ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616-008.9:616.153.915:612.015.11.018.2
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-9

***О. О. Сергієнко*[1]** *https://orcid.org 0000-0001-7519-2279*
***В. Б. Сегін*[1]** *https://orcid.org 0000-0002-8046-8011*
***М. Я. Камінська*[2]** *https://orcid.org 0009-0004-9099-1684*
***В. О. Сергієнко*[1]** *https://orcid.org 0000-0002-6414-0956*

МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ, ДИСЛІПОПРОТЕЇНЕМІЇ І МЕЛАТОНІН

[1]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна
[2]Комунальне неприбуткове підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», Львів, Україна

УДК 616-008.9:616.153.915:612.015.11.018.2

О. О. Сергієнко[1], В. Б. Сегін[1], М. Я. Камінська[2], В. О. Сергієнко[1]
МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ, ДИСЛІПОПРОТЕЇНЕМІЇ І МЕЛАТОНІН
[1]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна
[2]Комунальне неприбуткове підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», Львів, Україна
Метаболічний синдром (МС) – це сукупність факторів ризику серцево-судинних захворювань, зокрема ожиріння, дисліпопротеїнемій, хронічного запалення низької інтенсивності, оксидантного стресу, інсулінової резистентності. Отже, для успішного лікування МС необхідний потенційний допоміжний лікарський засіб, який володіє антагоністичними ефектами на тригерні фактори МС. Дефіцит вироблення мелатоніну (МЕЛ) або порушення експресії рецепторів нейрогормону пов'язані з ожирінням, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2-го типу. Зокрема, існує значущий взаємозв'язок між рівнями МЕЛ та інсуліну у пацієнтів з МС, а також між співвідношенням МЕЛ/інсулін та змінами ліпідного профілю крові. Особлива увага в огляді приділена опису особливостей механізмів дії МЕЛ на ліпідний обмін, а також аналізу доказів експериментальних і клінічних випробувань МЕЛ.
Ключові слова: метаболічний синдром, ожиріння, дисліпопротеїнемії, мелатонін.

UDC 616-008.9:616.153.915:612.015.11.018.2

A. A. Serhiyenko[1], V. B. Sehin[1], M. Ya. Kaminska[2], V. A. Serhiyenko[1]
METABOLIC SYNDROME, DYSLIPOPROTEINEMIA AND MELATONIN
[1]Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
[2]Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine
The metabolic syndrome (MetS) is a cluster of cardiovascular disease risk factors that includes obesity, dyslipoproteinemia, chronic low-intensity inflammation, oxidative stress, and insulin resistance.

Research goal. The objective of the present study was to examine the particular features of melatonin's impact on lipid metabolism in individuals with dyslipoproteinemias, both in experimental and clinical settings. We aim to evaluate whether melatonin can be used as a supplementary medication for the treatment of metabolic syndrome.

Materials and methods. We conducted the analysis of the latest scientific research available in Scopus, Science Direct (published by Elsevier), PubMed, and Medline databases.

Research results. The successful treatment of MetS requires a potential medication with antagonistic properties against the triggers of MetS. Deficiency of melatonin production or impaired expression of neurohormone receptors are associated with obesity, hypertension, and type 2 diabetes mellitus. In particular, there is a significant correlation between the levels of melatonin and insulin in patients with MetS, as well as between the melatonin/insulin ratio and changes in the blood lipid profile. The review focuses on describing the specific mechanisms of action of melatonin on lipid metabolism, as well as analyzing evidence from experimental and clinical trials of melatonin.
Key words: metabolic syndrome, obesity, dyslipoproteinemia, melatonin.

Список скорочень
ДЛП – дисліпопротеїнемії
ЗХС – загальний холестерин
ІР – інсулінова резистентність
МЕЛ – мелатонін
МС – метаболічний синдром
РКД – рандомізовані клінічні дослідження

© О. О. Сергієнко, В. Б. Сегін, М. Я. Камінська та ін., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії

СХПМД – стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією

ТГ – тригліцериди

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності

ABCG – АТФ-зв'язувальний касетний транспортер G (ATP binding cassette subfamily G)

HFD – високожирова дієта (high fat diet)

Вступ. Метаболічний синдром (МС) часто визначають як поєднання кількох пов'язаних факторів ризику метаболічного, екологічного та/або генетичного походження. Це абдомінальне ожиріння, інсулінова резистентність (ІР), дисглікемія, атерогенна дисліпопротеїнемія (ДЛП) ((гіпертригліцеридемія, високий вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ)) і/або низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ)) та артеріальна гіпертензія (щонайменше три з них) [1; 2; 3]. У хворих з МС спостерігається більший ризик ДЛП, хронічного запалення низької інтенсивності, стеатотичної хвороби печінки, пов'язаної з метаболічною дисфункцією (СХПМД), цукрового діабету 2-го типу та серцево-судинних захворювань [4; 5].

Останніми роками спостерігається зацікавленість до вивчення особливостей взаємозв'язків між МС і мелатоніном (МЕЛ) [6]. Відомо, що МЕЛ належить широкий спектр функцій, зокрема, імунорегуляторної, антиоксидантної, репродуктивної, гіпотензивної, онкостатичної, хронобіотичної тощо [7]. Дефіцит вироблення МЕЛ або порушення експресії рецепторів нейрогормону пов'язані з ожирінням, артеріальною гіпертензією, МС, цукровим діабетом 2-го типу, неврологічними та аутоімунними захворюваннями [8].

Мета дослідження – вивчити особливості впливу мелатоніну на ліпідний обмін у разі дисліпопротеїнемій в експерименті та клініці з метою з'ясування можливості використання МЕЛ як потенційного допоміжного лікарського засобу в лікуванні МС.

Матеріали і методи дослідження. Вивчено і проаналізовано сучасні наукові дослідження з використанням Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних Medline.

Результати досліджень та їх обговорення. Порушення процесів синтезу та регуляції рівня холестерину відіграє важливу роль у розвитку ожиріння, МС [9; 10]. Більшість досліджень показали, що МЕЛ пригнічує синтез холестерину, але питання чи пов'язано це з 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А-редуктазою (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR) залишається дискусійним [11]. Молекулярний шлях(и), що лежить в основі потенційних ефектів МЕЛ на ключові етапи ліпідного обміну, включає можливість впливу на процеси адсорбції холестерину в кишківнику, етапи синтезу холестерину, активність ключових ферментів, що метаболізують холестерин, зокрема, ліпопротеїнліпази (lipoprotein lipase, LPL) і лецитинхолестеролацилтрансферази (lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT), або експресії ЛПНЩ-рецепторів (low-density lipoprotein receptor, LDLR) [12].

Відомо, що у розвитку ожиріння першим кроком є порушення абсорбції поживних речовин, зокрема ліпідів, через стінку кишечника. Висловлено припущення, що холестерин, який надходить з їжею, всмоктується в кишечнику за допомогою АТФ-зв'язувальних касетних транспортерів G5 і G8 (ATP binding cassette subfamily G member 5, ABCG5) і ATP binding cassette subfamily G member 8, ABCG8), але ця гіпотеза не була підтверджена [13]. Крім того, зниження експресії генів ABCG5 і ABCG8 у товстому кишечнику може призводити до підвищеної абсорбції холестерину, принаймні за умов діабету [14]. Висунута інша гіпотеза, яка постулює значення епігенетичної, МЕЛ-опосередкованої, регуляції експресії білка ABCG. Ця гіпотеза припускає, що регуляція відбувається через зміну статусу метилювання гена(ів), які кодують білки ABCG [15]. Таким чином, поки суперечливі механізми абсорбції холестерину не з'ясовані, важко уявити молекулярний базис, що лежить в основі МЕЛ-індукованого збільшення поглинання холестерину в тонкому кишечнику [12].

Відомо, що накопичення холестерину в ліпідному бішарі мембрани клітини індукує зниження її плинності. Холестерин може взаємодіяти з мембранами одноосібно або як компонент ліпопротеїнів і цей ефект спостерігається як у моделях структури клітинної мембрани, так і в різноманітних клітинах, залучених до процесів гомеостазу серцево-судинної системи [16]. Зниження плинності мембран, імовірно, запускає активацію адгезії моноцитів до ендотеліоцитів, що є першим кроком у розвитку атеросклерозу. Продемонстровано, що МЕЛ взаємодіє з ліпідними мембранами та сприяє їх псевдорозрідженню [17]. Вважається, що МЕЛ локалізується на ділянках міжмембранного простору і взаємодіє через водневі зв'язки з фосфатними групами полярних (гідрофільних) головок мембранних фосфоліпідів. Аналіз результатів інкубації культури мембран з МЕЛ свідчить, що МЕЛ впливає на рідинно-кристалічний стан мембран, зокрема, сприяє їх потовщенню; індукції гелевої фази мембранного ліпідного бішару та зменшенню ентальпії неполярних ланцюгів ліпідів або невпорядкованості вуглеводневих ланцюгів ліпідів [12]. Зміна фазового стану мембран суттєво впливає на процеси мембранного транспорту, системи трансмембранного передавання інформації, активність мембранно-зв'язаних елементів, іонний та мікроелементний склад клітин [18; 19]. Отже, МЕЛ може бути ефективним агентом у протидії холестерин-індукованій ригідності мембран [20]. Крім того, МЕЛ, на додаток до полегшеного транспортування завдяки глюкозним транспортерам (glucose transporters, GLUTs), здатний пасивно дифундувати через мембрани [21]. Таким чином, імовірно, що цитоплазматичні білки доступні для МЕЛ і, отже, для його ефектів.

Печінка є другим за важливістю місцем метаболізму холестерину. Результати низки досліджень показали, що МЕЛ може брати участь у регуляції метаболізму ліпідів у печінці. Зокрема, повідомляється, що пероральне введення сирійським хом'якам з ДЛП, індукованою високожировою дієтою (high fat diet, HFD) 10, 20 і 50 мг МЕЛ/кг маси тіла сприяє зниженню активності ліпогенних ферментів – ацетил-КоА-кар-

боксилази (acetyl-CoA carboxylase, ACC) і синтази жирних кислот (fatty acid synthase, FAS), збільшенню рівня експресії мРНК карнітин-пальмітоїлтрансферази 1-го типу (carnitine palmitoyl transferase, CPT1). Одночасно спостерігається зниження вмісту тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХС) у печінці і, відповідно, концентрації ТГ, ЗХС і ХС ЛПНЩ у сироватці крові [22]. Щоденне, протягом десяти днів, підшкірне введення 10 мг МЕЛ/кг маси тіла морським свинкам з HFD-індукованим ожирінням, на фоні тривалого впливу штучного світла, помітно підвищувало експресію генів і білків AMP-активованої протеїнкінази альфа (AMP-activated protein kinase a, AMPKa), фосфорильованої AMPKα (p-AMPKα), рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом α (peroxisome proliferator-activated receptor a PPARα) та ізоформою 1A карнітин-пальмітоїлтрансферази 1-го типу (CPT1A) [23]. Автори вважають, що МЕЛ може зменшувати ІР та ожиріння, ймовірно, через активацію сигнального шляху AMP-активованої протеїнкінази а (AMPKα/PPARα).

H. Ku et al. (2023) провели дослідження особливостей механізмів впливу внутрішньочеревного введення МЕЛ (50 мг/кг маси тіла протягом 17 тижнів) на біосинтез та регуляцію рівня холестерину у самців мишей лінії C57BL/6 з HFD-індукованим ожирінням. Продемонстровано, що МЕЛ зумовлює зміну експресії генів печінкового стерол-зв'язуючого регуляторного білка-2 (sterol regulatory element binding protein-2, SREBP-2), 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА редуктази та ЛПНЩ-рецепторів. Отримані результати свідчать, що МЕЛ значно знижує синтез холестерину в печінці у мишей з HFD-індукованим ожирінням. Експресія генів натрій-залежного котранспортера глюкози 1-го типу (sodium/glucose cotransporter 1, SGLT1), транспортера глюкози 2-го і 5-го типів та протеїну Німана-Піка (Niemann-Pick C1 Like 1 protein, NPC1L1) продемонструвала, що введення МЕЛ суттєво пригнічує всмоктування вуглеводів та ліпідів у кишечнику мишей з HFD-індукованим ожирінням. Крім того, інкубація клітин лінії гепатоклітинної карциноми людини (human liver cancer cell line, HepG2) у присутності пальмітату сприяла зниженню рівнів експресії стерол-зв'язуючого регуляторного білка, ЛПНЩ-рецепторів та 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА редуктази, що свідчить про прямий механічний вплив МЕЛ на функціональний стан гепатоцитів. У сукупності ці дані вказують на те, що механізм захисної дії МЕЛ у разі ожиріння, HFD-індукованого ожиріння та СХПМД полягає у зменшенні абсорбції калорій у кишечнику та синтезу холестерину в печінці, що підкреслює його потенціал у лікуванні ожиріння, ДЛП та СХПМД [24].

МЕЛ може значно індукувати ліполіз адипоцитів і підвищувати експресію ліполітичних генів і білків, зокрема, гормоночутливої ліпази (hormone-sensitive lipase, HSL), триацилгліцеролліпази (triacylglycerol lipase, ATGL) і периліпіну 1 (perilipin 1, PLIN1) – ключового білка-регулятора ліполізу в жировій тканині [25]. Ген 2 перемикання фази спокою (Gap o phase, G0)/фази росту 1 (Gap 1 phase, G1) клітинного циклу (G0/G1 switch 2, G0S2), негативний регулятор ліполізу, також впливає на активність триацилгліцеролліпази (triacylglycerol lipase, TGL) [26]. МЕЛ активує шлях позаклітинних сигнал-регульованих кіназ 1 і 2 (extracellular signal-regulated kinases, ERK1/2) та протеїнкінази А (protein kinase A, PKA), що значно підвищує дихальну здатність клітин; регулює експресію генів g-коактиватора 1α, що активується проліфератором пероксисом γ ((peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-γ) coactivator -1α)) та мітохондріального транскрипційного фактора А (mitochondrial transcription factor A, TFAM); збільшує кількість копій мітохондріальних ДНК [27]. Крім того, МЕЛ індукує потужну експресію генів у преадипоцитах, зокрема, карнітин пальмітоїлтрансферази-1β (carnitine palmitoyl transferase 1β, CPT-1β) та роз'єднувального білка 3 (uncoupling protein 3, UCP3), а також стимулює диференціацію генів DFFA-подібного ефектора А (cell death-inducing DFFA-like effector A, CIDEA), що індукує каспазо-незалежний апоптоз [14]. МЕЛ позитивно впливає на експресію гена позитивного регуляторного домену білка 16, що містить цинковий палець (positive regulatory domain zinc finger region protein 16, PRDM16) – транскрипційний фактор, який відіграє ключову роль у метаболізмі адипоцитів [28]. Нещодавнє дослідження з використанням секвенування одноклітинної РНК (single-cell RNA sequencing, scRNA-seq) преадипоцитів показало, що МЕЛ індукує їх гетерогенність, створює підтип клітин G0S2, що сприяє ліполізу та інгібуванню адипогенезу. МЕЛ знижує регуляцію G0S2 у підтипі G0S2-клітин і, таким чином, призводить до активації триацилгліцеролліпази. Крім того, МЕЛ посилює регуляцію білка, що зв'язує жирні кислоти 4 (fatty acid binding protein 4, FABP4) у кластері G0S2-клітин. Цей ефект супроводжується пригніченням рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом g, подальшим гальмуванням процесів адипогенезу [29].

Низка експериментальних і клінічних досліджень підтверджують позитивний вплив МЕЛ на параметри ліпідного і вуглеводного профілів. Зокрема, епіфізектомія у щурів супроводжується значним підвищенням концентрації інсуліну, параметрів гомеостатичної моделі ІР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR), вмісту фактора некрозу пухлини-α, ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ і холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності, а також зниженням ХС ЛПВЩ у плазмі крові. Використання МЕЛ (5 мг/кг протягом 28 днів) сприяє позитивній динаміці цих показників [30]. Повідомляється, що у сирійських хом'яків, яких годували їжею, збагаченою на 60% фруктозою, спостерігалось збільшення рівнів ЗХС та ХС ЛПНЩ у крові. Використання МЕЛ сприяло тенденції до їх нормалізації [31]. МЕЛ позитивно впливає на зниження рівня ХС ЛПНЩ та маси тіла у мишей з HDF-індукованим ожирінням, пов'язаним зі СХПМД [32]. Тривале застосування МЕЛ у щурів лінії Sprague-Dawley з HDF-індукованим ожирінням, запобігає збільшенню маси тіла та рівня ЗХС у сироватці крові, пригнічує абсорбцію та біосинтез холестерину, а також збільшує його катаболізм [33]. Аналогічно продемонстровано, що МЕЛ значно знижує рівні ТГ, ЗХС та ХС ЛПНЩ у сироватці крові самців мишей лінії *C57BL/6*, щурів лінії Wistar та сирійських хом'яків з HDF-індукованим ожирінням [34]. У щурів

з HDF-індукованою гіперхолестеринемією, які отримували перорально МЕЛ у дозі 10 мг/кг/добу, спостерігалося значне покращення профілів ХС у плазмі крові, зокрема, концентрація ЗХС, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності та ХС ЛПНЩ знижувалася, а вміст ХС ЛПВЩ зростав [12]. У щурів, які отримували зростаючі дози синтетичних противірусних препаратів з групи інгібіторів протеази, спостерігалось збільшення концентрації ЗХС, ХС ЛПНЩ, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності та ХС ЛПВЩ. Використання МЕЛ сприяло тенденції до нормалізації порушень ліпідного профілю крові, однак найвищий ступінь гіполіпідемічного ефекту МЕЛ спостерігався у разі його застосування разом з ліпоєвою кислотою [35]. Аналогічно МЕЛ може пригнічувати зміни ліпідного профілю крові, спричинені іншими ЛЗ, такими як метадон та антипсихотики, або токсичними сполуками, включаючи алюміній [36; 37; 38]. Повідомляється, що у щурів зі стрептозотоцин-індукованим діабетом спостерігається збільшення рівня фактора некрозу пухлини-α, ТГ, ХС ЛПНЩ і зменшення ХС ЛВНЩ. Внутрішньоочеревинне введення 50 мг/кг МЕЛ щодня протягом восьми тижнів позитивно впливало на ліпідний профіль крові, зокрема, сприяло значущому зменшенню вмісту фактора некрозу пухлини-α, ХС ЛПНЩ, а також зростанню концентрації ХС ЛПВЩ [39].

Продемонстровано, що у хворих на МС спостерігається пропорційна кореляція між вмістом МЕЛ, індексом атерогенності плазми крові, окружністю талії і систолічним АТ, однак існує зворотна кореляція між концентрацією МЕЛ та рівнем ХС ЛПВЩ. Отримані результати не дають вагомих підстав для висунення гіпотези про те, що збільшення концентрації МЕЛ призведе до підвищення рівня ХС ЛПВЩ і зниження вмісту ХС ЛПНЩ та ЗХС [40]. Ці результати, очевидно, не підтверджують гіпотезу про прямий вплив МЕЛ на метаболізм холестерину.

Результати подвійно сліпого, плацебо-контрольованого, перехресного, рандомізованого пілотного клінічного дослідження II фази серед пацієнтів з МС продемонстрували, що пероральне вживання 8,0 мг МЕЛ щоночі протягом 10 тижнів сприяло зменшенню рівня ТГ, зростанню вмісту ХС ЛПВЩ, однак динаміка цих змін не була статистично значущою [41]. Повідомляється, що щоденне призначення пацієнтам з ДЛП 20 мг аторвастатину або розувастатину разом із 5 мг МЕЛ двічі на добу протягом шести місяців сприяло статистично значущому зниженню рівня ЗХС і ТГ, активності аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази. Отже, МЕЛ володіє гепатопротекторними ефектами у пацієнтів, які знаходяться на статинотерапії [42]. Систематичний огляд та метааналіз рандомізованих клінічних досліджень (РКД), які оцінювали вплив добавок МЕЛ на рівень циркулюючих ліпідів у різних популяціях пацієнтів, виявив значний зв'язок між прийомом МЕЛ та зниженням рівня ТГ (середньозважена різниця, weight mean difference, WMD): -31,54 мг/дл, 95% довірчий інтервал (confidence intervals, CI): -50,71, -12,38, p = 0,001), а також ЗХС (середньозважена різниця: -18. 48 мг/дл, 95% довірчий інтервал: -35,33, -1,63, p = 0,032), тоді як значущого впливу на рівень ХС ЛПНЩ не виявлено. В аналізі підгруп виявлено значне зниження рівня ТГ і ЗХС у разі доз МЕЛ ≥8 мг/добу та за тривалості ≥8 тижнів. Крім того, значуще зниження ЗХС спостерігалось у вихідному рівні ЗХС ≥200 мг/дл. Отже, прийом МЕЛ має значний вплив на рівень ТГ і ЗХС, що було більш очевидним у разі застосування МЕЛ ≥8 мг/добу та більшій тривалості прийому, а також за вищої концентрації ЗХС [43].

Результати метааналізу восьми РКД продемонстрували значущий зв'язок між вживанням МЕЛ та зниженням рівня ЗХС, ТГ у пацієнтів з ожирінням, однак не виявили значного впливу на вміст ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ [43]. Повідомляється, що пероральне призначення пацієнтам з ЦД 2-го типу 3 мг/добу МЕЛ протягом 3 місяців сприяло статистично значущому зниженню вмісту глюкози, глікованого гемоглобіну A1c, ЗХС, ХС ЛПНЩ, малонового диальдегіду і значущому збільшенню концентрації ХС ЛПВЩ [44]. Результати РКД ефективності комбінованого призначення пацієнтам з МС метформіну і МЕЛ протягом 3 місяців продемонстрували, що МЕЛ, порівняно з монотерапією метформіном, покращує ефекти бігуаніду на кілька компонентів МС (рівень препрандіальної глюкози, ліпідний профіль, вагу, ІР, гіперінсулінемію) [45].

У пацієнтів зі СХПМД лікування МЕЛ (2 х 5 мг/добу) впродовж 14 місяців значно знижувало рівні ТГ і ХС ЛПНЩ [46]. Ще одне дослідження, проведене серед хворих на СХПМД, показало, що вживання МЕЛ впродовж 14 місяців сприяло зменшенню вмісту ХС ЛПНЩ, ТГ і артеріального тиску [47]. Крім того, епідеміологічні дані та метааналізи також підтверджують позитивні ефекти МЕЛ на ліпідний профіль сироватки крові та вказують на його потенційну профілактичну роль у разі МС [48]. Продемонстровано, що 14-місячне призначення 74 пацієнтам зі СХПМД триптофану та МЕЛ (2 х 5 мг/добу) сприяло значному зниженню активності g-глутамілтрансферази та рівнів ТГ і ХС ЛПНЩ, рівнів прозапальних цитокінів. Отримані результати показали, що МЕЛ слід розглядати як варіант лікування СХПМД, особливо у пацієнтів з ДЛП, що супроводжується гіпертригліцеридемією та високим рівнем ХС ЛПНЩ [49].

Згідно з нещодавнім систематичним оглядом і метааналізом, що включав 23 РКД, 11 з них продемонстрували значні позитивні наслідки прийому МЕЛ на зниження ваги або обхвату талії порівняно з плацебо, причому результати були кращими в дослідженнях, в яких використовували МЕЛ у дозі ≤8 мг/добу. Дозу, час і тривалість прийому МЕЛ слід розглядати як варіант лікування серед факторів, що визначають його ефективність [28].

Сприятливий вплив МЕЛ на ліпідний профіль можна пояснити його протизапальною та антиоксидантною дією. Гіпохолестеринемічний ефект МЕЛ реалізується через посилення механізмів кліренсу ендогенного холестерину, посиленням його катаболізму до жовчних кислот та пригнічення активності ЛПНЩ-рецепторів [34]. МЕЛ збільшує рівень циркулюючого іризину та посилює екскрецію холестерину з калом, що супроводжується гіполіпідемічним ефектом [50].

Висновки. Отже, МЕЛ багатогранно впливає на процеси холестерин-залежного атерогенезу. МЕЛ може

безпосередньо регулювати концентрацію холестерину, а також захищати тканини від шкідливого впливу окиснених ліпопротеїнів. Таким чином, МЕЛ впливає на «холестеринову гілку» атеросклерозу, впливає як на причини, так і на наслідки гіперхолестеринемії/ДЛП. Висловлено гіпотезу, згідно з якою механізм, за допомогою якого МЕЛ здатний впливати на ожиріння, пов'язаний з пригніченням синтезу холестерину в печінці та всмоктуванням поживних речовин у кишечнику [24].

З метою успішного лікування МС може знадобитися «ідеальний» лікарський засіб, який здатний володіти антагоністичними ефектами щодо тригерних факторів МС. МЕЛ є ефективним хронобіотиком, здатним змінювати фазу та амплітуду циркадних ритмів. МЕЛ також має значні цитопротекторні властивості, запобігає низці наслідків МС на тваринних моделях. Отже, МЕЛ є потенційним кандидатом для корекції ДЛП у разі МС завдяки його біологічному впливу на метаболізм жирової тканини, ліполіз і мітохондріальні процеси, а також його антиоксидантним і протизапальним властивостям.

З'ясування особливостей патогенезу МС, а також опрацювання стратегії фармакологічної терапії, зокрема, можливостей використання МЕЛ може в тандемі підвищити ефективність успішного лікування [51]. Однак результати лише декількох РКД свідчать, що МЕЛ корисний для лікування ДЛП у разі МС [32]. Отже, необхідні подальші довгострокові РКД з більшою гетерогенністю хворих на МС, визначенням біомаркерів МЕЛ, особливостей параметрів харчування, фізичних вправ і вживання МЕЛ. Дозу, час і тривалість прийому МЕЛ слід розглядати як варіант лікування серед факторів, що визначають його ефективність [34]. Крім того, необхідно з'ясувати, чи використання МЕЛ у лікуванні ДЛП у разі МС є ефективним лише для осіб з гіпомелатонінемією або нечутливістю до МЕЛ [51]. Отримані результати будуть надзвичайно корисними для розширення знань про МЕЛ як потенційний допоміжний лікарський засіб у лікуванні МС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cherkas A, Eckl P, Gueraud F et al. Helicobacter pylori in sedentary men is linked to higher heart rate, sympathetic activity, and insulin resistance but not inflammation or oxidative stress. *Croat Med J*. 2016; 57(2): 141–149. doi: 10.3325/cmj.2016.57.141.
2. Ziegler D, Porta M, Papanas N et al. The role of biofactors in diabetic microvascular complications. *Curr Diabetes Rev*. 2022; 18(4): e250821195830. doi: 10.2174/1871527320666210825112240.
3. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. Pathophysiological and clinical aspects of the circadian rhythm of arterial stiffness in diabetes mellitus: A minireview. *Endocr Regul*. 2022; 56(4): 284–294. doi: 10.2478/enr-2022-0031.
4. Donohoe F, Wilkinson M, Baxter E, Brennan DJ. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) and obesity-related cancer. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(4): 1241. doi: 10.3390/ijms21041241.
5. Moschonis G, Trakman GL. Overweight and obesity: the interplay of eating habits and physical activity. *Nutrients*. 2023; 15(13): 2896. doi: 10.3390/nu15132896.
6. Abood SJ, Abdulsahib WK, Hussain SA, Ismail SH. Melatonin potentiates the therapeutic effects of metformin in women with metabolic syndrome. *Sci Pharm*. 2020; 88(2): 28. doi: 10.3390/scipharm88020028.
7. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2018; 16(1): 113–118. doi: 10.1176/appi.focus.16101.
8. Ahmad SB, Ali A, Bilal M et al. Melatonin and health: Insights of melatonin action, biological functions, and associated disorders. *Cell Mol Neurobiol*. 2023; 43(6): 2437–2458. doi: 10.1007/s10571-023-01324-w.
9. Wang L, McFadden JW, Yang G et al. Effect of melatonin on visceral fat deposition, lipid metabolism and hepatic lipometabolic gene expression in male rats. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2021; 105: 787–796. doi: 10.1111/jpn.13497.
10. Duan Y, Gong K, Xu S, Zhang F, Meng X, Han J. Regulation of cholesterol homeostasis in health and diseases: from mechanisms to targeted therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7: 265. doi: 10.1038/s41392-022-01125-5.
11. Mi Y, Tan D, He Y, Zhou X, Zhou Q, Ji S. Melatonin modulates lipid metabolism in HepG2 cells cultured in high concentrations of oleic acid: AMPK pathway activation may play an important role. *Cell Biochem Biophys*. 2018; 76(4): 463–470. doi: 10.1007/s12013-018-0859-0.
12. Karolczak K, Watala C. The mystery behind the pineal gland: melatonin affects the metabolism of cholesterol. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 4531865. doi: 10.1155/2019/4531865.
13. Hong F, Pan S, Xu P et al. Melatonin orchestrates lipid homeostasis through the hepatointestinal circadian clock and microbiota during constant light exposure. *Cells*. 2020; 9(2): 489. doi: 10.3390/cells9020489.
14. Li Y, Ma J, Yao K et al. Circadian rhythms and obesity: Timekeeping governs lipid metabolism. *J Pineal Res*. 2020; 69(3): e12682. doi: 10.1111/jpi.12682.
15. Martín V, Sanchez-Sanchez AM, Herrera F et al. Melatonin-induced methylation of the ABCG2/BCRP promoter as a novel mechanism to overcome multidrug resistance in brain tumour stem cells. *Br J Cancer*. 2013; 108(10): 2005–2012. doi: 10.1038/bjc.2013.188.
16. Kaddah S, Khreich N, Kaddah F, Charcosset C, Greige-Gerges H. Cholesterol modulates the liposome membrane fluidity and permeability for a hydrophilic molecule. *Food Chem Toxicol*. 2018; 113: 40–48. doi: 10.1016/j.fct.2018.01.017.
17. Čejková S, Králová-Lesná I, Poledne R. Monocyte adhesion to the endothelium is an initial stage of atherosclerosis development. *Cor Vasa*. 2016; 58(4): e419–e425. doi: 10.1016/j.crvasa.2015.08.002.
18. Cherkas A, Abrahamovych O, Golota S et al. The correlations of glycated hemoglobin and carbohydrate metabolism parameters with heart rate variability in apparently healthy sedentary young male subjects. *Redox Biol*. 2015; 5: 301–307. doi: 10.1016/j.redox.2015.05.007.

19. Serhiyenko V, Serhiyenko A, Segin V, Serhiyenko L. Association of arterial stiffness, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, insulin resistance, and left ventricular diastolic dysfunction with diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Vessel Plus*. 2022; 6: 11. doi: 10.20517/2574-1209.2021.83.
20. Choi Y, Attwood SJ, Hoopes MI, Drolle E, Karttunen M, Leonenko Z. Melatonin directly interacts with cholesterol and alleviates cholesterol effects in dipalmitoylphosphatidylcholine monolayers. *Soft Matter*. 2014; 10(1): 206–213. doi: 10.1039/C3SM52064A.
21. Hevia D, González-Menéndez P, Quiros-González I et al. Melatonin uptake through glucose transporters: a new target for melatonin inhibition of cancer. *J Pineal Res*. 2015; 58(2): 234–250. doi: 10.1111/jpi.12210.
22. Ou TH, Tung YT, Yang TH, Chien YW. Melatonin improves fatty liver syndrome by inhibiting the lipogenesis pathway in hamsters with high-fat diet-induced hyperlipidemia. *Nutrients*. 2019; 11(4): 748. doi: 10.3390/nu11040748.
23. Liu W, Zhang Y, Chen Q et al. Melatonin alleviates glucose and lipid metabolism disorders in guinea pigs caused by different artificial light rhythms. *J Diabetes Res*. 2020; 2020: 4927403. doi: 10.1155/2020/4927403.
24. Ku H, Kim Y, Kim AL, Lee G, Choi Y, Kim B. Protective effects of melatonin in high-fat diet-induced hepatic steatosis via decreased intestinal lipid absorption and hepatic cholesterol synthesis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2023; 38(5): 557–567. doi: 10.3803/EnM.2023.1672.
25. Yang W, Tang K, Wang Y, Zhang Y, Zan L. Melatonin promotes triacylglycerol accumulation via MT2 receptor during differentiation in bovine intramuscular preadipocytes. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 15080. doi: 10.1038/s41598-017-12780-y.
26. de Souza CAP, Gallo CC, de Camargo LS et al. Melatonin multiple effects on brown adipose tissue molecular machinery. *J Pineal Res*. 2019; 66(2): e12549. doi: 10.1111/jpi.12549.
27. Liu Z, Gan L, Luo D, Sun C. Melatonin promotes circadian rhythm-induced proliferation through Clock/histone deacetylase 3/c-Myc interaction in mouse adipose tissue. *J Pineal Res*. 2017; 62(4): e12383. doi: 10.1111/jpi.12383.
28. Delpino FM, Figueiredo LM. Melatonin supplementation and anthropometric indicators of obesity: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2021; 91–92: 111399. doi: 10.1016/j.nut.2021.111399.
29. Li Z, Zheng M, Mo J et al. Single-cell RNA sequencing of preadipocytes reveals the cell fate heterogeneity induced by melatonin. *J Pineal Res*. 2021; 70(3): e12725. doi: 10.1111/jpi.12725.
30. Biggio G, Biggio F, Talani G et al. Melatonin: from neurobiology to treatment. *Brain Sci*. 2021; 11(9): 1121. doi: 10.3390/brainsci11091121.
31. Santos-Ledo A, Luxán-Delgado B, Caballero B et al. Melatonin ameliorates autophagy impairment in a metabolic syndrome model. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(5): 796. doi: 10.3390/antiox10050796.
32. Cardinali DP, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin's benefits and risks as a therapy for sleep disturbances in the elderly: current insights. *Nat Sci Sleep*. 2022; 14: 1843–1855. doi: 10.2147/NSS.S380465.
33. Tung YT, Chiang PC, Chen YL, Chien YW. Effects of melatonin on lipid metabolism and circulating irisin in Sprague-Dawley rats with diet-induced obesity. *Molecules*. 2020; 25(15): 3329. doi: 10.3390/molecules25153329.
34. Guan Q, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. Mechanisms of melatonin in obesity: A review. *Int J Mol Sci*. 2021; 23(1): 218. doi: 10.3390/ijms23010218.
35. Adikwu E, Bokolo B. Melatonin and N-acetylcysteine as remedies for tramadol-induced hepatotoxicity in albino rats. *Adv Pharm Bull*. 2017; 7(3): 367–374. doi: 10.15171/apb.2017.044.
36. Allagui MS, Hachani R, Saidi S et al. Pleiotropic protective roles of melatonin against aluminium-induced toxicity in rats. *Gen Physiol Biophys*. 2015; 34(4): 415–424. doi: 10.4149/gpb_2015028.
37. Wang HR, Woo YS, Bahk WM. The role of melatonin and melatonin agonists in counteracting antipsychotic-induced metabolic side effects: a systematic review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016; 31(6): 301–306. doi: 10.1097/YIC.0000000000000135.
38. Ghaderi A, Banafshe HR, Mirhosseini N et al. The effects of melatonin supplementation on mental health, metabolic and genetic profiles in patients under methadone maintenance treatment. *Addict Biol*. 2019; 24(4): 754–764. doi: 10.1111/adb.12650.
39. Uluişik D, Keskin E, Hatipoğlu D. A study on effect of melatonin in dyslipidemia caused by experimentally diabetes. *TJSE*. 2019; 21(1): 117–121. doi: 10.15314/tsed.541834.
40. Al-Sarraf IAK, Kasabri V, Akour A, Naffa R. Melatonin and cryptochrome 2 in metabolic syndrome patients with or without diabetes: a cross-sectional study. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018; 35(2). Available from: /j/hmbci.2018.35.issue-2/hmbci-2018-0016/hmbci-2018-0016.xml. doi: 10.1515/hmbci-2018-0016.
41. Goyal A, Terry PD, Superak HM et al. Melatonin supplementation to treat the metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr*. 2014; 6: 124. doi: 10.1186/1758-5996-6-124.
42. Chojnacki C, Błońska A, Chojnacki J. The effects of melatonin on elevated liver enzymes during statin treatment. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 3204504. doi: 10.1155/2017/3204504.
43. Mohammadi-Sartang M, Ghorbani M, Mazloom Z. Effects of melatonin supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2018; 37(6 Pt A): 1943–1954. doi: 10.1016/j.clnu.2017.11.003.
44. Peneva VM, Terzieva DD, Mitkov MD. Role of melatonin in the onset of metabolic syndrome in women. *Biomedicines*. 2023; 11(6): 1580. doi: 10.3390/biomedicines11061580.
45. Abood SJ, Abdulsahib WK, Hussain SA, Ismail SH. Melatonin potentiates the therapeutic effects of metformin in women with metabolic syndrome. *Sci Pharm*. 2020; 88(2): 28. doi: 10.3390/scipharm88020028.
46. Sun H, Wang X, Chen J et al. Melatonin treatment improves insulin resistance and pigmentation in obese patients with acanthosis nigricans. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018: 2304746. doi: 10.1155/2018/2304746.
47. Boutin JA, Kennaway DJ, Jockers R. Melatonin: facts, extrapolations and clinical trials. *Biomolecules*. 2023; 13(6): 943. doi: 10.3390/biom13060943.

48. Loloei S, Sepidarkish M, Heydarian A et al. The effect of melatonin supplementation on lipid profile and anthropometric indices: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(3): 1901–1910. doi: 10.1016/j.dsx.2019.04.043.
49. Celinski K, Konturek PC, Slomka M et al. Effects of treatment with melatonin and tryptophan on liver enzymes, parameters of fat metabolism and plasma levels of cytokines in patients with non-alcoholic fatty liver disease--14 months follow up. *J Physiol Pharmacol*. 2014; 65(1): 75–82. PMID: 24622832.
50. Ozkalayci F, Kocabas U, Altun BU, Pandi-Perumal S, Altun A. Relationship between melatonin and cardiovascular disease. *Cureus*. 2021; 13(1): e12935. doi: 10.7759/cureus.12935.
51. Genario R, Cipolla-Neto J, Bueno AA, Santos HO. Melatonin supplementation in the management of obesity and obesity-associated disorders: a review of physiological mechanisms and clinical applications. *Pharmacol Res*. 2021; 163: 105254. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105254.

Надійшла до редакції 19.01.2024 р.
Прийнята до друку 30.05.2024 р.
Електронна адреса для листування serhiyenkoa@gmail.com