

МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ, ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ І МЕЛАТОНІН*

Сегін В. Б.¹, Камінська М. Я.², Сергієнко В. О.¹, Сергієнко Л. М.¹, Сергієнко О. О.¹

¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
м. Львів, Україна;

² КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», м. Львів, Україна
serhiyenkoa@gmail.com

Метаболічний синдром (МС) часто визначають як поєднання декількох пов'язаних факторів ризику метаболічного, екологічного та/або генетичного походження. До них відносяться абдомінальне ожиріння, інсулінова резистентність (ІР), дисглікемія, атерогенні порушення ліпідного обміну (гіпертригліцеридемія, високий вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності і/або низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності та артеріальна гіпертензія (щонайменше три з них)) [1, 2].

Ожиріння при МС пов'язане із хронічним запаленням низької інтенсивності (ХЗНІ) білої жирової тканини, яке може призвести до дисліпопротеїнемії, ІР, порушення толерантності до глюкози, цукрового діабету (ЦД) 2 типу, стеатотичної хвороби печінки, пов'язаної з метаболічною дисфункцією (СХПМД) та серцево-судинних захворювань [3]. Адипоцити вважаються ендокринни-

ми органами, оскільки продукують ряд медіаторів ІР та прозапальних цитокінів, що тісно корелює з підвищеною частотою МС, СХПМД і ЦД 2 типу [4]. ХЗНІ, яке супроводжується збільшенням рівнів С-реактивного протеїну (C-reactive protein, CRP), інтерлейкіну (interleukin, IL)-6, фактору некроза пухлини- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), моноцитарного хемотаксичного білка-1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1/CCL2) та остеопонтину (osteopontin, OPN) в крові, може бути основним чинником розвитку захворювань, пов'язаних з ожирінням [4, 5]. Прозапальний цитокін IL-6 активує мономер глікопротеїну (glycoprotein 130, GP130), що призводить до запуску сигнального шляху янус кіназа/сигнальний білок і активатор транскрипції (janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT), який є потужною рушійною силою запалення. IL-6 ра-

* Роботу виконано в рамках теми «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» (№ держреєстрації 0120U002142).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 31.01.2024.

зом з IL-1 та TNF- α належить важливе значення у процесах приєднання та розвитку запальних станів [6]. Змінена продукція прозапальних цитокінів модулює розмір і кількість адипоцитів через паракринні механізми, які відіграють важливу роль у регуляції жирової маси [7]. Таким чином, адипоцити є як джерелом, так і мішенню для TNF- α , IL-1 β та IL-6 [3]. Крім того, зниження рівня адипонектину (adiponectin, ADIPOQ), що має інсуліносенсibiliзуючу дію при ожирінні, сприяє розвитку IP [8]. Лептин, ключовий регулятор голоду і насичення, гальмує споживання їжі шляхом активації рецепторів лептину (leptin receptor, OB-Rb) в гіпоталамусі і, отже, виявляє протижирові ефекти. Однак у більшості пацієнтів з ожирінням спостерігається лептинорезистентність і, отже, нездатність реагувати на сигнали цього адипокіну. З іншого боку, лептин підвищує утворення активних форм кисню (reactive oxygen species, ROS) в ендотеліоцитах і активує синтез ядерного транскрипційного фактора NF- κ B (nuclear factor κ B-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B). Це пов'язано з посиленням експресії MCP-1, якому належить життєво важлива роль у процесах запалення [9]. NF- κ B, для синтезу простагландинів, індукує експресію генів ферментів, медіаторів запалення, в тому числі циклооксигенази-2 (cyclooxygenase 2, COX-2), а також індукбельної синтази оксиду азоту (inducible nitric oxide synthase, iNOS) [10]. Оксидантний стрес (oxidative stress, OS), дисбаланс як анти-, так і проапоптичних модуляторів родини білків Bcl-2 (apoptosis regulator, Bcl-2) призводять до розвитку апоптозу клітин [11].

Прозапальний стан асоціюється з IP, що підвищує ризик розвитку ускладнень у пацієнтів з MC [12]. Повідомляється, що у пацієнтів з ЦД 2 типу спостерігається підвищення рівня IL-1 β , IL-6, TNF- α та їх зв'язок з порушеннями функціонального стану β -клітин [13]. Відомо, що основна роль в розвитку IP належить власне IL-1 β та TNF- α . TNF- α порушує інсулінову сигналізацію та знижує експресію субстрату інсулінового рецептора 1 (insulin receptor substrate 1, IRS1) [14]. IL-1 β , ключовий медіатор запаль-

ної відповіді, також негативно впливає на контроль рівня глюкози в крові та провокує розвиток дисфункції β -клітин [15]. Продемонстровано, що нокаут рецептора IL-1 покращує глікемічний контроль за рахунок посилення секреторної функції β -клітин [16].

Добре відомо, що маркери запалення підвищені у хворих на MC з IP [17], а порушенню балансу між підтипами T-лімфоцитів може належати важлива роль у погіршенні гомеостазу глюкози при MC [18]. Більше того, експериментальні дослідження показали, що синтез інтерферону- γ (interferon- γ , IFNG) підвищений у діабетичних мишей з ожирінням, що індукує ХЗНІ в адипоцитах [19]. Крім того, c-Jun N-термінальна кіназа (c-Jun N-terminal Kinase, JNK), які є ключовими регуляторами запалення, більш активні при ожирінні. Продемонстровано підвищену експресію TNF- α , який є потужним регулятором JNK, у мишей з ожирінням, що вказує на зв'язок між ожирінням та IP. Шлях JNK активується в декількох тканинах при MC, а інгібування JNK сприяє зменшенню IP [20]. Крім того, показано, що у мишей з нокаутом JNK спостерігається зниження експресії TNF- α або IL-6, що може запобігати розвитку IP при MC [16].

В даний час інтенсивно вивчається взаємозв'язок між циркадними порушеннями, метаболізмом глюкози та іншими компонентами MC, оскільки циркадна система є одним з основних регуляторів метаболізму [21, 22]. Відомо, що секреція мелатоніну (N-ацетил-5-метокситриптаміну, МЕЛ) пов'язана з чітким циркадним ритмом. МЕЛ опосередковує свою дію через два різних G-білок (guanine nucleotide-binding protein, G-protein)-спряжених рецептори (G protein-coupled receptors, GPCR), а саме, рецептор МЕЛ 1 (MT1, або Mel1A, або MTNR1A) та рецептор МЕЛ 2 (MT2, або Mel1B, або MTNR1B) [23]. Тривале зниження продукції МЕЛ часто асоціюється не тільки з порушеннями ритму сну/неспанья, але й зі значним збільшенням ваги. «Втрата» МЕЛ у щурів з пінеалектомією супроводжується збільшенням депонування тригліцеридів у печінці, а також гіперінсулінемією, в той час як тривале введення МЕЛ

відновлювало чутливість до інсуліну і покращувало стан ліпідного обміну [24].

Є нечисленні дані щодо взаємозв'язку між МС, ХЗНІ, ЦД 2 типу і МЕЛ [25, 26]. У дослідженнях на щурах лінії Zucker diabetic fatty (ZDF), експериментальній моделі МС та ЦД 2 типу, виявлено, що пероральне введення МЕЛ знижувало рівні ІЛ-6, TNF- α та CRP, активність OS або ХЗНІ [27]. Відомо, що NF- κ B — це фактор транскрипції, який опосередковує продукцію прозапальних цитокінів TNF- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6, а також відіграє важливу роль у вродженому імунитеті. Продемонстровано, що МЕЛ значно знижує рівень NF- κ B у діабетичних щурів, зокрема інгібує фактор транскрипції TNF- α та ІЛ-1 β шляхом блокування зв'язування NF- κ B з ДНК [16, 28].

Повідомляється, що МЕЛ послаблює активність ХЗНІ в мозку та периферичних тканинах у пацієнтів з ожирінням [29]. Перш за все, МЕЛ зменшує виразність ХЗНІ головним чином, завдяки його ролі у збільшенні продукції протизапальних і зниженні секреції прозапальних цитокінів, таких як лептин, ІЛ-6, MCP-1/CCL2 і TNF- α [30]. Зниження продукції прозапальних цитокінів за участю МЕЛ може призвести до численних антиоксидантних ефектів [31]. Зокрема, спостерігається пригнічення утворення ROS, зниження регуляції NO-синтази (nitric oxide synthase, NOS) і COX-2 в нейронах [32], посилення регуляції транскрипційного фактора Nrf2 (nuclear factor erythroid related factor 2, Nrf2), інгібування кріопірину (NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3) та активація NF- κ B в інфламасомах [33, 34]. МЕЛ послаблює сигнали NF- κ B і NLRP3 в «запальній» мембрані і, таким чином, призводить до пригнічення розщеплення газдерміну D (gasdermin D, GSDMD) і піроптозу клітин в адипоцитах мишей з ожирінням [35]. Протизапальна дія МЕЛ в основному опосередкована інгібуванням утворення NLRP3 інфламасоми [36]. По-друге, протизапальна дія МЕЛ може бути пов'язана з посиленням регуляції сиртуїну 1 (sirtuin 1, SIRT1), який має спільні ефекти з МЕЛ [34]. Підвищена експресія гену SIRT1, що регулюється МЕЛ, пригнічує активацію NF- κ B

та експресію гену матричної РНК NLRP3 інфламасоми [37]. Продемонстровано, що МЕЛ запобігає ліпотоксичності шляхом модуляції SIRT1, сигнальних шляхів мітохондрій, і, таким чином зменшує OS та ХЗНІ [38]. По-третє, протизапальна дія МЕЛ пов'язана з його активністю як інтенсифікатора функцій мітохондрій [39]. МЕЛ покращує мітохондріальне дихання і активність комплексів I і III дихального ланцюга, пригнічує відкриття мітохондріальних пор перехідної проникності і вивільнення цитохрому C (cytochrome C, CytC) [40]. Ці ефекти можуть виявлятися безпосередньо або завдяки транскрипційному фактору Brain Muscle Arnt-Like protein-1 (BMAL1), а також частково через пригнічення активності піруватдегідрогеназного комплексу [41]. Збільшення вмісту ацетилкоферменту А (acetyl coenzyme A, acetyl-CoA), який є необхідним для активації мелатонінергічного шляху в мітохондріях, дозволяє МЕЛ оптимізувати їх функціональний стан [42]. МЕЛ здатний позитивно впливати на мітохондріальний мітофузин 2 (mitofusin 2, Mfn2), який модулює активність нейронів, агуті-пов'язаний нейропептид (agouti-related neuropeptide, AgRP), а також ендогенну модуляцію апоптотичного каскаду [43]. МЕЛ може належати ключова роль як фактора метазапалення при ожирінні. Зокрема, МЕЛ впливає на стан регуляції імунної системи, морфологічні особливості та активність тимуса, а також регулює OS та ХЗНІ при інфекційних захворюваннях. Крім того, тісний зв'язок між МЕЛ та регуляцією імунної відповіді координується Toll-подібними рецепторами (Toll-like receptors, TLRs), сигналізація яких сильно пригнічується МЕЛ [44, 45]. МЕЛ безпосередньо впливає на клітини і тканини, які є частиною запальної відповіді, що дозволяє йому регулювати ХЗНІ. Зокрема, МЕЛ пригнічує експресію та активність фосфоліпази А2 (phospholipase A2, PLA2), 5-ліпооксигенази (5-lipoxygenase, 5-LO) та COX-2 [46].

Циркадіанне вивільнення МЕЛ з епіфіза сприяє координації ритму функцій організму, ієрархічно синхронізованій супрахіазматичним ядром [47]. МЕЛ відіграє

важливу роль у регуляції циркадного ритму, що робить його помічним у лікуванні захворювань, пов'язаних з порушенням циркадного ритму [48]. МЕЛ, нециркадним чином, додатково виробляється еукаріотичними клітинами і має широкий спектр аутокринних і паракринних ефектів [49]. Ймовірно, що найважливішою функцією МЕЛ є антиоксидантний захист клітин від OS [39]. У той же час, МЕЛ відомий своїми протизапальними властивостями. Однак, залежно від типу клітин, рівня і тривалості запалення, МЕЛ здатний виявляти прозапальну дію, що підвищує стійкість до патогенних чинників, але може бути шкідливим при аутоімунних захворюваннях [34, 33]. Випадки прямих ефектів, не опосередкованих осциляторами, можуть бути присутніми в індукції антиоксидантних ферментів у печінці та підшлунковій залозі за умов ХЗНІ, де МЕЛ сприяє експресії та ядерній транслокації ядерного фактора еритроїдного походження 2 типу 2 (nuclear factor, erythroid 2 like 2, NFE2L2), який опосередковує синтез захисних ферментів. Відповідно, МЕЛ знижує рівень TNF- α , IL-1 β та iNOS, пригнічує експресію NF- κ B шляхом залучення гістондеацетилази (histone deacetylase, HDAC) до її промотора [24]. Інші ефекти МЕЛ на рівень експресії генів, як видається, опосередковані циркадною системою. Зокрема, слід розглянути роль SIRT1, який не тільки вважається супресором старіння, а діє як компонент циркадних осциляторів, який взаємодіє з димером BMAL1/Cycles Output Kaput (CLOCK) і необхідний для високої амплітуди ритму [3, 50].

Протизапальні ефекти МЕЛ, очевидно, відбуваються на різних рівнях. Один з них стосується корекції метаболічної дисрегуляції, в тому числі IP-стану, що є характерною ознакою MS і сприяє ХЗНІ [51]. МЕЛ модулює кілька регуляторних шляхів, однак, вирішальним є пригнічення фосфорилювання серину в молекулі IRS-1, що може супроводжуватись підвищенням регуляції його експресії [3]. Периферичні прозапальні цитокіни, такі як TNF- α , пригнічують вироблення МЕЛ в епіфізі, сприяють зниженню циркадного синтезу МЕЛ при ба-

гатьох захворюваннях [49]. Ця регуляція може бути опосередкована TNF- α безпосередньо в пінеалоцитах або через активацію TLR4 в мікроглії, що зумовлює локальну продукцію та вивільнення TNF- α [52].

Ефекти МЕЛ відрізняються залежно від стадії запалення. МЕЛ відіграє прозапальну роль на ранніх стадіях запалення і протизапальну — на пізніх. МЕЛ на ранній фазі протягом 2–3 годин активує прозапальні медіатори, зокрема PLA2 та арахідонат-5-ліпоксигеназу (arachidonate 5-lipoxygenase, ALOX5). У пізній фазі запалення, яка відноситься до ХЗНІ, МЕЛ чинить протизапальну дію, знижує рівень медіаторів запалення і прозапальних цитокінів, а також зменшує прояви OS [48]. Продемонстровано, що призначення щурам лінії Sprague Dawley з стрептозотоцин/нікотинамід-індукованим діабетом 500 мкг МЕЛ/кг/добу впродовж шести тижнів супроводжувалось суттєвим зниженням підвищених рівнів печінкових трансаміназ, ТГ, ХС ЛПНЩ та загального ХС в крові. Крім того, у печінці та жировій тканині спостерігалась нижча експресія маркерів запалення IL-1 β , IL-6, TNF- α , а також NF- κ B. Використання лузіндолу (luzindol, N-acetyl-2-benzyltryptamine), селективного блокатора MT2-рецепторів, частково нівелювало ці ефекти. Отже, MT2-рецептори, принаймні частково, залучені до протизапальних ефектів МЕЛ [16].

Наступний рівень стосується уникнення процесів, які сприяють або призводять до ХЗНІ. Це перевантаження Ca²⁺, надмірне вивільнення NO, що призводить в кінцевому результаті до мітохондріальної дисфункції, розвитку OS [33]. На різних моделях тварин показано, що МЕЛ значною мірою протидіє цим процесам за допомогою численних антизбуджувальних ефектів, захисту мітохондрій, зменшення пероксинітрит-опосередкованого пошкодження та послаблення активації мікроглії [33, 27, 3].

Імунологічні ефекти МЕЛ є третьою сферою, що має відношення до ХЗНІ. МЕЛ, під час імунологічного виклику, може впливати на імунні клітини як аутокринно, так і паракринно. Активація імунної системи знижує продукцію МЕЛ пінеало-

цитами, а у той час, виробництво МЕЛ підвищується паракринним чином. Відомо, що активовані макрофаги/мікроглія синтезують МЕЛ у NF-κB-залежний спосіб [52]. У культивованих макрофагах сигнальні шляхи NF-κB індукують транскрипцію гена арилалкіламін-N-ацетилтрансферази (arylalkylamine N-acetyltransferase, AA-NAT), необхідного для N-ацетилювання (N-acetylation) серотоніну в МЕЛ [49]. У свою чергу, МЕЛ аутокринно посилює фагоцитоз, а лизиндол знижує фагоцитарну активність макрофагів. Цей двонаправлений зв'язок між МЕЛ та імунною системою отримав назву «імуно-пінеальна вісь» [52].

У систематичному мета-аналізі клінічних рандомізованих та нерандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, проведеному Cho J. та співавт., вивчалась ефективність впливу екзогенного МЕЛ на рівень маркерів ХЗНІ. Продемонстровано, що МЕЛ виявляє значні протизапальні ефекти щодо IL-1, IL-6, IL-8 та TNF-α. Видалення результатів досліджень з великими розмірами ефектів усунуло упередженість публікацій, і сумарні розміри ефектів були значущими для IL-1, IL-6 та IL-8, однак не для TNF-α. Отже, як вважають автори, екзогенний МЕЛ знижує рівні маркерів запалення і може бути корисним для профілактики та допоміжного лікування ХЗНІ [48]. Об'єднані результати систематичного огляду і мета-аналізу шести рандомізованих контрольованих досліджень з використанням моделі випадкових ефектів показали, що вживання МЕЛ значно знижує концентрацію CRP і IL-6 у 316 пацієнтів з МС, але не впливає на вміст TNF-α. Таким чином, даний мета-аналіз показав багатообіцяючий ефект застосування МЕЛ на зниження рівнів CRP а IL-6 у пацієнтів з МС [53].

Однак, необхідно зауважити, що двонаправлена взаємодія між МЕЛ та імунною системою в клінічному контексті майже не вивчена. Продемонстровано, що у молодих людей з тривожними розладами спостерігаються зміни концентрації МЕЛ в слині. Зокрема, після застосування поправки Бонферроні встановлено, що рівень МЕЛ об 11:00 позитивно корелював з CD5

лімфоцитарним рецептором (T1), а після обіду з MCP-1/CCL2, макрофагальним запальним білком 1-альфа (macrophage inflammatory protein-1 alfa, MIP-1α/CCL3) і ендотеліальним фактором росту судин А (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A). В узагальненій лінійній моделі виявлені позитивні асоціації з вмістом МЕЛ після 14:00 і VEGF-A та CCL3/MIP-1α. Результати спостереження, ймовірно, відображають двосторонній зв'язок між МЕЛ та імунною системою, що може мати значення для розуміння патофізіології захворювань та станів, пов'язаних із ХЗНІ [49].

Численні функції МЕЛ як імуномодулятора включають як прозапальну, так і протизапальну активність, що, відповідно, призводить до прооксидантного або антиоксидантного балансу [34]. Однак причини про- або протизапальної дії МЕЛ належить з'ясувати [53]. Крім того, з механістичної точки зору, внаслідок зміни фази та амплітуди циркадіанних осциляторів, не завжди можливо розрізнити пряму дію та опосередковані ефекти МЕЛ. Зміни, індуковані в центральному циркадному годиннику, супрахіазматичному ядрі, відносно добре вивчені, однак, це не стосується численних периферичних осциляторів [34, 54]. Оскільки циркадні осцилятори є клітинними механізмами, в яких основні осцилятори модулюються допоміжними компонентами, часто специфічними для конкретного типу клітини, можна очікувати тканинно-залежні відмінності. Ймовірно, що осцилятори присутні в будь-якій функціонально-активній еукаріотичній клітині. Периферичні осцилятори функціонують у клітинах, що мають особливе значення для МС, зокрема, в клітинах підшлункової залози, гепатоцитах, адипоцитах, кардіоміоцитах та лейкоцитах [55]. Більше того, ефекти МЕЛ відомі у всіх цих типах клітин, а фактори, що беруть участь у метаболічній сенсibiliзації, модулюються саме МЕЛ. Зокрема, це коактиватор-1α рецептора-γ, активований проліфератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor-g coactivator 1α, PGC-1α), фосфоінозитид-3-кіназа (phosphoinositide 3-kinase, PI3K), протеїнкіназа В (protein kinase B, Akt),

а також допоміжні осциляторні чинники ((АМФ-кіназа, AMP activated protein kinase, AMPK), нікотинамід фосфорибозилтрансфе-

паза (nicotinamide phosphoribosyltransferase; NAMPT) та SIRT1) [33].

ВИСНОВКИ

Метаболічний синдром, ожиріння та пов'язані з ним розлади значно поширилися у всьому світі. Мелатонін є ефективним хронобіотиком, здатним змінювати фазу та амплітуду циркадних ритмів. Мелатонін також має значні цитопротекторні властивості, запобігає розвитку ускладнень метаболічного синдрому. Мелатонін є універсальною молекулою з позитивними ефектами, який може стати потужною терапевтичною сполукою в корекції різних патофізіологічних розладів, пов'язаних з ожирінням, метаболічним синдромом і хронічним запаленням низької інтенсивності. Отже, мелатонін є потенційним кандидатом для лікування ожиріння при метаболічному синдромі завдяки його біологічному впливу на метаболізм інсуліну та жирової тканини, ліполіз і мітохондріальні процеси, а також його антиоксидантним і протизапальним властивостям. Ме-

латонін може забезпечити інноваційну стратегію лікування метаболічного синдрому, поєднуючи свій вплив на циркадний ритм з цитопротекторними властивостями.

Результати експериментальних і клінічних випробувань свідчать, що мелатонін корегує патофізіологічні наслідки хронічного запалення низької інтенсивності при метаболічному синдромі. Однак, необхідні подальші довгострокові рандомізовані контрольовані дослідження з більшою гетерогенністю хворих на метаболічний синдром, визначенням біомаркерів мелатоніну, особливостей параметрів харчування, фізичних вправ і вживання мелатоніну. Отримані результати будуть надзвичайно корисними для розширення знань про мелатонін як потенційний допоміжний лікарський засіб в лікуванні хронічного запалення низької інтенсивності у пацієнтів з метаболічним синдромом.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Cherkas A, Abrahamovych O, Golota S, et al. *Redox Biol* 2015;5: 301-307. <http://doi.org/10.1016/j.redox.2015.05.007>.
2. Ziegler D, Porta M, Papanas N, et al. *Curr Diabetes Rev* 2022;18(4): e250821195830. <http://doi.org/10.2174/1871527320666210825112240>.
3. Cardinali DP, Brown GM, Pandi-Perumal SR. *Nat Sci Sleep* 2022;14: 1843-1855. <http://doi.org/10.2147/NSS.S380465>.
4. Feijóo-Bandín S, Aragón-Herrera A, Moraña-Fernández S, et al. *Int J Mol Sci* 2020;21(20): 7711. <http://doi.org/10.3390/ijms21207711>.
5. Cherkas A, Eckl P, Gueraud F, et al. *Croat Med J* 2016; 57(2): 141-149. <http://doi.org/10.3325/cmj.2016.57.141>.
6. Garbers C, Aparicio-Siegmund S, Rose-John S. *Curr Opin Immunol* 2015;34: 75-82. <http://doi.org/10.1016/j.coi.2015.02.008>.
7. Arpacı D, Gurkan TA, Yilmaz S, et al. *J Ovarian Res* 2015;8: 71. <http://doi.org/10.1186/s13048-015-0197-4>.
8. Yanai H, Yoshida, H. *Int J Mol Sci* 2019;20(5): 1190. <http://doi.org/10.3390/ijms20051190>.
9. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. *Acta Pharmacol Sin* 2018;39: 1176-1188. <http://doi.org/10.1038/aps.2018.40>.
10. Zhang T, Yang P, Li T, et al. *Med Sci Monit* 2019;25: 9913-9922. <http://doi.org/10.12659/MSM.918390>.
11. Hussar P. *Encyclopedia* 2022;2(4): 1624-1636. <http://doi.org/10.3390/encyclopedia2040111>.
12. Jha BK, Sherpa ML, Imran M, et al. *Diabetology* 2023; 4(2): 134-159. <http://doi.org/10.3390/diabetology4020015>.
13. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, et al. *Immunity* 2022; 55(1): 31-55. <http://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>.
14. Chen W, Balland E, Cowley M. *Neuroendocrinology* 2017;104(4): 364-381. <http://doi.org/10.1159/000455865>.
15. Morris DL. *Mol Endocrinol* 2015;29(7): 946-62. <http://doi.org/10.1210/me.2014-1393>.
16. Yapislar H, Haciosmanoglu E, Sarioglu T, et al. *Life (Basel)* 2022;12(4): 574. <http://doi.org/10.3390/life12040574>.
17. Šebeková K, Staruchová M, Mišlanová C, et al. *Antioxidants* 2023;12(6): 1221. <http://doi.org/10.3390/antiox12061221>.
18. Zhao X, An X, Yang C, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:149239. <http://doi.org/10.3389/fendo.2023.1149239>.
19. Bradley D, Smith AJ, Blaszczyk A, et al. *Nat Commun* 2022; 13(1): 5606. <http://doi.org/10.1038/s41467-022-33067-5>.

20. Pal M, Febbraio MA, Lancaster GI. *J Physiol* 2016; 594(2): 267-279. <http://doi.org/10.1113/JP271457>.
21. Zimmet P, Alberti KGMM, Stern N, et al. *J Intern Med* 2019;286(2): 181-191. <http://doi.org/10.1111/joim.12924>.
22. Serhiyenko V, Serhiyenko A, Segin V, et al. *Vessel Plus*. 2022;6(4): 11. <http://doi.org/10.20517/2574-1209.2021.83>.
23. Nikolaev G, Robeva R, Konakchieva R. *Int J Mol Sci* 2021;23(1): 471. <http://doi.org/10.3390/ijms23010471>.
24. Cardinali DP, Hardeland R. *Neuroendocrinology* 2017; 104(4): 382-397. <http://doi.org/10.1159/000446543>.
25. Guan Q, Wang Z, Cao J, et al. *Int J Mol Sci* 2021;23(1): 218. <http://doi.org/10.3390/ijms23010218>.
26. Shen S, Liao Q, Wong YK, et al. *Int J Biol Sci* 2022; 18(3): 983-994. <http://doi.org/10.7150/ijbs.66871>.
27. Agil A, Navarro-Alarcon M, Ali FAZ, et al. *Antioxidants (Basel)* 2021;10(9): 1482. <http://doi.org/10.3390/antiox10091482>.
28. Deng S-L, Zhang B-L, Reiter RJ, et al. *Antioxidants* 2020;9(12): 1277. <http://doi.org/10.3390/antiox9121277>.
29. Liu Z, Gan L, Xu Y, et al. *J Pineal Res* 2017;63: e12414. <http://doi.org/10.1111/jpi.12414>.
30. Yawoot N, Govitrapong P, Tocharus C, et al. *Biofactors* 2021;47(1): 41-58. <http://doi.org/10.1002/biof.1690>.
31. Karamitri A, Jockers R. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15(2): 105-125. <http://doi.org/10.1038/s41574-018-0130-1>.
32. Mendes KL, Lelis DF, Santos SHS. *Cytokine Growth Factor Rev* 2017;38: 8-105. <http://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2017.11.001>.
33. Hardeland R, Cardinali DP, Brown GM, et al. *Prog Neurobiol* 2015;127-128: 46-63. <http://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.02.001>.
34. Hardeland R. *J Pineal Res* 2018;65(4): e12525. <http://doi.org/10.1111/jpi.12525>.
35. Farias TDSM, Paixao RID, Cruz MM, et al. *Cells* 2019; 8(9): 1041. <http://doi.org/10.3390/cells8091041>.
36. Figueroa-Vega N, Marín-Aragón CI, López-Aguilar I, et al. *PLoS One* 2020;15(2): e0228637. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0228637>.
37. Zou P, Liu X, Li G, et al. *Mol Med Rep* 2018;17(2): 3212-3217. <http://doi.org/10.3892/mmr.2017.8241>.
38. Xu Z, You W, Liu J, et al. *Adv Nutr* 2020;11(2): 447-460. <http://doi.org/10.1093/advances/nmz070>.
39. Reiter RJ, Sharma R, Rosales-Corral SA, et al. *Approaching Complex Diseases* 2020;2: 301-341. http://doi.org/10.1007/978-3-030-32857-3_14.
40. Ireland KE, Maloyan A, Myatt L. *Reprod Sci* 2018;25(1): 120-130. <http://doi.org/10.1177/1933719117704908>.
41. Favero G, Franco C, Stacchiotti A, et al. *Front Physiol* 2020;11: 103. <http://doi.org/10.3389/fphys.2020.00103>.
42. Anderson G, Rodriguez M, Reiter RJ. *Int J Mol Sci* 2019;20(21): 5500. <http://doi.org/10.3390/ijms20215500>.
43. El-Missiry MA, El-Missiry ZMA, Othman AI. *Eur J Pharmacol* 2020;882: 173329. <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173329>.
44. Ahmad SB, Ali A, Bilal M, et al. *Cell Mol Neurobiol* 2023;43(6): 2437-2458. <http://doi.org/10.1007/s10571-023-01324-w>.
45. Song Z, Humar B, Gupta A, et al. *J Pineal Res* 2018; 65(1): e12486. <http://doi.org/10.1111/jpi.12486>.
46. Nath A, Ghosh S, Dey T, et al. *Melatonin Res* 2023;6(4): 452-473. <http://doi.org/10.32794/mr112500162>.
47. Wong SD, Wright KP, Spencer RL, et al. *J Physiol Anthropol* 2022;41: 22. <http://doi.org/10.1186/s40101-022-00294-0>.
48. Cho JH, Bhutani S, Kim CH, et al. *Brain Behav Immun* 2021;93: 45-253. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.01.034>.
49. Sundberg I, Rasmusson AJ, Ramklint M, et al. *Psychoneuroendocrinology* 2020;112: 104514. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104514>.
50. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Schin VB, et al. *Endocr Regul* 2022;56(4): 284-294. <http://doi.org/10.2478/enr-d2022-0031>.
51. Quan X, Wang J, Liang C, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;463: 1102-1107. <http://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.06.065>.
52. Markus RP, Fernandes PA, Kinker GS, et al. *Br J Pharmacol* 2018;175(16): 3239-3250. <http://doi.org/10.1111/bph.14083>.
53. Akbari M, Ostadmohammadi V, Tabrizi R, et al. *Inflammopharmacology* 2018;26(4): 899-907. <http://doi.org/10.1007/s10787-018-0508-7>.
54. Chen Y, Zhao, Q, Chen Q, et al. *Mol Med Rep* 2018;17(4): 5934-5939. <http://doi.org/10.3892/mmr.2018.8614>.
55. Biggio G, Biggio F, Talani G, et al. *Brain Sci* 2021;11(9): 1121. <http://doi.org/10.3390/brainsci11091121>.

**МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ,
ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ І МЕЛАТОНІН**Сегін В. Б.¹, Камінська М. Я.², Сергієнко В. О.¹, Сергієнко Л. М.¹, Сергієнко О. О.¹¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
м. Львів, Україна;² КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», м. Львів, Україна
serhiyenkoa@gmail.com

Метаболічний синдром (МС) — це сукупність чинників серцево-судинних захворювань, в тому числі ожиріння, інсулінової резистентності (ІР) та хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ). Отже, для успішного лікування МС необхідний потенційний лікарський засіб, який володіє антагоністичними ефектами на тригерні фактори МС. В даний час інтенсивно вивчається взаємозв'язок між циркадними порушеннями, метаболізмом глюкози та іншими компонентами МС, оскільки циркадна система є одним з основних регуляторів метаболізму. Дефіцит продукції мелатоніну (МЕЛ) або порушення експресії рецепторів нейрогормону пов'язані з ожирінням, МС, ІР, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2 типу. МЕЛ є потенційним кандидатом для лікування ожиріння при МС завдяки його біологічному впливу на метаболізм інсуліну та жирової тканини, ліполіз і мітохондріальні процеси. 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. Імовірно, що найважливішою функцією МЕЛ є антиоксидантний захист клітин. У той же час, МЕЛ відомий своїми протизапальними властивостями, які, очевидно, відбуваються на різних рівнях. Зокрема, це корекція метаболічної дисрегуляції, в тому числі ІР-стану; процесів, які сприяють ХЗНІ; аутокринний і паракринний вплив на імунні клітини. Отже, МЕЛ може забезпечити інноваційну стратегію лікування МС, поєднуючи свій вплив на циркадний ритм з цитопротекторними властивостями. Однак, є нечисленні дані щодо взаємозв'язку між МС, ХЗНІ і МЕЛ. Цей огляд має на меті обговорити значення і особливості взаємозв'язків між МС і ХЗНІ. Особлива увага приділена опису особливостей механізмів дії МЕЛ на показники ХЗНІ, а також аналізу доказів експериментальних і клінічних випробувань МЕЛ. Стратегія пошуку. Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних Medline.

Ключові слова: метаболічний синдром, хронічне запалення, мелатонін, огляд.

**METABOLIC SYNDROME,
CHRONIC LOW-GRADE INFLAMMATION, AND MELATONIN**V. B. Sehin¹, M. Y. Kaminska², V. A. Serhiyenko¹, L. M. Serhiyenko¹, A. A. Serhiyenko¹¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine;² Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine
serhiyenkoa@gmail.com

The metabolic syndrome (MetS) is a combination of cardiovascular disease factors, including obesity, insulin resistance (IR), and chronic low-grade inflammation (CLGI). Therefore, successful treatment of MetS requires a potential drug that has antagonistic effects on MetS-triggering factors. Currently, the relationship between circadian disorders, glucose metabolism, and other components of MetS is being intensively studied, as the circadian system is one of the main regulators of metabolism. Deficiency of melatonin (MEL) production or impaired expression of neurohormone receptors is associated with obesity, MetS, IR, hypertension, and type 2 diabetes mellitus. MEL is a potential candidate for the treatment of obesity in MetS due to its biological effects on insulin and adipose tissue metabolism, lipolysis, and mitochondrial processes. In particular, there is a significant correlation between MEL and insulin levels in patients with MetS, as well as between the MEL/insulin ratio and changes in blood lipid profile. It is likely that the most important function of MEL is the antioxidant protection of cells. At the same time, MEL is known for its anti-inflammatory properties, which obviously occur at different levels. In particular, it is the correction of metabolic dysregulation, including the IR state; processes that contribute to CLGI, and autocrine and paracrine effects on immune cells. Thus, MEL can provide an innovative strategy for the treatment of MetS by combining its effect on the circadian rhythm with cytoprotective properties. However, there is little data on the relationship between MetS, CLGI and MEL. This review aims to discuss the significance and specifics of the relationship between MetS and CLGI. Particular attention is paid to describing the specific mechanisms of action of MEL on CLGI as well as to analyzing the evidence from experimental and clinical trials of MEL. Search strategy. The search was conducted in Scopus, Science Direct (from Elsevier), and PubMed, including Medline databases.

Key words: metabolic syndrome, chronic inflammation, melatonin, review.