование эффектов мелатонина на крысах интересно по причине того, что, как и человек, крыса является млекопитающим без четко выраженной сезонности в функционировании организма. Целью настоящей работы является с помощью метаанализа исследовать эффект монотерапии мелатонином на ПМТ и пищевое поведение у крыс в зависимости от диеты.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Метаанализ был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>). Поиск исследований осуществляли в 2022–2023 гг. на английском и русском языках независимо двумя людьми в базах PubMed, Scopus, Google Scholar, eLibrary без ограничения периода публикации. При поиске были использованы ключевые слова, характеризующие параметры (масса тела, прирост массы тела, вес, лептин, грелин, адипонектин), которые сочетались с воздействием (мелатонин, терапия мелатонином, инфузия мелатонина), объектом исследования (крысы, диета, корм, фруктоза, жиры, холестерин). Кроме того, дополнительно были просмотрены списки литературы публикаций, отобранных для метаанализа.

В метаанализ были включены исследования только монотерапии мелатонином. Отбирались только работы, в которых животные содержались в стандартных лабораторных условиях (освещение 12/12 или 14/10 день/ночь, нормотермия). Были исключены

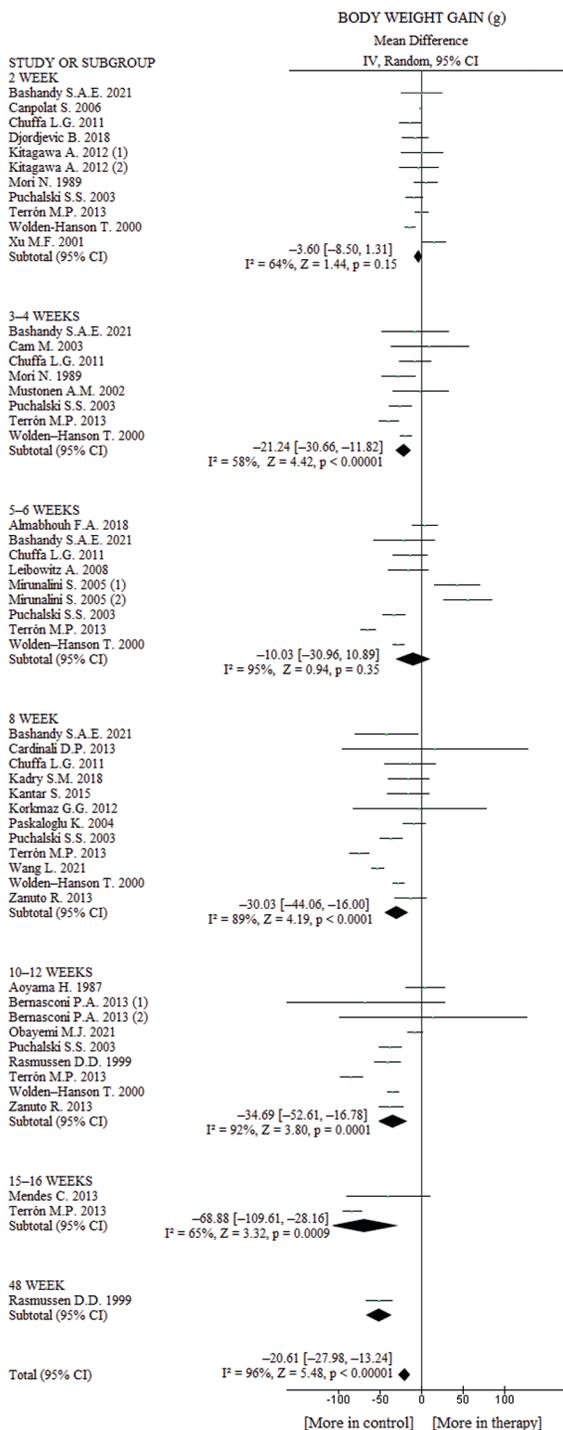


Рис. 1. Влияние терапии мелатонином на прирост массы тела крыс, содержащихся на стандартной диете. Метаанализ сделан без дополнительной стандартизации по дозе, способу и времени введения мелатонина.

исследования, в которых крысы находились при постоянных или непропорционально длительных темноте или освещении. Если в публикации не были уточнены условия содержания, то мы считали, что животные содержались в стандартных лабораторных условиях. Также мы исключили экспериментальные работы, поставленные на линиях крыс, чувствительных к изменению фотопериода (например, Fisher) и с генетическими нарушениями метаболизма (например, Zucker). Были исключены работы, исследующие влияние мелатонина на модели диабета/метаболического синдрома, вызванного введением токсичных веществ. Мы включили в метаанализ исследования, проведенные только на интактных или ложнооперированных животных. Были исключены работы с использованием новорожденных крысят и беременных самок. В статистический анализ не были включены работы, исследующие эффекты мелатонина при центральном введении. Кроме того, исключались публикации, в которых результаты были отображены в непонятной форме, не позволяющей оценить среднее значение и SD/SEM.

Из отобранных работ мы извлекали данные по массе тела крыс (в граммах) в начале и конце/на этапе терапии, затем рассчитывали в граммах ПМТ (как разницу между массой тела в конце/на этапе терапии и массой тела перед началом терапии). Кроме того, были извлечены данные по количеству потребляемой пищи (в г/день) и количеству потребляемой воды (в мл/день) в контрольной группе и в группе животных, которые принимали мелатонин. Также были извлечены данные по уровню лептина, адипонектина и грелина. Если данные были представлены отдельно для самцов и самок, то мы рассчитывали среднее арифметическое.

При проведении метаанализа мы отдельно исследовали крыс на стандартной диете, на диете с повышенным содержанием фруктозы, на диете с повышенным содержанием жиров и на диете, обогащенной холестерином. Далее мы объединяли данные в подгруппы по времени терапии мелатонином. При достаточном количестве исследований был проведен анализ зависимости эффекта от дозы и способа введения мелатонина.

Метаанализ результатов исследований был проведен с помощью статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library). Для анализа был использован inverse variance тест (Mean Difference). Гетерогенность включенных в метаанализ исследований устанавливали по критерию I^2 . Выбор модели фиксированных или рандомизированных эффектов осуществляли в соответствии с рекомендациями [22]. Для оценки статистической значимости суммарных результатов применяли Z-тест. Предвзятость при отборе публикаций проверяли с помощью графика-воронки. Доверительный интервал – 95%. Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего была найдена 621 работа (12 обзоров литературы), исследующая влияние мелатонина на ПМТ и пищевое поведение крыс. Для метаанализа было отобрано 43 публикации [5, 18, 23–63]. Основные характеристики исследований представлены в табл. S (Дополнительные материалы).

При терапии мелатонин вводился в дозах от 0.03 до 50 мг/кг/день в течение 1–48 недель. Основные способы введения были орально (с питьевой водой или через зонд) и внутривентриально, но в трех исследованиях было использовано подкожное введение [29, 30, 47] и в одном [33] – внутривенное.

Стандартная диета

Было отобрано 37 работ, в которых исследовались крысы, содержащиеся на стандартной диете. В 29 работах были представлены данные о ПМТ, в 16 – о количестве потребляемой пищи, в 12 – о количестве потребляемой воды, в 10 – об уровне лептина

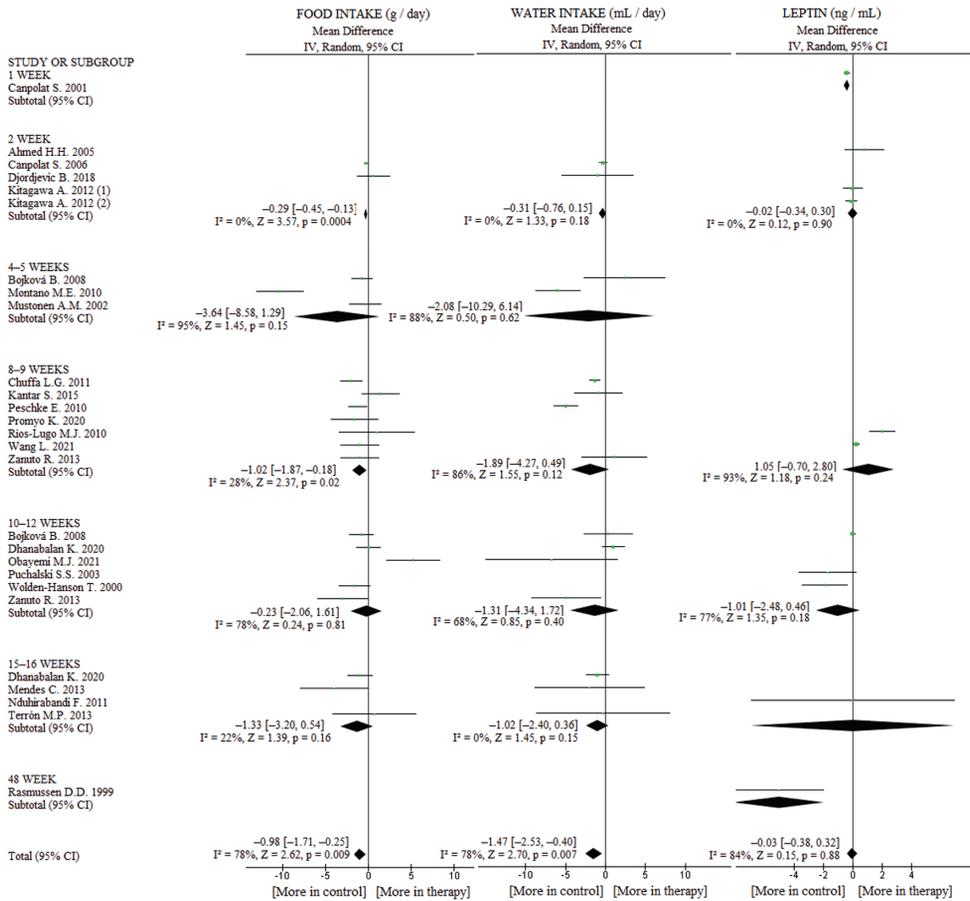


Рис. 2. Влияние терапии мелатонином на потребление корма и воды, на уровень лептина у крыс, содержащихся на стандартной диете. Метаанализ сделан без дополнительной стандартизации по дозе, способу и времени введения мелатонина.

(табл. S). Исходный возраст крыс колебался от 1.5 до 12 месяцев, большинство животных были 2–3-месячного возраста. Исходная масса тела крыс колебалась от 155 до 580 г и в среднем составляла 275 ± 112 г ($M \pm SD$). В контрольной группе потребление корма было 23 ± 5 г/день, потребление воды – 35 ± 9 мл/день. Мелатонин вводился крысам в дозе 0.03–30 мг/кг/день в течение 1–48 недель. К 8–16 неделям ПМТ в контрольной группе был 106 ± 91 г, мелатонин снижал ПМТ в среднем на $-34.56 [-46.12, -23.00]$ г ($I^2 = 92\%$, $Z = 5.86$, $p < 0.00001$) (рис. 1), что составляло приблизительно 9.4% от массы крыс в контрольной группе (402 ± 102 г). Кроме того, на фоне терапии мелатонином отмечалась тенденция уменьшения потребления корма и воды (рис. 2). По данным публикаций, уровень лептина имел большой разброс: от 0.54 [27] до 13 нг/мл [5], медиана – 5.8 нг/мл. Метаанализ не выявил однонаправленных тенденций изменения лептина после терапии мелатонином (рис. 2). Мы не получили убедительных доказательств зависимости эффекта мелатонина (при 8-недельной терапии) от исходной массы тела и возраста крыс (табл. 1). Два исследования не выявили зависимость эффекта мелатонина от пола животных [27, 47].

Таблица 1. Зависимость от исходной массы тела и возраста эффекта 8-недельной терапии мелатонином на прирост массы тела у крыс, содержащихся на стандартной диете

Неделя те- рапии	Средняя ис- ходная мас- са тела, г	Исходный возраст, мес.	№№ ссылок	Объем выборки мелатонин/ контроль	Средняя разность, г	I ² , %	Z	p
8-я неделя	148	1.5–2	2	16 / 16	–36.46 [–72.97, 0.05]	88	1.96	0.05
8-я неделя	254	2–3	6	54 / 52	–28.26 [–41.35, –15.17]	0	4.23	0.0001
8-я неделя	480	9–12	3	40 / 39	–27.75 [–37.84, –17.66]	52	5.39	0.00001

Без учета продолжительности терапии максимальное снижение ПМТ отмечалось при дозе мелатонина 2–6 мг/кг/день, при введении мелатонина с питьевой водой, при введении перед или в темную фазу (табл. 2, рис. 3). При внутрибрюшинном введении и при введении до полудня мелатонин не способствовал снижению ПМТ, однако при внутрибрюшинном введении по данным двух работ [32, 53] мелатонин уменьшал потребление корма (табл. 2). Следует отметить, что в большинстве работ, где мелатонин вводился в светлую фазу, его вводили внутрибрюшинно. По этой причине ассоциация времени введения с эффектом является неубедительной. Однако внутрибрюшинное введение мелатонина перед или в темную фазу также не вызывало уменьшения ПМТ [32, 44], а по данным [44] даже увеличивало ПМТ. Максимальное снижение потребления корма было при использовании мелатонина в дозе ≤ 1 мг/кг/день (табл. 2). Максимальное снижение потребления воды было при использовании мелатонина в дозе 2–6 мг/кг/день (табл. 2).

При стандартизации по срокам терапии введение мелатонина в течение двух недель в дозе ≤ 2 мг/кг/день уменьшало ПМТ, а при дозе ≥ 5 мг/кг/день – незначительно увеличивало. Однако на 8-й неделе терапии мелатонин независимо от дозы снижал ПМТ, но значимо при более низкой дозе (табл. 3).

Диета, обогащенная фруктозой

Было отобрано 5 работ, в которых исследовались крысы, содержащиеся на диете, обогащенной фруктозой, которая добавлялась в корм или питьевую воду. В 5 работах были представлены данные о ПМТ, в 1 – о количестве потребляемой пищи, в 1 – о количестве потребляемой воды, в 1 – об уровне лептина (табл. S). Исходный возраст крыс был 2–2.5 месяца, исходная масса тела – 258 ± 21 г. Во всех работах, кроме одной, введение фруктозы и мелатонина начиналось одновременно. В работе [40] терапия мелатонином начиналась через 4 недели содержания крыс на диете, обогащенной фруктозой. Мелатонин вводился крысам в дозе 1–30 мг/кг/день в течение 2–10 недель. К 4–10 неделям ПМТ в контрольной группе был 168 ± 70 г, мелатонин снижал ПМТ в среднем на -29.41 [–59.74, 0.92] г ($I^2 = 47\%$, $Z = 1.90$, $p = 0.06$) (рис. 4), что составляло приблизительно 7% от массы тела крыс в контрольной группе (425 ± 88 г). Без учета продолжительности терапии увеличение дозы мелатонина не усиливало эффект терапии (рис. 3). Влияние способа и времени введения мелатонина на эффект терапии мы не исследовали из-за недостаточного количества работ.

Таблица 2. Влияние дозы, способа и времени введения мелатонина на прирост массы тела, потребление корма и воды, уровень лептина у крыс, содержащихся на стандартной диете (анализ проведен без дополнительной стандартизации)

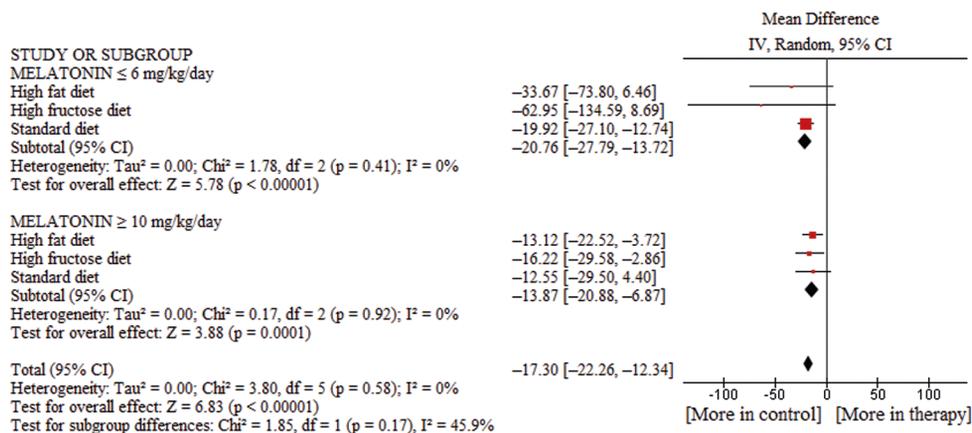
	Продолжительность терапии, недели	Доза мелатонина, мг/кг/день	№№ ссылок	Объем выборки мелатонин/контроль	Средняя разность	F, %	Z	p
Прирост массы тела на стандартной диете								
≤ 1 мг/кг/день	2–16	0.04–1	11	121/123	–17.98 [–25.81, –10.16]	95	4.51	0.00001
2–6 мг/кг/день	2–15	2–6	9	91/88	–30.16 [–48.13, –12.19]	96	3.29	0.001
≥ 10 мг/кг/день	2–11	10–30	11	83/81	–12.55 [–29.50, 4.41]	91	1.45	0.15
внутрибрюшинно	2–11	0.2–17	13	102/96	–2.56 [–12.48, 7.36]	72	0.51	0.61
подкожно	2–4	0.5–2	2	28/30	–1.45 [–1.76, –1.14]	0	9.3	0.00001
с питьевой водой	2–16	0.04–30	12	139/138	–32.05 [–40.71, –23.38]	93	7.25	0.00001
через зонд	8 и 12	4–20	4	34/34	–23.86 [–53.18, 5.46]	95	1.59	0.11
в светлую фазу	2–12	0.2–17	6	38/34	–1.78 [–12.48, 8.92]	61	0.33	0.74
перед и в темную фазу	2–16	0.5–30	8	95/97	–11.43 [–25.82, 2.95]	94	1.56	0.12
Потребление корма на стандартной диете								
≤ 1 мг/кг/день	1–16	0.04–1	8	104/106	–1.92 [–3.11, –0.74]	87	3.18	0.001
2–6 мг/кг/день	4–15	2–4	6	68/68	0.33 [–1.54, 2.20]	69	0.35	0.73
≥ 10 мг/кг/день	8–16	10–20	3	33/33	–0.26 [–1.25, 0.73]	23	0.51	0.61

Окончание табл. 2

	Продолжительность терапии, недели	Доза мелатонина, мг/кг/день	№№ ссылок	Объем выборки мелатонин/контроль	Средняя разность	I ² , %	Z	p
внутрибрю- шинно	8	1–5	2	20/20	–1.96 [–3.09, –0.83]	0	3.40	0.0007
подкожно	2–4	0.5–2	2	28/30	–0.30 [–0.46, –0.14]	0	3.65	0.0003
с питьевой водой	2–16	0.04–10	9	133/133	–1.55 [–2.68, –0.43]	78	2.71	0.007
через зонд	8 и 12	4–20	3	24/24	1.72 [–1.53, 4.96]	81	1.03	0.30
перед и в тем- ную фазу	2–16	0.5–10	10	126/129	–1.41 [–2.25, –0.57]	81	3.29	0.001
Потребление воды на стандартной диете								
≤ 1 мг/кг/день	1–16	0.04–1	7	85/88	–1.29 [–2.48, –0.11]	71	2.13	0.03
2–6 мг/кг/день	9–15	2–4	3	32/32	–4.85 [–6.31, –3.40]	0	6.52	0.00001
≥ 10 мг/кг/ день	8–16	10–20	2	23/23	–0.16 [–1.63, 1.31]	51	0.22	0.83
с питьевой водой	2–16	0.2–10	8	106/107	–1.57 [–3.48, 0.35]	80	1.61	0.11
через зонд	8 и 12	4–20	2	14/14	–2.49 [–7.58, 2.60]	41	0.96	0.34
перед и в тем- ную фазу	2–16	0.5–10	9	108/111	–1.44 [–2.58, –0.30]	82	2.48	0.01
Лептин (нг/мл)								
≤ 1 мг/кг/день	2–12	0.04–1	5	47/50	–0.21 [–0.54, 0.12]	78	1.26	0.21
≥ 3 мг/кг/день	2–16	3–10	5	35/35	0.57 [–0.07, 1.21]	79	1.75	0.08

Таблица 3. Зависимость от дозы эффекта терапии мелатонином в течение 2 и 8 недель на прирост массы тела (г) у крыс, содержащихся на стандартной диете

Неделя терапии	Доза мелатонина	№№ ссылок	Объем выборки мелатонин/контроль	Средняя разность, г	I ² , %	Z	p	Тест на различия между субгруппами, p
2-я неделя	≤ 2 мг/кг/день	7	69/70	-6.55 [-12.24, -0.86]	71	2.25	0.02	0.07
2-я неделя	≥ 5 мг/кг/день	5	35/32	4.00 [-5.71, 13.71]	24	0.81	0.42	
8-я неделя	≤ 3 мг/кг/день	6	70/69	-33.15 [-55.07, -11.23]	92	2.96	0.003	0.55
8-я неделя	≥ 10 мг/кг/день	5	42/40	-22.68 [-49.42, 4.05]	91	1.66	0.10	

**Рис. 3.** Зависимость от дозы мелатонина снижения прироста массы (в граммах) у крыс при различных диетах. Метаанализ сделан без дополнительной стандартизации по способу и времени введения мелатонина.

По результатам одной работы [39] обогащение диеты фруктозой уменьшало потребление корма и увеличивало потребление воды, а терапия мелатонином не оказывала существенного влияния на эти показатели. В одной работе наблюдали дозозависимое уменьшение уровня лептина после 2 недель введения мелатонина [40] (рис. 4).

Диета, обогащенная жирами

Было отобрано 9 работ, в которых исследовались крысы, содержащиеся на диете, обогащенной различными пищевыми жирами. В 6 работах были представлены данные о ПМТ, в 4 – о количестве потребляемой пищи, в 2 – о количестве потребляемой воды, в 4 – об уровне лептина (табл. S). В 5 исследованиях [18, 26, 49, 50, 55] высокожировая

диета и терапия мелатонином начинались одновременно, средняя масса тела крыс составляла к моменту начала введения мелатонина 290 ± 130 г. В других 4 исследованиях [33, 34, 58, 61] высокожировая диета начиналась за 4–12 недель до начала терапии и продолжалась во время терапии, средняя масса тела крыс составляла к моменту начала введения мелатонина 398 ± 202 г. Мелатонин вводился крысам в дозе 2–50 мг/кг/день в течение 2–12 недель. К 6–12 неделям ПМТ в контрольной группе был 109 ± 45 г, мелатонин снижал ПМТ в среднем на -29.70 [$-48.70, -10.70$] г ($I^2 = 93\%$, $Z = 3.06$, $p = 0.002$) (рис. 5), что составляло приблизительно 5.5% от массы тела крыс в контрольной группе (540 ± 238 г). Без учета продолжительности терапии увеличение дозы мелатонина не усиливало эффект терапии (рис. 3). Влияние способа и времени введения мелатонина на эффект терапии мы не исследовали из-за недостаточного количества работ.

У контрольных крыс, содержащихся на жирной диете, потребление пищи было 25.2 ± 16.9 г/день, воды – 30.8 ± 2.8 мл/день. По результатам 4 работ терапия мелатонином незначительно уменьшала потребление корма, но не воды (рис. 5). У крыс, содержащихся на жирной диете, уровень лептина имел разброс от 7 [18] до 21 нг/мл [55] (медиана – 19 нг/мл) и существенно снижался при введении мелатонина дольше 2 недель на -4.28 [$-8.04, -0.53$] нг/мл ($I^2 = 83\%$, $Z = 2.24$, $p = 0.03$) (рис. 5).

Была найдена всего одна работа [46], в которой исследовалось влияние мелатонина на ПМТ крыс, содержащихся на диете, обогащенной холестерином. Результаты этой работы показали, что мелатонин, вводимый в течение 3 недель в дозе 17 мг/кг/день внутривентриально, не изменял ПМТ у крыс при добавлении холестерина к стандартной диете. Данных одного исследования недостаточно для метаанализа и каких-либо выводов.

Нами было найдено слишком мало для проведения метаанализа публикаций, исследующих изменение уровня адипонектина и грелина при терапии мелатонином.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенный нами метаанализ показал, что продолжительный прием мелатонина способствует уменьшению потребления корма и воды, а также значительному снижению ПМТ у крыс, содержащихся на стандартной диете. Кроме того, есть наблюдения, что терапия мелатонином увеличивала двигательную активность у крыс в ночное время, что также могло быть причиной уменьшения ПМТ [57, 60]. В начале терапии отмечался дозозависимый эффект мелатонина. Так, через 2 недели терапии мелатонин в дозе ≤ 2 мг/кг/день уменьшал ПМТ, а в дозе ≥ 5 мг/кг/день, наоборот, незначительно увеличивал. Через 8 недель терапии при любой дозе мелатонина наблюдалось уменьшение ПМТ. Интересно отметить, что наш предыдущий метаанализ показал, что через 2 недели терапии мелатонин в высоких дозах вызывает увеличение уровня триглицеридов, глюкозы и инсулина. Однако через 8 недель терапии этот эффект уже отсутствовал [10]. Также у людей уменьшение массы тела, индекса массы тела и окружности талии были существенными при низких дозах мелатонина, но не при высоких [15]. Кроме того, наш метаанализ показал, что эффект мелатонина по снижению ПМТ полностью отсутствовал при его внутривентриальном введении. Аналогично, по результатам ранее проведенного метаанализа [10], внутривентриальное введение мелатонина было ассоциировано с увеличением уровня триглицеридов и глюкозы при стандартной диете. По результатам наших метаанализов и по литературным данным доза, способ введения, определяющий биодоступность, а также циркадные изменения в метаболизме могут оказывать влияния на эффекты экзогенного мелатонина [10].

Известно, что ПМТ крыс зависит от возраста и исходной массы тела. Продолжительность жизни лабораторных крыс составляет в среднем 2–3 года, крысы могут уве-

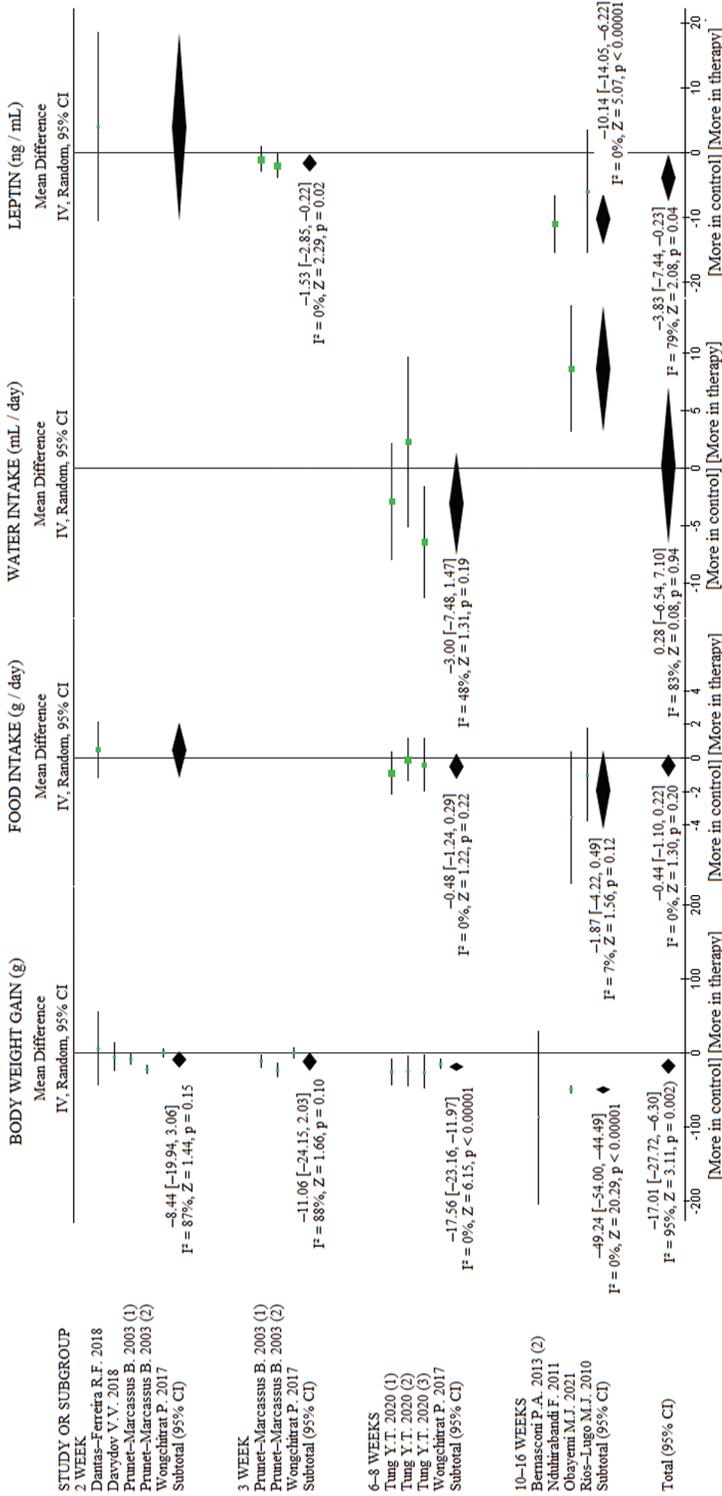


Рис. 5. Влияние терапии мелатонином на прирост массы тела, потребление корма и воды, уровень лептина у крыс, содержащихся на высокожировой диете. Метаанализ сделан без дополнительной стандартизации по дозе, способу и времени введения мелатонина.

личивать массу тела в среднем до 20–24-месячного возраста, затем масса тела остается постоянной или умеренно снижается. Самая высокая скорость ПМТ у крыс наблюдается до полового созревания (до 2 месяцев), затем скорость ПМТ хотя и снижается, но остается высокой до 5–6 месяцев, после 6 месяцев масса тела может увеличиться еще приблизительно на 25% [64]. Кроме того, с возрастом уменьшается уровень эндогенного мелатонина и плотность чувствительных к нему МТ-рецепторов, которая в экспериментах существенно увеличивалась при длительной терапии мелатонином [65, 66]. Проведенный нами метаанализ не показал влияния исходной массы тела крыс и возраста на ПМТ при терапии мелатонином. Мелатонин продолжал снижать ПМТ и у крыс 9–12-месячного возраста, у которых и в контрольной группе ПМТ был всего 19–41 г за 12 недель (у молодых крыс ПМТ составлял (44–215 г), т. е. у возрастных крыс длительный прием мелатонина уменьшал исходную массу тела [54, 60, 63]. По результатам двух исследований [27, 47] пол не влиял на эффекты мелатонина.

Диета, обогащенная фруктозой и жирами, вызывала увеличение массы тела крыс по сравнению с животными, содержащимися на стандартной диете. Терапия мелатонином снижала ПМТ крыс, содержащихся на диете с добавлением фруктозы или жиров. Эффект мелатонина на ПМТ при этих диетах был не больше, чем при стандартной диете, и не усиливался с увеличением дозы мелатонина. По данным отдельных исследований мелатонин существенно не изменял потребления корма и воды в условиях обогащения диеты фруктозой и жирами, но количества работ недостаточно для окончательного вывода. По результатам предыдущего метаанализа высокофруктозная диета увеличивала у крыс уровень триглицеридов, глюкозы и инсулина, высокожировая – уровень общего холестерина, триглицеридов и инсулина. Терапия мелатонином ослабляла вызванные диетами изменения в липидном профиле и концентрации инсулина, но не глюкозы [10].

Ожирение ассоциировано с повышением уровня лептина и инсулина, со снижением уровня грелина, адипонектина, обестатина, а также с резистентностью к инсулину, лептину и грелину, которая связана как с нарушением выработки гормонов, так и с изменением передачи сигналов в головном мозге [67–69]. При обогащении диеты фруктозой наблюдалось уменьшение уровня адипонектина и увеличение уровня лептина, а при обогащении жирами – увеличение уровня адипонектина и лептина. Терапия мелатонином ослабляла эти изменения [18, 40, 49, 55]. При этом мелатонин не оказывал влияния на уровень адипонектина и лептина у молодых крыс при стандартной диете, но мог изменить их циркадные профили [55]. Однако старение крыс было ассоциировано с увеличением уровня лептина, который нормализовался после терапии мелатонином [54, 56]. По результатам отдельных исследований мелатонин не изменял или слегка снижал уровень грелина и обестатина у крыс на стандартной диете, но повышал уровень обестатина, сниженный жирной диетой [32, 50, 70]. Интересно отметить, что мелатонин в большей степени снижал экспрессию гена *POMC* (участвует в синтезе меланотропина, играющего важную роль в регуляции аппетита) в гипоталамусе крыс, содержащихся на стандартной диете, чем крыс, потребляющих жирную диету [71]. При этом экспрессия гена *rNPY* (участвует в синтезе нейропептида Y, увеличение количества которого ассоциировано с увеличением потребления пищи) и *leptin-R* была более чувствительна к мелатонину у крыс, содержащихся на жирной диете [71]. Однако экспрессия инсулиновых рецепторов в гипоталамусе была чувствительна к мелатонину и при стандартной, и при жирной диете [71]. Установлено, что длительный прием мелатонина угнетает синтез инсулина при любой диете [10].

В адипоцитах были обнаружены МТ1- и МТ2-рецепторы [16]. Известно, что мелатонин через МТ2-рецепторы может в значительной степени индуцировать липолиз адипоцитов, усиливать экспрессию липолитических генов и белков, увеличивать дыхательную способность клеток и запускать дифференцировку в сторону генов бе-

жевого фенотипа [16]. Мелатонин стимулирует МТ1-рецепторы нейронов супрахиазматического ядра гипоталамуса, увеличивая экспрессию генов UCP1, PPAR γ , PGC1, VAT и способствуя функции бурой жировой ткани при недрожательном термогенезе [16]. В экспериментах на хомяках (вид с четко выраженной сезонностью в функционировании организма) было показано увеличение массы бурого жира при коротком фотопериоде или при терапии мелатонином [72]. Образование бурого жира наиболее интенсивно происходит в условиях гипотермии [73]. Известно, что бурый жир участвует в термогенезе и за счет этого быстрее утилизируется. Однако в нормотермических условиях Prunet-Marcassus и соавт. наблюдали у крыс, содержащихся на жирной диете, уменьшение массы как белого, так и бурого жира после трехнедельной терапии мелатонином [18]. При этом удаление пинеальной железы увеличивало массу и бурого, и белого жира [18]. Мы не исследовали с помощью метаанализа влияние терапии мелатонином на количество жира, поскольку разные авторы по-разному считали и отображали эти данные. В целом мелатонин либо не изменял, либо уменьшал массу внутренних жировых отложений у крыс. Так, при стандартной диете по результатам одних исследований терапия мелатонином не изменяла количества общего, периферического, эпидидимального и интраперитонеального жира [27, 35, 60], по результатам других – существенно уменьшала [40, 54, 59, 63]. У крыс, содержащихся на диете с добавлением фруктозы, 2- и 6-недельное введение мелатонина снижало массу жировых отложений [40, 74]. При жирной диете по данным [18, 34, 61] мелатонин незначительно уменьшал или не изменял общее количество жира, а по данным [49, 58] наблюдалось значительное уменьшение массы эпидидимального и висцерального жира.

Интересно отметить, что при стандартной диете внутрибрюшинное введение мелатонина не снижало ПМТ, но по наблюдениям [40] уменьшало количество интраабдоминального жира, однако период наблюдений составлял всего 2 недели. Тем не менее нельзя исключить, что именно гиперстимуляция мелатонинергических (MT) рецепторов адипоцитов висцерального жира при внутрибрюшинном введении мелатонина может быть причиной отсутствия снижения ПМТ. Было показано, что дифференцировка клеток жировой ткани зависит от дозы и продолжительности воздействия мелатонина [75, 76]. Кроме того, наличие механического травмирования при внутрибрюшинном введении препаратов может стимулировать разрастание соединительной ткани, а также вызывать эмоциональный стресс. Однако в поведенческих тестах были показаны анксиолитический и антидепрессивный эффекты продолжительной терапии мелатонином при его внутрибрюшинном введении [37, 77, 78]. Также снижение ПМТ отсутствовало при введении мелатонина в течение 4 недель с помощью подкожной помпы [47], при использовании которой исключается постоянное механическое травмирование. Возможно, что эффекты мелатонина, связанные со снижением аппетита и ПМТ, реализуются через МТ-рецепторы желудочно-кишечного тракта, которые в большей степени стимулируются при оральном приеме препарата, чем при внутрибрюшинном и подкожном. Известно, что после еды уровень мелатонина в желудочно-кишечном тракте резко увеличивается, и оральный прием мелатонина может имитировать насыщение и снижать аппетит [79], но по результатам нашего метаанализа внутрибрюшинное введение мелатонина также снижало количество потребляемой пищи у крыс. В зависимости от дозы экзогенный мелатонин может как стимулировать, так и тормозить процесс пищеварения и перистальтику, причем более высокие дозы мелатонина ассоциированы с замедлением пищеварения [79, 80]. Кроме того, есть сообщения об отрицательном влиянии мелатонина на кишечную микрофлору и воспаление [81]. Среди побочных эффектов мелатонина в инструкциях к препарату перечисляют тошноту, потерю аппетита, диарею. Следует учесть, что экспрессия и аффинность МТ-рецепторов может изменяться при высококалорийных диетах [10]. По результатам отдельных исследований внутрибрюшинное введение мелатонина при высокофруктозной диете существенно не уменьшало ПМТ, но снижало количество жира [40], уровень триглице-

ридов, холестерина и инсулина [10]; а при высокожировой диете после 5–6-недельной терапии наблюдалось уменьшение ПМТ, триглицеридов, холестерина, но не количества жира [61, 82].

Известно, что на ПМТ оказывает большое влияние уровень гормонов щитовидной железы и коры надпочечников, однако вопрос изменения этих показателей после терапии мелатонином остается открытым. Ряд исследований сообщает о понижении у крыс уровня тиреоидных гормонов и кортикостерона после 4–5 недель введения мелатонина [6, 7, 83, 84], но эффект более длительной терапии мог быть обратным [27, 44]. По результатам работы [85] мелатонин нормализовал уровень кортикостерона, повышенный при высокоуглеводной диете, но не оказывал эффекта при высокожировой диете [86]. У здоровых людей прием мелатонина в течение 4 недель не изменял уровня тиреоидных гормонов и кортизола [87].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В итоге, несмотря на то, что мелатонин уменьшает показатели липидного профиля [10] и концентрацию лептина у крыс, содержащихся на диетах с добавлением фруктозы и жиров, но не на стандартной диете, терапия мелатонином препятствует набору массы тела крыс при любой диете. Кроме того, мелатонин слегка уменьшает потребление пищи и воды. При этом увеличение дозы мелатонина не способствует усилению его эффекта по снижению ПМТ и улучшению показателей липидного и углеводного обмена [10]. Мелатонин не снижает ПМТ при стандартной диете, если вводится внутривентрикулярно. По всей видимости, в уменьшении ПМТ мелатонином задействованы более широкие механизмы, чем при модуляции углеводного и липидного обмена.

Результаты нашего предыдущего [10] и настоящего исследований показывают, что мелатонин может быть полезен при вызванных диетой метаболических нарушениях, поскольку длительный прием мелатонина улучшает показатели липидного профиля и препятствует набору массы тела. Однако снижение аппетита и ПМТ при пероральном приеме мелатонина может быть связано, в том числе, с отрицательными побочными эффектами препарата, что нуждается в дальнейших исследованиях. На наш взгляд, стоит задуматься о физиологичности перорального приема мелатонина, особенно при нарушениях сна. Возможно, другие способы введения мелатонина, например, сублингвальный, трансдермальный, интраназальный [88, 89] будут не менее эффективны и не будут вызывать побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Концепция работы – Н. В. К. и М. Г. П., подбор литературы и проведение метаанализа Н. В. К. и М. Г. П., написание и редактирование текста – Н. В. К., В. А. Ц. и М. М. Г., подготовка иллюстраций – Н. В. К.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Государственного задания № 056–00119–22–00. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, Rosales-Corral S, Tan DX, Reiter RJ* (2014) Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci* 71 (16): 2997–3025.
<https://doi.org/10.1007/s00018-014-1579-2>
2. *Dardente H, Wyse CA, Birnie MJ, Dupré SM, Loudon AS, Lincoln GA, Hazlerigg DG* (2010) A molecular switch for photoperiod responsiveness in mammals. *Curr Biol* 20 (24): 2193–2198.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.10.048>
3. *Ebling FJ* (2014) On the value of seasonal mammals for identifying mechanisms underlying the control of food intake and body weight. *Horm Behav* 66 (1): 56–65.
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.03.009>
4. *Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Marek B, Kajdaniuk D* (2003) Influence of lighting conditions on daily rhythm of bone metabolism in rats and possible involvement of melatonin and other hormones in this process. *Endocr Regul* 37(3): 163–174.
https://www.sav.sk/journals/endo/full/2003/2003_03d.pdf
5. *Ahmed HH, Manna F, Elmegeed GA, Doss SH* (2005) Cardioprotective activity of melatonin and its novel synthesized derivatives on doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Bioorg Med Chem* 13 (5): 1847–1857.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.10.066>
6. *Benova T, Vicenzova C, Radosinska J, Bacova B, Knezl V, Dosenko V, Weismann P, Zeman M, Navarova J, Tribulova N* (2013) Melatonin attenuates hypertension-related proarrhythmic myocardial maladaptation of connexin-43 and propensity of the heart to lethal arrhythmias. *Can J Physiol Pharmacol* 91 (8): 633–639.
<https://doi.org/10.1139/cjpp-2012-0393>
7. *Baltaci AK, Mogulkoc R, Kul A, Bediz CS, Ugur A* (2004) Opposite effects of zinc and melatonin on thyroid hormones in rats. *Toxicology* 195 (1): 69–75.
<https://doi.org/10.1016/j.tox.2003.09.001>
8. *Ozturk G, Coşkun S, Erbaş D, Hasanoglu E* (2000) The effect of melatonin on liver superoxide dismutase activity, serum nitrate and thyroid hormone levels. *Jpn J Physiol* 50 (1): 149–153.
<https://doi.org/10.2170/jjphysiol.50>
9. *Виноградова ИА* (2009) Влияние препаратов «мелатонин» и «эпиталон» на возрастную динамику тиреотропной активности гипофиза и функции щитовидной железы в разных световых режимах. *Успехи геронтол* 22 (4): 631–638. [*Vinogradova IA* (2009) Effect of preparations melatonin and epitalon on the age-related dynamics of thyrotrophic activity of the hypophysis and thyroid gland function in different light regimes. *Adv Gerontol* 22(4): 631–638. (In Russ)].
10. *Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG* (2023) Meta-analysis of experimental studies of diet-dependent effects of melatonin monotherapy on circulatory levels of triglycerides, cholesterol, glucose and insulin in rats. *J Evol Biochem Physiol* 59 (1): 213–231.
<https://doi.org/10.1134/S0022093023010180>
11. *Mohammadi-Sartang M, Ghorbani M, Mazloom Z* (2018) Effects of melatonin supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 37 (6 Pt A): 1943–1954.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.11.003>
12. *Loloëi S, Sepidarkish M, Heydarian A, Tahvilian N, Khazdouz M, Heshmati J, Pouraram H* (2019) The effect of melatonin supplementation on lipid profile and anthropometric indices: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Metab Syndr* 13 (3): 1901–1910.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.04.043>
13. *Lauritzen ES, Kampmann U, Smedegaard SB, Støyt J* (2021) Effects of daily administration of melatonin before bedtime on fasting insulin, glucose and insulin sensitivity in healthy adults and patients with metabolic diseases. A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 95 (5): 691–701.
<https://doi.org/10.1111/cen.14576>
14. *Delpino FM, Figueiredo LM, Nunes BP* (2021) Effects of melatonin supplementation on diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr* 40 (7): 4595–4605.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.06.007>
15. *Delpino FM, Figueiredo LM* (2021) Melatonin supplementation and anthropometric indicators of obesity: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 91–92: 111399.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111399>

16. *Guan Q, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y* (2021) Mechanisms of Melatonin in Obesity: A Review. *Int J Mol Sci* 23(1): 218.
<https://doi.org/10.3390/ijms23010218>
17. *Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Ma S* (2012) Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Ann Med* 44(6): 564–577.
<https://doi.org/10.3109/07853890.2011.586365>
18. *Prunet-Marcassus B, Desbazeille M, Bros A, Louche K, Delagrance P, Renard P, Casteilla L, Pénicaud L* (2003) Melatonin reduces body weight gain in Sprague Dawley rats with diet-induced obesity. *Endocrinology* 144(12): 5347–5352.
<https://doi.org/10.1210/en.2003-0693>
19. *Wang Y, Liu X, Wang W, Song W, Chen L, Fang Q, Yan X* (2013) The expression of inflammatory cytokines on the aorta endothelia are up-regulated in pinealectomized rats. *Inflammation* 36 (6): 1363–1373.
<https://doi.org/10.1007/s10753-013-9676-1>
20. *Suriagandhi V, Nachiappan V* (2022) Protective Effects of Melatonin against Obesity-Induced by Leptin Resistance. *Behav Brain Res* 417: 113598.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113598>
21. *Kim M, Lee SM, Jung J, Kim YJ, Moon KC, Seo JH, Ha TK, Ha E* (2020) Pinealectomy increases thermogenesis and decreases lipogenesis. *Mol Med Rep* 22(5): 4289–4297.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11534>
22. *Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR* (2009) Introduction to Meta-analysis. Wiley, Chichester.
23. *Almabhouh FA, Singh HJ* (2018) Adverse effects of leptin on histone-to-protamine transition during spermatogenesis are prevented by melatonin in Sprague-Dawley rats. *Andrologia* 50(1).
<https://doi.org/10.1111/and.12814>
24. *Aoyama H, Mori N, Mori W* (1987) Anti-glucocorticoid effects of melatonin on adult rats. *Acta Pathol Jpn* 37(7): 1143–1148.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1987.tb00431.x>
25. *Bashandy SAE, Ebaid H, Al-Tamimi J, Ahmed-Farid OA, Omara EA, Alhazza IM* (2021) Melatonin Alleviated Potassium Dichromate-Induced Oxidative Stress and Reprotoxicity in Male Rats. *Biomed Res Int* 2021: 3565360.
<https://doi.org/10.1155/2021/3565360>
26. *Bernasconi PA, Cardoso NP, Reynoso R, Scacchi P, Cardinali DP* (2013) Melatonin and diet-induced metabolic syndrome in rats: impact on the hypophysial-testicular axis. *Horm Mol Biol Clin Investig* 16(2): 101–112.
<https://doi.org/10.1515/hmbci-2013-0005>
27. *Bojková B, Orendás P, Friedmanová L, Kassayová M, Datelinka I, Ahlersová E, Ahlers I* (2008) Prolonged melatonin administration in 6-month-old Sprague-Dawley rats: metabolic alterations. *Acta Physiol Hung* 95(1): 65–76.
<https://doi.org/10.1556/APhysiol.95.2008.4>
28. *Cam M, Yavuz O, Guven A, Ercan F, Bukan N, Ustündag N* (2003) Protective effects of chronic melatonin treatment against renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pineal Res* 35(3): 212–220.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2003.00082.x>
29. *Canpolat S, Sandal S, Yilmaz B, Yasar A, Kutlu S, Baydas G, Kelestimur H* (2001) Effects of pinealectomy and exogenous melatonin on serum leptin levels in male rat. *Eur J Pharmacol* 428(1): 145–148.
[https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(01\)01230-4](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(01)01230-4)
30. *Canpolat S, Aydin M, Yasar A, Colakoglu N, Yilmaz B, Kelestimur H* (2006) Effects of pinealectomy and exogenous melatonin on immunohistochemical ghrelin staining of arcuate nucleus and serum ghrelin levels in the rat. *Neurosci Lett* 410(2): 132–136.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.09.071>
31. *Cardinali DP, Bernasconi PA, Reynoso R, Toso CF, Scacchi P* (2013) Melatonin may curtail the metabolic syndrome: studies on initial and fully established fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Int J Mol Sci* 14(2): 2502–2514.
<https://doi.org/10.3390/ijms14022502>
32. *Chuffa LG, Amorim JP, Teixeira GR, Mendes LO, Fioruci BA, Pinheiro PF, Seiva FR, Novelli EL, Mello Junior W, Martinez M, Martinez FE* (2011) Long-term melatonin treatment reduces ovarian mass and enhances tissue antioxidant defenses during ovulation in the rat. *Braz J Med Biol Res* 44(3): 217–223.
<https://doi.org/10.1590/s0100-879x2011007500018>

33. *Dantas-Ferreira RF, Raingard H, Dumont S, Schuster-Klein C, Guardiola-Lemaitre B, Pevet P, Challet E* (2018) Melatonin potentiates the effects of metformin on glucose metabolism and food intake in high-fat-fed rats. *Endocrinol Diabetes Metab* 1(4): e00039. <https://doi.org/10.1002/edm2.39>
34. *Давыдов ВВ, Медведев ДВ, Шодиев ДР, Некрасова МС* (2018) Влияние экзогенного мелатонина на окислительный статус и состояние перекисного окисления белков у крыс с моделью алиментарного ожирения. *Ожирение и метаболизм* 15(4): 15–21. [*Davydov VV, Medvedev DV, Shodiev DR, Nekrasova MS* (2018) Influence of exogenous melatonin on the oxidative status and the state of peroxidation of proteins in a rat model of alimentary obesity. *Obesity and Metabolism* 15(4): 15–21. (In Russ)]. <https://doi.org/10.14341/omet9561>
35. *Dhanabalan K, Mzezewa S, Huisamen B, Lochner A* (2020) Mitochondrial Oxidative Phosphorylation Function and Mitophagy in Ischaemic/Reperused Hearts from Control and High-Fat Diet Rats: Effects of Long-Term Melatonin Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther* 34(6): 799–811. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-06997-9>
36. *Djordjevic B, Cvetkovic T, Stoimenov TJ, Despotovic M, Zivanovic S, Basic J, Veljkovic A, Velickov A, Kocic G, Pavlovic D, Sokolovic D* (2018) Oral supplementation with melatonin reduces oxidative damage and concentrations of inducible nitric oxide synthase, VEGF and matrix metalloproteinase 9 in the retina of rats with streptozotocin/nicotinamide induced pre-diabetes. *Eur J Pharmacol* 833: 290–297. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.06.011>
37. *Ergenc M, Ozacmak HS, Turan I, Ozacmak VH* (2022) Melatonin reverses depressive and anxiety like-behaviours induced by diabetes: involvement of oxidative stress, age, rage and S100B levels in the hippocampus and prefrontal cortex of rats. *Arch Physiol Biochem* 128(2): 402–410. <https://doi.org/10.1080/13813455.2019.1684954>
38. *Kadry SM, El-Dakdoky MH, Haggag NZ, Rashed LA, Hassen MT* (2018) Melatonin improves the therapeutic role of mesenchymal stem cells in diabetic rats. *Toxicol Mech Methods* 28(7): 529–538. <https://doi.org/10.1080/15376516.2018.1471634>
39. *Kantar Ş, Türközkan N, Bircan FS, Paşaoğlu ÖT* (2015) Beneficial effects of melatonin on serum nitric oxide, homocysteine, and ADMA levels in fructose-fed rats. *Pharm Biol* 53(7): 1035–1041. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.957782>
40. *Kitagawa A, Ohta Y, Ohashi K* (2012) Melatonin improves metabolic syndrome induced by high fructose intake in rats. *J Pineal Res* 52(4): 403–413. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00955.x>
41. *Korkmaz GG, Uzun H, Cakatay U, Aydin S* (2012) Melatonin ameliorates oxidative damage in hyperglycemia-induced liver injury. *Clin Invest Med* 35(6): E370–E377. <https://doi.org/10.25011/cim.v35i6.19209>
42. *Leibowitz A, Peleg E, Sharabi Y, Shabtai Z, Shamiss A, Grossman E* (2008) The role of melatonin in the pathogenesis of hypertension in rats with metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 21(3): 348–351. <https://doi.org/10.1038/ajh.2007.60>
43. *Mendes C, Lopes AM, do Amaral FG, Peliciari-Garcia RA, Turati Ade O, Hirabara SM, Scialfa Falcão JH, Cipolla-Neto J* (2013) Adaptations of the aging animal to exercise: role of daily supplementation with melatonin. *J Pineal Res* 55(3): 229–239. <https://doi.org/10.1111/jpi.12065>
44. *Mirunalini S, Subramanian P* (2005) Temporal oscillations of thyroid hormones in long-term melatonin treated rats. *Pharmazie* 60(1): 52–56.
45. *Montano ME, Molpeceres Y, Mauriz JL, Garzo E, Cruz IB, González P, Barrio JP* (2010) Effect of melatonin supplementation on food and water intake in streptozotocin-diabetic and non-diabetic male Wistar rats. *Nutr Hosp* 25(6): 931–938.
46. *Mori N, Aoyama H, Murase T, Mori W* (1989) Anti-hypercholesterolemic effect of melatonin in rats. *Acta Pathol Jpn* 39(10): 613–618. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1989.tb02407.x>
47. *Mustonen AM, Nieminen P, Hyvärinen H* (2002) Effects of continuous light and melatonin treatment on energy metabolism of the rat. *J Endocrinol Invest* 25(8): 716–723. <https://doi.org/10.1007/BF03345106>
48. *Nasiraei-Moghadam SN, Parivar K, Ahmadiani A, Movahhedini M, Vaez Mahdavi MR* (2014) Protective Effect of Melatonin against Inequality-Induced Damages on Testicular Tissue and Sperm Parameters. *Int J Fertil Steril* 7(4): 313–322.
49. *Nduhirabandi F, Du Toit EF, Blackhurst D, Marais D, Lochner A* (2011) Chronic melatonin consumption prevents obesity-related metabolic abnormalities and protects the heart against

- myocardial ischemia and reperfusion injury in a prediabetic model of diet-induced obesity. *J Pineal Res* 50(2): 171–182.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2010.00826.x>
50. *Obayemi MJ, Akinlayo CO, Oniyide AA, Aturamu A, Badejogbin OC, Atuma CL, Saidi AO, Mahmud H, Olaniyi KS* (2021) Protective role of melatonin against adipose-hepatic metabolic comorbidities in experimentally induced obese rat model. *PLoS One* 16(12): e0260546.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260546>
 51. *Paskaloglu K, Sener G, Ayangolu-Dülger G* (2004) Melatonin treatment protects against diabetes-induced functional and biochemical changes in rat aorta and corpus cavernosum. *Eur J Pharmacol* 499(3): 345–354.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.08.002>
 52. *Peschke E, Schucht H, Mühlbauer E* (2010) Long-term enteral administration of melatonin reduces plasma insulin and increases expression of pineal insulin receptors in both Wistar and type 2-diabetic Goto-Kakizaki rats. *J Pineal Res* 49(4): 373–381.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2010.00804.x>
 53. *Promyo K, Iqbal F, Chaidee N, Chetsawang B* (2020) Aluminum chloride-induced amyloid β accumulation and endoplasmic reticulum stress in rat brain are averted by melatonin. *Food Chem Toxicol* 146: 111829.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111829>
 54. *Puchalski SS, Green JN, Rasmussen DD* (2003) Melatonin effects on metabolism independent of gonad function. *Endocrine* 21(2): 169–173.
<https://doi.org/10.1385/ENDO:21:2:169>
 55. *Ríos-Lugo MJ, Cano P, Jiménez-Ortega V, Fernández-Mateos MP, Scacchi PA, Cardinali DP, Esquifino AI* (2010) Melatonin effect on plasma adiponectin, leptin, insulin, glucose, triglycerides and cholesterol in normal and high fat-fed rats. *J Pineal Res* 49(4): 342–348.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2010.00798.x>
 56. *Rasmussen DD, Boldt BM, Wilkinson CW, Yellon SM, Matsumoto AM* (1999) Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels. *Endocrinology* 140(2): 1009–1012.
<https://doi.org/10.1210/endo.140.2.6674>
 57. *Terrón MP, Delgado-Adámez J, Pariente JA, Barriga C, Paredes SD, Rodríguez AB* (2013) Melatonin reduces body weight gain and increases nocturnal activity in male Wistar rats. *Physiol Behav* 118: 8–13.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.04.006>
 58. *Tung YT, Chiang PC, Chen YL, Chien YW* (2020) Effects of Melatonin on Lipid Metabolism and Circulating Irisin in Sprague-Dawley Rats with Diet-Induced Obesity. *Molecules* 25(15): 3329.
<https://doi.org/10.3390/molecules25153329>
 59. *Wang L, McFadden JW, Yang G, Zhu H, Lian H, Fu T, Sun Y, Gao T, Li M* (2021) Effect of melatonin on visceral fat deposition, lipid metabolism and hepatic lipo-metabolic gene expression in male rats. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 105(4): 787–796.
<https://doi.org/10.1111/jpn.13497>
 60. *Wolden-Hanson T, Mitton DR, McCants RL, Yellon SM, Wilkinson CW, Matsumoto AM, Rasmussen DD* (2000) Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. *Endocrinology* 141(2): 487–497.
<https://doi.org/10.1210/endo.141.2.7311>
 61. *Wongchitrat P, Klosen P, Pannengetch S, Kitidee K, Govitrapong P, Isarankura-Na-Ayudhya C* (2017) High-fat diet-induced plasma protein and liver changes in obese rats can be attenuated by melatonin supplementation. *Nutr Res* 42: 51–63.
<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2017.04.011>
 62. *Xu MF, Ho S, Qian ZM, Tang PL* (2001) Melatonin protects against cardiac toxicity of doxorubicin in rat. *J Pineal Res* 31(4): 301–307.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2001.310403.x>
 63. *Zanuto R, Siqueira-Filho MA, Caperuto LC, Bacurau RF, Hirata E, Peliciari-Garcia RA, do Amaral FG, Marçal AC, Ribeiro LM, Camporez JP, Carpinelli AR, Bordin S, Cipolla-Neto J, Carvalho CR* (2013) Melatonin improves insulin sensitivity independently of weight loss in old obese rats. *J Pineal Res* 55(2): 156–165.
<https://doi.org/10.1111/jpi.12056>
 64. *Ghasemi A, Jeddi S, Kashfi K* (2021) The laboratory rat: Age and body weight matter. *EXCLI J* 20: 1431–1445.
<https://doi.org/10.17179/excli2021-4072>

65. *Laudon M, Nir I, Zisapel N* (1988) Melatonin receptors in discrete brain areas of the male rat. Impact of aging on density and on circadian rhythmicity. *Neuroendocrinology* 48(6): 577–583.
<https://doi.org/10.1159/000125066>
66. *Jenwitheesuk A, Boontem P, Wongchitrat P, Tocharus J, Mukda S, Govitrapong P* (2017) Melatonin regulates the aging mouse hippocampal homeostasis via the sirtuin1–FOXO1 pathway. *EXCLI J* 16: 340–353.
<https://doi.org/10.17179/excli2016-852>
67. *Cui H, López M, Rahmouni K* (2017) The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol* 13(6): 338–351.
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.222>
68. *Yazıcı D, Sezer H* (2017) Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol* 960: 277–304.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_12
69. *Landecheo MF, Tuero C, Valenti V, Bilbao I, de la Higuera M, Frühbeck G* (2019) Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients* 11(11): 2664.
<https://doi.org/10.3390/nu11112664>
70. *Mustonen AM, Nieminen P, Hyvärinen H* (2001) Preliminary evidence that pharmacologic melatonin treatment decreases rat ghrelin levels. *Endocrine* 16(1): 434–436.
<https://doi.org/10.1385/ENDO:16:1:43>
71. *Ríos-Lugo MJ, Jiménez-Ortega V, Cano-Barquilla P, Mateos PF, Spinedi EJ, Cardinali DP, Esquifino AI* (2015) Melatonin counteracts changes in hypothalamic gene expression of signals regulating feeding behavior in high-fat fed rats. *Horm Mol Biol Clin Invest* 21(3): 175–183.
<https://doi.org/10.1515/hmbci-2014-0041>
72. *Viswanathan M, Hissa R, George JC* (1986) Effects of short photoperiod and melatonin treatment on thermogenesis in the Syrian hamster. *J Pineal Res* 3(4): 311–321.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1986.tb00754.x>
73. *Deveci D, Egginton S* (2007) Effects of acute and chronic cooling on cardiorespiratory depression in rodents. *J Physiol Sci* 57(1): 73–79.
<https://doi.org/10.2170/physiolsci.RP005906>
74. *Ewida SF, Al-Sharakly DR* (2016) Implication of Renal Aquaporin-3 in Fructose-Induced Metabolic Syndrome and Melatonin Protection. *J Clin Diagn Res* 10(4): CF06–CF11.
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18362.7656>
75. *Gao XY, Deng BH, Li XR, Wang Y, Zhang JX, Hao XY, Zhao JX* (2021) Melatonin Regulates Differentiation of Sheep Brown Adipocyte Precursor Cells Via AMP-Activated Protein Kinase. *Front Vet Sci* 8: 661773.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2021.661773>
76. *Zaminy A, Kashani IR, Barbarestani M, Hedayatpour A, Mahmoudi R, Vardasbi S, Shokrgozar MA* (2008) Effects of melatonin on the proliferation and differentiation of rat adipose-derived stem cells. *Indian J Plast Surg* 41(1): 8–14.
<https://doi.org/10.4103/0970-0358.41104>
77. *Bassani TB, Gradowski RW, Zaminelli T, Barbiero JK, Santiago RM, Boschen SL, da Cunha C, Lima MM, Andreatini R, Vital MA* (2014) Neuroprotective and antidepressant-like effects of melatonin in a rotenone-induced Parkinson's disease model in rats. *Brain Res* 1593: 95–105.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.068>
78. *Allagui MS, Feriani A, Saoudi M, Badraoui R, Bouoni Z, Nciri R, Murat JC, Elfeki A* (2014) Effects of melatonin on aluminium-induced neurobehavioral and neurochemical changes in aging rats. *Food Chem Toxicol* 70: 84–93.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.03.043>
79. *Bubenik GA* (2002) Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig Dis Sci* 47(10): 2336–2348.
<https://doi.org/10.1023/a:1020107915919>
80. *Siah KT, Wong RK, Ho KY* (2014) Melatonin for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 20(10): 2492–2498.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2492>
81. *Da Silva JL, Barbosa LV, Pinzan CF, Nardini V, Brigo IS, Sebastião CA, Elias-Oliveira J, Brazão V, Júnior JCDP, Carlos D, Cardoso CRB* (2023) The Microbiota-Dependent Worsening Effects of Melatonin on Gut Inflammation. *Microorganisms* 11(2): 460.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms11020460>
82. *Khalil SS, Aziz JA, Ismail KA, El-Malkey NF* (2021) Comparative protective effects of N-acetylcysteine and melatonin against obesity-induced testicular dysfunction in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 99 (7): 708–719.
<https://doi.org/10.1139/cjpp-2020-0499>

83. *Jiménez-Ortega V, Cano Barquilla P, Fernández-Mateos P, Cardinali DP, Esquifino AI* (2012) Cadmium as an endocrine disruptor: correlation with anterior pituitary redox and circadian clock mechanisms and prevention by melatonin. *Free Radic Biol Med* 53(12): 2287–2297. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.533>
84. *Kinson GA, MacDonald NE, Liu CC* (1973) The effects of melatonin and serotonin on blood flow fraction and testosterone metabolism in selected organs of the male rat. *Can J Physiol Pharmacol* 51(5): 313–318. <https://doi.org/10.1139/y73-047>
85. *Mercau ME, Calanni JS, Aranda ML, Caldarelli LJ, Rosenstein RE, Repetto EM, Cymeryng CB* (2019) Melatonin prevents early pituitary dysfunction induced by sucrose-rich diets. *J Pineal Res* 66(2): e12545. <https://doi.org/10.1111/jpi.12545>
86. *Zhou J, Wang D, Luo X, Jia X, Li M, Laudon M, Zhang R, Jia Z* (2018) Melatonin Receptor Agonist Piromelatine Ameliorates Impaired Glucose Metabolism in Chronically Stressed Rats Fed a High-Fat Diet. *J Pharmacol Exp Ther* 364(1): 55–69. <https://doi.org/10.1124/jpet.117.243998>
87. *Seabra ML, Bignotto M, Pinto LR Jr, Tufik S* (2000) Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *J Pineal Res* 29(4): 193–200. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0633.2002.290401.x>
88. *Zetner D, Andersen LP, Rosenberg J* (2016) Pharmacokinetics of Alternative Administration Routes of Melatonin: A Systematic Review. *Drug Res (Stuttg)* 66(4): 169–173. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1565083>
89. *Ait Abdellah S, Raverot V, Gal C, Guinobert I, Bardot V, Blondeau C, Claustrat B* (2023) Bioavailability of Melatonin after Administration of an Oral Prolonged-Release Tablet and an Immediate-Release Sublingual Spray in Healthy Male Volunteers. *Drugs R D* 23(3): 257–265. <https://doi.org/10.1007/s40268-023-00431-9>

Meta-Analysis of Experimental Studies of the Effect of Melatonin Monotherapy on Body Weight Gain and Eating Behavior in Rats on Different Diets

N. V. Kuzmenko^{a, b, *}, V. A. Tsyrlin^a, M. G. Pliss^{a, b}, and M. M. Galagudza^a

^a*Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia*

^b*First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia*

**e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru*

In an earlier meta-analysis, we showed that long-term melatonin administration minimizes diet-induced changes in lipid profiles. The purpose of our present work was to use a meta-analysis to investigate the effect of melatonin monotherapy on body weight gain (BWG) and eating behavior in rats depending on diet. To this end, we conducted a meta-analysis of 43 publications examining the effects of melatonin monotherapy on BWG, leptin levels, food and water intake in rats fed a standard diet (37 publications), as well as high-fructose diets (5 publications) and fats (9 publications). Our findings suggest that although melatonin reduced the level of triglycerides, total cholesterol and leptin in rats fed high-fructose and high-fat diets but not those fed a standard diet, melatonin treatment prevented BWG in rats on either diet. Increasing the dose of melatonin did not enhance the effect of therapy with any of the diets studied. We did not obtain convincing evidence that the effect of melatonin depends on the initial body weight and age of rats. On a standard diet, melatonin has been found to reduce food and water intake. Melatonin did not reduce BWG with a standard diet when administered intraperitoneally. Our research suggests that melatonin may be beneficial for diet-induced metabolic disorders by improving lipid profiles and preventing BWG. However, a decrease in appetite and BWG when taking melatonin may also be associated with negative side effects of the drug, which requires further research.

Keywords: melatonin, body weight gain, leptin, diet, appetite, fructose, fat

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Табл. S. Публикации, отобранные для метаанализа

Публикация	Доза, способ и продолжительность введения	Световой режим день/ночь	Линии и модели	Возраст крыс, мес	Исходная средняя масса, г	Объем вы-борки опыг/контроль	Параметры
Ahmed H.H. 2005 [5]	5 мг/кг/день, внутривентриально, 10 дней	12 / 12	Sprague-Dawley	взрос.	200–250	6 / 6 *	лептин
Almabhouh F.A. 2018 [23]	10 мг/кг/день, с питьевой водой, 6 нед.	12 / 12	Sprague-Dawley	3	344	6 / 6 *	ПМТ
Аоуама Н. 1987 [24]	5 мг/крыса/день (20 мг/кг/день), внутривентриально, 11 нед.	–	Wistar	2	185	6 / 6	ПМТ
Bashandy S.A.E. 2021 [25]	5 мг/кг/день, перорально (перед темной фазой), 8 нед.	12 / 12	Wistar	3	157	8 / 8	ПМТ
Bernasconi P.A. 2013 (1) [26]	25 мкг/мл (3 мг/кг/день), с питьевой водой, 10 нед.	12 / 12	Wistar и MC (фруктоза 10% р-р)	2	258	8 / 8 *	ПМТ
Bernasconi P.A. 2013 (2) [26]	25 мкг/мл (3 мг/кг/день), с питьевой водой, 10 нед.	12 / 12	Wistar MC (диета 35% жира)	2	268	8 / 8 *	ПМТ
Войкова В. 2008 [27]	0.5 мг/кг/день, с питьевой водой (15:00–8:00), 11 нед.	12 / 12	Sprague-Dawley (самцы и самки)	6	361	18 / 19	ПК, ПВ, лептин, Ж
Сам М. 2003 [28]	0.2 мг/кг/день, внутривентриально (в 9:00), 4 нед.	12 / 12	Wistar	взрос.	233	7 / 6	ПМТ
Самполат С. 2001 [29]	0.5 мг/кг/день, подкожно, 7 дней	12 / 12	Wistar	взрос.	275	8 / 10	лептин

Продолжение табл. 5

Публикация	Доза, способ и продолжительность введения	Световой режим день/ночь	Линии и модели	Возраст крыс, мес	Исходная средняя масса, г	Объем вы- борки опыг/ контроль	Параметры
Caprolat S. 2006 [30]	0.5 мг/кг/день, подкожно (17:00), 12 дней	12 / 12	Sprague-Dawley	взрос.	275	8 / 10	ПМТ, ПК, ПВ
Cardinali D.P. 2013 [31]	25 мкг/мл (3 мг/кг/день), с питьевой водой, 8 нед.	12 / 12	Wistar и MC (фруктоза 10% р-р)	2	273	8 / 8 *	ПМТ
Chuffa L.G. 2011 [32]	1 мг/кг/день, внутривентриально (18:30–19:00), 8 нед.	12 / 12	Rattus norvegicus albinus (самки)	3	257	12 / 12 *	ПМТ, ПК, ПВ
Dantas-Ferreira R.F. 2018 [33]	10 мг/кг/день, внутривенно (перед темной фазой), 2 нед.	12 / 12	Sprague-Dawley (диета 75% жира)	4	530	8 / 8	ПМТ, ПК, лептин
Davudov V.V. 2018 [34]	2 мг/кг/день, орально через зонд (13:00–18:00), 2 нед.	–	Wistar (диета 25% жира)	взрос.	355	9 / 9	ПМТ, Ж
Dhanabalan K. 2020 [35]	10 мг/кг/день, с питьевой водой (в темную фазу), 16 нед.	–	Wistar	1	370	15 / 15	ПК, ПВ, Ж
Djordjevic B. 2018 [36]	0.2 мг/кг/день, с питьевой водой, 2 нед.	12 / 12	Wistar	2.5	358	8 / 8 *	ПМТ, ПК, ПВ
Ergenc M. 2022 [37]	10 мг/кг/день, внутривентриально, 4 нед.	12 / 12	Wistar	3	373	8 / 8	ПМТ

Продолжение табл. 5

Публикация	Доза, способ и продолжительность введения	Световой режим день/ночь	Линии и модели	Возраст крыс, мес	Исходная средняя масса, г	Объем вы- борки опыг/ контроль	Параметры
Kadry S.M. 2018 [38]	10 мг/кг/день, через зонд, 8 нед.	12 / 12	Белые лаборат.	2	140	6 / 6	ПМТ
Kantar S. 2015 [39]	20 мг/кг/день, через зонд, 8 нед.	12 / 12	Sprague-Dawley и МС (фруктоза 20% р-р)	2.5	227	8 / 8 *	ПМТ, ПК
Kitagawa A. 2012 (1) [40]	1 мг/кг/день, внутривентрикулярно (6:00–7:00), 2 нед.	12 / 12	Wistar и МС (фруктоза 60% диета)	2	282	5 / 5 и 8 / 8	ПМТ, леп- тин, Ж
Kitagawa A. 2012 (2) [40]	10 мг/кг/день, внутривентрикулярно (6:00–7:00), 2 нед.	12 / 12	Wistar и МС (фруктоза 60% диета)	2	282	5 / 5 и 8 / 8	ПМТ, леп- тин, Ж
Korkmaz G.G. 2012 [41]	10 мг/кг/день, внутривентрикулярно, 8 нед.	12 / 12	Wistar	3	240	10 / 8 *	ПМТ
Leibowitz A. 2008 [42]	30 мг/кг/день, с питьевой водой (в 18:00), 5 нед.	14 / 10	Sprague-Dawley и МС (фруктоза 60% диета)	2.5	249	10 / 10	ПМТ
Mendes C. 2013 [43]	1 мг/кг/день, с питьевой водой (в темное время суток), 16 нед.	12 / 12	Wistar	12	580	14 / 14 *	ПМТ, ПК, ПВ

Продолжение табл. 5

Публикация	Доза, способ и продолжительность введения	Световой режим день/ночь	Линии и модели	Возраст крыс, мес	Исходная средняя масса, г	Объем вы- борки опыг/ контроль	Параметры
Mirunalini S. 2005 (1) [44]	0.5 мг/кг/день, внутривбрю- шинно (17:30–18:00), 45 дней	12 / 12	Wistar	взрос.	184	6 / 6 *	ПМТ
Mirunalini S. 2005 (2) [44]	1 мг/кг/день, внутривбрюшин- но (17:30–18:00), 45 дней	12 / 12	Wistar	взрос.	182	6 / 6 *	ПМТ
Montano M.E. 2010 [45]	1 мг/кг/день, с питьевой водой (перед темной фазой), 4 нед.	12 / 12	Wistar	взрос.	183	4 / 4	ПК, ПВ
Mori N. 1989 [46]	20 мг/кг/день, внутривбрюшин- но (утром), 3 нед.	–	Sprague-Dawley и диета 1% холестерина	2	167	6 / 6	ПМТ
Mustonen A.M. 2002 [47]	Подкожная помпа (12 мг, 2 мг/кг/день), 4 нед.	12 / 12	Wistar (самцы и самки)	2	225	20 / 20 *	ПМТ, ПК
Nasiraei- Moghadam S.N. 2014 [48]	5 мг/кг/день, внутривбрюшин- но, 2 нед.	12 / 12	Лабораторные	взрос.	191	7 / 7	ПМТ
Nduhirabandi F. 2011 [49]	4 мг/кг/день, с питьевой во- дай, 16 нед.	12 / 12	Wistar и диета 16% жира	взрос.	200	6 / 6	лептин, Ж
Obayemi M.J. 2021 [50]	4 мг/кг/день, через зонд (8:00–10:00), 12 нед.	12 / 12	Wistar и диета 40% жира	взрос.	172	6 / 6 *	ПМТ, ПК, ПВ
Paskaloglu K. 2004 [51]	10 мг/кг/день, внутривбрюшин- но, 8 нед.	12 / 12	Wistar	взрос.	267	8 / 8	ПМТ

Продолжение табл. 5

Публикация	Доза, способ и продолжительность введения	Световой режим день/ночь	Линии и модели	Возраст крыс, мес	Исходная средняя масса, г	Объем вы- борки опыту/ контроль	Параметры
Peschke E. 2010 [52]	2.5 мг/кг/день, с питьевой водой (в темную фазу), 9 нед.	12 / 12	Wistar	2	–	16 / 16	ПК, ПВ
Pronyo K. 2020 [53]	5 мг/кг/день, внутривибрюшинно, 8 нед.	12 / 12	Wistar	3	371	8 / 8	ПМТ, ПК
Pruzet-Marcassus B. 2003 (1) [18]	30 мг/кг/день, через зонд (через 4 ч после включения света), 3 нед.	12 / 12	Sprague-Dawley (диета 40% жира)	1.5	430	15 / 14 *	ПМТ, лептин, Ж
Pruzet-Marcassus B. 2003 (2) [18]	30 мг/кг/день, через зонд (за 1 ч до выключения света), 3 нед.	12 / 12	Sprague-Dawley (диета 40% жира)	1.5	430	16 / 14 *	ПМТ, лептин, Ж
Puchalski S.S. 2003 [54]	0.4 мкг/мл (0.04 мг/кг/день), с питьевой водой, 10 нед.	12 / 12	Sprague-Dawley	9	525	7 / 7	ПМТ, лептин, Ж
Ríos-Lugo M.J. 2010 [55]	25 мкг/мл (3 мг/кг/день), с питьевой водой (в темную фазу), 9 нед.	12 / 12	Wistar и диета 35% жира	1.5	–	8 / 8	ПК, лептин
Rasmussen D.D. 1999 [56]	4 мкг/мл (0.3 мг/кг/день) с питьевой водой, 48 нед.	14 / 10	Sprague-Dawley	10	544	8 / 8	ПМТ, лептин

Окончание табл. 5

Публикация	Доза, способ и продолжительность введения	Световой режим день/ночь	Линии и модели	Возраст крыс, мес	Исходная средняя масса, г	Объем вы- борки опыт/ контроль	Параметры
Terrón M.P. 2013 [57]	2 мг/кг/день, с питьевой водой, 15 нед.	12 / 12	Wistar	взрос.	227	10 / 10	ПМТ, ПК, ПВ
Tung Y.T. 2020 (1) [58]	10 мг/кг/день, с питьевой водой, 8 нед.	12 / 12	Sprague-Dawley + жирная диета	4	619	6 / 6	ПМТ, ПК, ПВ, Ж
Tung Y.T. 2020 (2) [58]	20 мг/кг/день, с питьевой водой, 8 нед.	12 / 12	Sprague-Dawley + жирная диета	4	625	6 / 6	ПМТ, ПК, ПВ, Ж
Tung Y.T. 2020 (3) [58]	50 мг/кг/день, с питьевой водой, 8 нед.	12 / 12	Sprague-Dawley + жирная диета	4	611	6 / 6	ПМТ, ПК, ПВ, Ж
Wang L. 2021 [59]	10 мг/кг/день, орально через зонд (в 16:00), 8 нед.	12 / 12	Sprague-Dawley	1.5	155	10 / 10 *	ПМТ, ПК, лептин, Ж
Wolden-Hanson T. 2000 [60]	0.4 мкг/мл (0.04 мг/кг/день), с питьевой водой, 12 нед.	14 / 10	Sprague-Dawley	10	524	19 / 18	ПМТ, ПК, лептин, Ж
Wongchitrat P. 2017 [61]	10 мг/кг/день, внутривенно (10:00–11:00), 6 нед.	12 / 12	Wistar MC (диета 68% жира)	взрос.	220	9 / 9	ПМТ, Ж
Xu M.F. 2001 [62]	6 мг/кг/день, внутривенно (в 9:00), 2 нед.	12 / 12	Sprague-Dawley	2	340	9 / 6 *	ПМТ
Zanuto R. 2013 [63]	0.5 мг/кг/день, с питьевой водой (в темную фазу), 12 нед.	12 / 12	Wistar	12	389	14 / 14 *	ПМТ, ПК, ПВ, Ж

Примечание: ПМТ – прирост массы тела, ПК – потребление корма, ПВ – потребление воды, Ж – содержание жира, * – сообщение о рандомизации.