

ОГЛЯДИ

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, НЕЙРОКОГНІТИВНІ РОЗЛАДИ І ОМЕГА-3 ПОЛІЕНАСИЧЕНІ ЖИРНІ КИСЛОТИ (огляд літератури)*

Сергієнко О. О., Сегін В. В., Сулима В. В., Сергієнко В. О.

*Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького», м. Львів, Україна
serhiyenkoa@gmail.com*

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу, депресія та когнітивна дисфункція часто коморбідні, оскільки особи з ЦД 2 типу мають удвічі більший ризик розвитку депресивних розладів. Водночас наявність депресії збільшує ймовірність розвитку ЦД 2 типу в 1-5 разів [1, 2]. Крім того, у пацієнтів з ЦД 2 типу і нейрокогнітивними розладами (НКР) спостерігається підвищений ризик деменції, особливо судинного типу, причому їхній комбінований вплив виявляється навіть більш вираженим, ніж суто адитивним [3, 4].

Коморбідність ЦД 2 типу та депресивних розладів частіше спостерігається у хворих літнього віку [1, 5]. Нейропсихіатричні наслідки ЦД 2 типу, зокрема когнітивні порушення, асоційовані з цим захворюванням, становлять серйозний виклик для системи охорони здоров'я, що потребує невідкладної уваги [6]. НКР при ЦД 2 типу характеризується поступовим погіршенням пам'яті, зниженням виконавчих функцій

та прискоренням нейродегенеративних процесів, які значно ускладнюють якість життя [7]. Це одночасно негативно впливає на самоконтроль діабету, створюючи негативний зворотний зв'язок між метаболічною дисрегуляцією і погіршенням когнітивних функцій. Хоча точні механізми виникнення когнітивної дисфункції при ЦД 2 типу залишаються недостатньо вивченими, припускається, що вирішальну роль у цьому процесі відіграє інсулінорезистентність (ІР), оксидативний стрес (ОС), хронічне нейрозапалення, синаптична дисфункція та дисрегуляція осі «кишківник-мозок» [8, 9].

Сучасні терапевтичні методи лікування НКР при ЦД 2 типу демонструють обмежену ефективність, оскільки переважно орієнтуються на контроль рівня глюкози в крові і не враховують складну патофізіологію нейрональних уражень, які виникають унаслідок діабету. Це підкреслює важливість створення мультимодальних підходів, на-

* Роботу виконано за власної ініціативи авторів в межах пошукового дослідження.

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 05.11.2025.



цілених одночасно на метаболічні, запальні та нейродегенеративні аспекти патогенезу НКР.

Харчові добавки з певними біофакторами можуть бути корисними, як доповнення до традиційної терапії, для профілактики та лікування ЦД 2 типу і коморбідних НКР, оскільки останні часто пов'язані із системним дефіцитом низки біофакторів [10]. Дефіцит довголанцюгових ω -3-жирних кислот (ω -3 ПНЖК), флавоноїдів та інших фітохімічних речовин пов'язаний з небезпечною розвитку вікових захворювань і передчасної смертності. При низькому використанні значення цих біофакторів відповідно зростає, а високе споживання/адекватне забезпечення знижує ризик [11]. Накопичені дані свідчать про потенціал ω -3 ПНЖК, зокрема ейкозапентаєнової (ЕПК) та докозагексаєнової кислот (ДГК), як перспективних терапевтичних агентів для лікування НКР при ЦД 2 типу [12].

Метою цього огляду було обговорити роль ω -3 ПНЖК у профілактиці/лікуванні коморбідної патології ЦД 2 типу і нейрокогнітивних розладів, а також проаналізувати нові тенденції та напрямки майбутніх досліджень.

У ряді експериментальних досліджень показано, що довголанцюгові ω -3 ПНЖК пригнічують абсорбцію холестерину (ХС) в кишківнику та його синтез у печінці, сприяють збільшенню кліренсу ліпопротеїнів у крові, попереджують розвиток ІР при експериментальному діабеті, підвищують рівень транспортерів глюкози GLUT4, мітохондріальної РНК скелетних м'язів, виявляють позитивний ефект на опосередковане віком уповільнення кровотоку у мозку та покращують утилізацію глюкози в гіпертензивних щурів при стресі; не впливають на розвиток гіпертензії та ожиріння, знижують рівень артеріального тиску (АТ), дозо-залежно попереджують розвиток діабету, ІР, покращують чутливість тромбоцитів до аденозиндифосфату і колагену, сприяють позитивним змінам параметрів коагуляції крові; посилюють міграцію ендотеліоцитів та пригнічують проліферацію гладеньком'язових клітин [13–15].

Ω -3 ПНЖК та інсулінорезистентність

ІР суттєво порушує церебральну інсулінову сигналізацію, спричиняє недостатнє поглинання глюкози нейрональними клітинами, що в подальшому призводить до розвитку метаболічних порушень [16]. «Центральна» ІР є ключовою патофізіологічною характеристикою діабету, яка сприяє розвитку НКР через низку механізмів. Серед них особливу увагу привертають порушення метаболізму глюкози в центральній нервовій системі (ЦНС), погіршення синаптичної пластичності, дефекти нейротрофічної сигналізації та дисбаланс енергетичного гомеостазу [17]. Пригнічення фосфорилування субстрату інсулінового рецептора (insulin receptor substrate, IRS), порушення регуляції сигнальних шляхів фосфатидилінозитол-3-кінази (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/протеїнкінази В (protein kinase B, АКТ) визначено як основний тригер ІР [18, 19]. Ω -3 ПНЖК, зокрема ЕПК та ДГК, виступають плейотропними модуляторами метаболічних розладів, пов'язаних із НКР при ЦД 2 типу. Ω -3 ПНЖК покращують стан «центральної» ІР за допомогою декількох взаємодоповнюючих механізмів: по-перше, ω -3 ПНЖК впливають на плинність мембран нейрональних органел, зокрема ендоплазматичного ретикулуму (ЕР) та апарату Гольджі. По-друге, ω -3 ПНЖК сприяють стимуляції рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) і, одночасно, знижують стрес ЕР; по-третє, ω -3 ПНЖК забезпечують відновлення функціональності сигнального шляху IRS/PI3K/АКТ [20, 21].

Результати експериментальних досліджень демонструють, що добавка ДГК сприяє відновленню системного гомеостазу глюкози, поліпшенню чутливості гіпокампа до дії інсуліну, а також зменшенню формування амілоїдних бляшок у тканинах гіпокампа та рівня фосфорилування тау-білка. Крім того, було зафіксовано відновлення просторової пам'яті і зниження когнітивних дисфункцій [22].

Ω -3 ПНЖК стимулюють біогенез мітохондрій і активність окисного метаболізму

му шляхом регуляції експресії сиртуїна-1 (sirtuin-1, SIRT1), що сприяє ефективній протидії церебральному гіпометаболізму, викликаному діабетом [23]. Плейотропний вплив ω -3 ПНЖК виходить за межі лише метаболічної регуляції і охоплює пригнічення мікрогліального нейрозапалення і ОС, водночас впливаючи на численні взаємопов'язані патофізіологічні процеси [12].

Нейрозапальні шляхи та ОС при цукровому діабеті

Розрізняють різні фенотипи активованої мікроглії, зокрема класичну активацію M1, яка може бути пов'язана з цитотоксичністю, фагоцитарну чи нейропротекторну активацію M2, а також регуляторну активацію [24]. Хронічна гіперглікемія суттєво змінює функціональні фенотипи мікрогліальних клітин, зумовлює перехід цих імунних захисників ЦНС зі стану фізіологічного спокою у M1-подібний запальний фенотип із вираженою шкідливою активністю. Така поляризація супроводжується збільшенням вивільненням пошкоджуючих цитокінів, як-от інтерлейкін (ІЛ)-1 β та фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α), активацією сигналізації ядерного транскрипційного фактора NF- κ B (nuclear factor κ B-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) та кріопіріну (cryopyrin, NOD like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3)), що призводить до підвищення рівнів ІЛ-6 та ІЛ-18 [25]. ЦД 2 типу сприяє утворенню шкідливого нейроімунного циклу, який вирізняється взаємним посиленням запального процесу, пов'язаного з активністю мікроглії, та «центральної» ІР [26]. Це зрештою призводить до порушення енергетичного метаболізму нейронів через пригнічення гліколітичних процесів на рівні транскрипції [27]. Отримані результати на моделі діабетичних мишей підтверджують цей зв'язок: виявлено суттєву активацію прозапального маркера M1 та зниження рівня експресії нейропротекторного маркера M2, що демонструє значну кореляцію з когнітивними порушеннями [28]. Крім того, дослідження свідчать, що активація мікроглії у діабетичних мишей лінії db/db супроводжується підвищенням утворенням

реактивних форм кисню (РФК) та активацією сигнального шляху NF- κ B/NLRP3. Це, у свою чергу, стимулює вироблення NLRP3-інфламасоми, зокрема, ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-18, які відіграють важливу роль у виникненні когнітивної дисфункції [29].

ОС є ключовим патогенетичним чинником, що зумовлює метаболічні порушення, нейродегенеративні зміни та прискорене старіння. Результати доклінічних та клінічних досліджень свідчать про те, що ОС сприяє загибелі нейронів і порушенню синаптичних зв'язків через дисбаланс мітохондріального гомеостазу в мозку, що, у свою чергу, обумовлює когнітивну дисфункцію [30].

Посилення ОС призводить до прискореного формування кінцевих продуктів глікування, а їх взаємодія із рецепторами ініціює каскад патофізіологічних сигнальних шляхів з утворенням прозапальних цитокінів і, таким чином, ще більше активує ОС [31]. Порушення толерантності до глюкози/гіперглікемія і дисліпопротеїнемія збільшують продукцію РФК та оксидативне пошкодження, сприяють розвитку ІР, ендотеліальної дисфункції та енергетичного дисметаболізму [32]. Дисбаланс між активністю каталази і Cu-Zn супероксиддисмутази та продукцією РФК підвищує ризик розвитку ОС. Надлишкове утворення РФК і реактивних форм азоту та/або знижена здатність їх усунення при ОС-асоційованих розладах сприяє пригніченню активності антиоксидантних ферментів, що призводить до оксидативного ушкодження [12, 33].

Хронічне запалення низької інтенсивності та ω -3 ПНЖК

Існує достатня кількість доказів, що підтверджують причетність прозапальних шляхів до розвитку нейрозапалення і безпосереднього ураження нервової тканини. Однак все більше дослідників припускає, що нейрогліальні клітини виступають в якості сполучної ланки між ОС і нейрозапальними процесами. Зокрема, оксидантне пошкодження глії сприяє надмірній продукції прозапальних цитокінів, які, зі свого боку, впливають на рецептори мембран нервових клітин й, отже, активують проза-

пальні шляхи, викликаючи нейрозапалення [34, 35]. Активація запального каскаду, посилення активності прозапальних цитокінів і дисрегуляція нейроімунних шляхів сприяють ушкодженням функціональної та структурної організації компонентів ЦНС [13, 36].

Ω -3 ПНЖК, зокрема ДГК та ЕПК, проявляють багатогранні нейропротекторні властивості в контексті НКР при ЦД 2 типу. Ці ефекти опосередковуються модифікацією взаємопов'язаних запальних і окислювальних шляхів [37]. Насамперед, ω -3 ПНЖК відіграють важливу роль у зниженні інтенсивності хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ), що тісно пов'язане з станом гіперглікемії. Механізм дії ω -3 ПНЖК полягає у здатності пригнічувати секрецію прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1 β і ФНП- α , а також блокувати активацію сигнальних шляхів запального каскаду NF- κ B, що забезпечує регуляцію запального процесу на молекулярному рівні [38]. Крім того, ω -3 ПНЖК, завдяки зниженню ОС та мінімізації мітохондріальної дисфункції, запобігають активації інфламасом, зокрема, NLRP3-інфламасоми [12]. Ω -3 ПНЖК відіграють ключову роль у регуляції синаптичної пластичності, а також сприяють зменшенню процесів синаптичної деградації, опосередкованих мікрогліальними клітинами. Це відбувається через пригнічення функціональної активності 12/15-ліпоксигенази (12/15-lipoxygenase, 12/15-LOX), що призводить до зниження синтезу 12-гідроксисейкозатетраєнової кислоти (12-Hydroxyeicosatetraenoic acid, 12-HEETE). Такий механізм несе захисну функцію для синаптичних елементів, запобігаючи їх надмірному фагоцитозу під час нейророзвитку [39]. Ω -3 ПНЖК є структурно важливими компонентами клітинних мембран, підтримують їхню цілісність і плинність у нейрональних та імунних клітинах [38]. Зокрема, ДГК інтегрується в мембрани нейронів, стабілізує ліпідні рафти і регулює надмірну активацію мікроглії, викликає кінцевими продуктами глікування [12]. ЕПК чинить антиоксидантну дію шляхом активації сигнального шляху p62 (Sqstm1)-Kelch-подібний ECH-асоційований протеїн 1

(Kelch-like ECH-associated-protein 1, Keap1)-ядерний еритроїдний фактор 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2), що зменшує утворення РФК та попереджає подальше ушкодження нейронів [40]. Таким чином, ω -3 ПНЖК є перспективним засобом для регулювання взаємодії між нейрозапаленням та ОС при НКР у хворих на ЦД 2 типу.

Нейропротекторні ефекти ω -3 ПНЖК

Стресорні чинники впливають на нейрони паравентрикулярного ядра в гіпоталамусі, які реагують шляхом вивільнення кортиколіберину, аргінін вазопресину в порталну систему судин і сприяють виділенню кортикотропіну в загальний кровообіг. Кортикотропін впливає на надниркові залози, стимулюючи синтез і вивільнення глюкокортикоїдів, серед яких основним є кортизол. Регуляція активності гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової вісі зумовлюється кортизол-опосередкованим негативним зворотним зв'язком між передньою часткою гіпофіза, паравентрикулярним ядром і гіпокампом, що призводить до гальмування вивільнення кортиколіберину, аргінін вазопресину і кортикотропіну [41]. Крім того, стимуляція кортизолу може сприяти змінам біомаркерів запалення, зокрема С-реактивного білка (СРБ) [34, 42].

Гіпокамп, як нейронний центр НКР, демонструє характерні нейродегенеративні зміни, зокрема, зменшення кількості синапсів та ретракцію дендритів, які тісно корелюють з клінічним прогресуванням захворювань [43, 44].

Доклінічні дослідження на діабетичних моделях у мишей db/db виявляють виражені синаптичні зміни, що характеризуються зменшенням щільності відростків, зниженням регуляції білків синаптичного каркасу, зокрема, білком постсинаптичної щільності-95 (postsynaptic density protein-95, PSD-95), білком 2, асоційованим із мікротрубочками (microtubule-associated protein 2, MAP2) та ультраструктурними порушеннями, а також зменшенням постсинаптичної щільності та розширенням синаптичних щілин [45, 46]. Ці патологіологічні зміни

тісно корелюють з когнітивними порушеннями [46, 47].

Ω -3 ПНЖК, зокрема ДГК, яка становить ~30% вмісту фосфоліпідів у мозку, виявляють значні нейропротекторні ефекти на синаптичних ділянках. Експериментальні дослідження демонструють їх здатність підтримувати ультраструктурну цілісність синапсів та підвищувати експресію асоційованих із цитоскелетом білків [47, 48]. ДГК сприяє підтримці гомеостазу клітинної мембрани нейрона шляхом подвійної дії. Зокрема, ДГК стимулює фосфатидилсерин-залежні сигнальні центри нейро-розвитку і, одночасно, структурно оптимізує плинність бішару для ефективної синаптичної передачі [49, 50]. Ця біфункціональна властивість є ключовою і свідчить про роль ДГК у формуванні та функціонуванні нейронних ланцюгів.

Дієтичні добавки з ДГК підвищують експресію нейротрофічного фактора головного мозку (Brain derived neurotrophic factor, BDNF) через активацію транскрипції білка, що зв'язує елемент відповіді циклічного аденозинмонофосфата (cAMP response element binding protein, CREB), що сприяє синаптогенезу та підтримує когнітивні процеси [51]. Нейропротектин D1, похідний ДГК, забезпечує додатковий захист, а саме баланс співвідношення Bcl-2/Bax для пригнічення апоптозу та сприяння автофагії пошкоджених органел. ДГК також може сприяти очищенню старих або пошкоджених мітохондрій та пом'якшувати прояви мітохондріальної дисфункції шляхом активації механізмів мітофагії, опосередкованих PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1) та убіквітин-лігазою E3 (Parkin RBR E3 ubiquitin-protein ligase, PARKIN). Крім того, ДГК підвищує рівні ацетилхоліну і γ -аміномасляної кислоти і, одночасно, знижує концентрацію глутамату, що допомагає запобігти синаптотоксичним ефектам, які виникають за умов ЦД 2 типу [12, 52].

Отже, ω -3 ПНЖК мають важливе значення для підтримки функції мозку та запобігання розвитку когнітивної дисфункції. Повідомляється, що модель одноразового тривалого стресу (single prolonged stress, SPS) у щурів значно погіршує короткострокову

та довгострокову пам'ять; це супроводжується значним зниженням рівня відновленого глутатіона (glutathione reduced, GSH), співвідношення GSH/окиснений глутатіон (glutathione disulfide, GSSG), активності каталази, глутатіонпероксидази зі значним підвищенням вмісту GSSG, реактивних субстанцій тіобарбітурової кислоти (thiobarbituric acid reactive substances, TBARS) у гіпокампі [12, 53].

Вживання ω -3 ПНЖК (100 мг/100 г маси тіла/добу) запобігало розвитку SPS-опосередкованого погіршення пам'яті. Крім того, ω -3 ПНЖК нівелювали SPS-опосередковані біохімічні зміни, ймовірно, шляхом нормалізації антиоксидантних механізмів у гіпокампі [54]. Існує кілька можливих механізмів профілактики/лікування психофізіологічних симптомів за допомогою ω -3 ПНЖК. По-перше, ω -3 ПНЖК можуть оптимізувати нейрогенез у гіпокампі, тим самим сприяти навчанню, пов'язаному з відсутністю страху. Крім того, ω -3 ПНЖК підтримують функцію нейронів, опосередковану ендоканнабіноїдами, і сприяють втраті пам'яті про страх. По-друге, ω -3 ПНЖК можуть пригнічувати симпатичну активність, яка відіграє важливу роль у розвитку НКР. По-третє, інтервенційні дослідження довели ефективність ω -3 ПНЖК при інших психічних розладах [53].

Ω -3 ПНЖК

і вісь «кишківник-мозок»

Вісь «кишківник-мозок» — це складна двонаправлена комунікаційна мережа, що зв'язує мікробіоту кишківника з функцією мозку за допомогою імунних, нейроендокринних та метаболічних шляхів. Дисбактеріоз кишківника, пов'язаний з діабетом, формує механізм подвійного впливу. Зменшення рівня коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) призводить до порушення цілісності епітеліального бар'єра, у той час як активація ліпополісахаридів та Toll-подібного рецептора 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) ініціює прозапальні сигнальні каскади через фактор транскрипції NF- κ B. Ці процеси сприяють формуванню системно-нейронної осі запалення [55, 56]. Дисбактеріоз мікробіоти кишківника може призводити до по-

рушення синаптичної пластичності внаслідок стресу ER, який активується через сенсорно-сигнальний шлях подібної до PRK-подібної кінази ендоплазматичного ретикулула (PRK-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) [13, 57]. Ці патофізіологічні зміни безпосередньо пов'язані з дисбалансом кишкової мікробіоти та пошкодженнями кишківника, які часто спостерігаються у пацієнтів із діабетом.

Ω-3 ПНЖК є основними регуляторами осі “кишківник-мозок”, стимулюючи вироблення КЛЖК, які забезпечують зв'язок між мікробним метаболізмом і пластичністю нейронів [58]. Ω-3 ПНЖК, особливо ЕПК і ДГК, виявляються потужними модуляторами цієї осі. Ω-3 ПНЖК впливають на модуляцію різноманітності кишкової мікробіоти, збагачують корисні таксони (наприклад, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) і збільшують виробництво КЛЖК, що позитивно впливає на зміцнення цілісності кишкового бар'єру [58]. КЛЖК, особливо бутират, долають гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), пригнічують мікрогліальну активацію та регулюють експресію BDNF. Ω-3 ПНЖК, зокрема, ДГК також підвищують експресію оклюдину — білка щільних з'єднань в епітелії кишківника і білка «скаффолд» *Zonula occludens-1*, що сприяє по-

кращенню функції кишкового бар'єру і відновленню пошкоджень ГЕБ [59]. Крім того, ендоканабіноїди взаємодіють із аферентами *n. vagus* в кишківнику, що сприяє регуляції апетиту та гомеостазу глюкози. Це забезпечує цілісний підхід до метаболічного та когнітивного захисту при діабеті [56, 60].

Результати рандомізованих клінічних досліджень із застосуванням сардинової дієти (100 г сардин, 5 днів на тижд. протягом 6 міс., що забезпечує приблизно 3 г ЕПК та ДГК на добу) у хворих на ЦД 2 типу свідчать про значне зниження співвідношення *Firmicutes* до *Bacteroidetes* [61]. Вживання протягом 8 тижнів ω-3 ПНЖК добровольцями зумовило послідовне та зворотне збільшення мікробіому кишківника, що продукує КЛЖК [62]. Однак слід зазначити, що короткочасні дієтичні втручання не можуть змінити домінуючу індивідуальну варіативність мікробіому кишківника. Ω-3 ПНЖК, ймовірно, послаблюють гіперглікемію та ІР, впливають на мікробіом кишківника та метаболіти, що зв'язують кишківник з ЦНС, жировою тканиною, печінкою та підшлунковою залозою. Таким чином, ω-3 ПНЖК, завдяки сприятливим змінам в осі “кишківник-органи”, можуть бути корисними для відновлення гомеостазу глюкози [12, 14].

ВИСНОВКИ

Молекулярні механізми впливу ω-3 ПНЖК на метаболічні та функціональні порушення при ЦД 2 типу і НКР остаточно не з'ясовані, однак, ймовірно, включають зниження концентрації пре- і постпрандіальних триацилгліцеринів (ТГ), модуляцію агрегації тромбоцитів, зниження синтезу прозапальних агентів, антиаритмічні та інші ефекти [63, 64]. Ці сприятливі ефекти у першу чергу пов'язують з ЕПК, яка знаходиться у великій кількості в риб'ячому жирі. Однак ДГК має не менш важливий вплив, хоча її концентрація в риб'ячому жирі є нижчою [65, 66]. Ω-3 ПНЖК можуть впливати на стан ІР та гомеостаз глюкози шляхом пригнічення ІР у ЦНС > м'язах > жировій тканині >> печінці, пригнічення секреції інсуліну, що відтермінує розвиток ЦД 2 типу [15, 67]. Ω-3 ПНЖК здатні

впливати на стан ліпідного обміну, зокрема, зменшення концентрації ТГ, ХС ліпопротеїнів низької щільності, незначного зменшення рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності, покращення ліпідного профілю крові при змішаній дисліпопротеїнемії; при цьому відзначено помірне зниження АТ, покращення функції ендотелію, позитивні впливи на стан антиоксидантного захисту і перебіг запальних реакцій [68]. Ω-3 ПНЖК можуть істотно впливати на механізми, пов'язані із запальними процесами (зокрема, ендотеліальної активації), змінами метаболізму ейкозаноїдів, в тому числі епоксигеназного шляху і запального «дозволу» [69]. Ймовірно, що ω-3 ПНЖК, аналогічно СРБ, не впливають на рівні розчинних маркерів ендотеліальної активації та цитокінів у крові [13]. Проте складно на-

дати докази протизапальної дії ω -3 ПНЖК в організмі людини. З метою виявлення альтернативних шляхів потрібне опрацювання більш специфічних і чутливих біомаркерів.

Американська кардіологічна асоціація (American Heart Association) і Американська дієтична асоціація (American Dietetic Association), рекомендують щоденне споживання 1,4–2,5 г ω -3 ПНЖК, при цьому кількість ЕПК та ДГК повинна становити від 140 до 600 мг на добу залежно від конкретних рекомендацій [13].

Хворим на ЦД 2 типу, з метою профілактики серцево-судинних захворювань, рекомендовано включати в раціон жирну рибу та інші продукти, що багаті на ω -3 ПНЖК, два рази на тиждень, відповідно до рекомендацій для загальної популяції населення [67, 70]. Ця рекомендація узгоджується

із загальноприйнятими стандартами харчування для населення [13, 71]. Нещодавнє дослідження показало, що високі дози ЕПК (4 г/добу) можуть бути більш ефективними в лікуванні резистентної депресії, особливо у людей з надмірною вагою та високим рівнем ХЗНІ [72]. Водночас наукові докази наразі не є достатніми для того, щоб широко рекомендувати ω -3 ПНЖК у формі ЕПК і ДГК усім пацієнтам із ЦД 2 типу як засіб профілактики або лікування НКР [13]. Необхідні подальші дослідження для визначення ідеальних доз добавок ЕПК і ДГК у конкретних підгрупах пацієнтів. Використання ω -3 ПНЖК у лікуванні НКР у хворих на ЦД 2 типу слід розглядати в більш глобальних стратегіях, включаючи зміни способу життя, зокрема дотримання середземноморської дієти та регулярного фізичного навантаження.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Van Sloten TT, Boutouyrie P, Tafflet M, et al. *Biol Psychiatry* 2019;85(6): 498-505. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.018>.
2. Jung I, Kwon H, Park SE, et al. *Diabetes Metab J* 2021; 45(3): 379-389. <http://doi.org/10.4093/dmj.2020.0008>.
3. Carr AL, Sluiman AJ, Grecian SM, et al. *Diabetologia* 2021;64(2): 448-457. <http://doi.org/10.1007/s00125-020-05301-6>.
4. Serhiyenko VA, Chemerys OM, Pankiv VI, Serhiyenko AA. *Int Neurol J* 2025;21(3): 226-237. <http://doi.org/10.22141/2224-0713.21.3.2025.1178>.
5. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. *Probl Endocrin Patologii* 2024;81(1): 77-83. <http://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.1.10>.
6. Zhou B, Rayner AW, Gregg EW, et al. *Lancet* 2024;404(10467): 2077-2093. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02317-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02317-1).
7. Chen YN, Qin JW, Tao LY, et al. *Jama Netw Open* 2023; 6(4): e237004. <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.7004>.
8. Bhatt S, Nagappa AN, Patil CR. *Drug Discov Today* 2020;25(7): 1270-1276. <http://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.05.001>.
9. Zhao X, Lu J, Zhang J, et al. *Psychoneuroendocrinology* 2024;166: 107065. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2024.107065>.
10. Frank J, Kisters K, Stirban OA, et al. *Biofactors* 2021; 47(4): 522-550. <http://doi.org/10.1002/biof.1728>.
11. Harris WS, Luo J, Pottala JV, et al. *J Clin Lipidol* 2017; 11(1): 250-259.e5. <http://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.12.013>.
12. Cui C, Yang Y, Liu P, et al. *Front Nutr* 2025;12: 1651304. <http://doi.org/10.3389/fnut.2025.1651304>.
13. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: A review. In: Moore SJ, editor. Omega-3: Dietary sources, biochemistry and impact on human health, *New York, NY: Nova Science Publishers*, 2017: 79-154.
14. Bae JH, Lim H, Lim S. *Adv Nutr* 2023;14(4): 612-628. <http://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.03.014>.
15. Li J, Lin YC, Zuo HL, et al. *Nutrients* 2025;17(11): 1836. <http://doi.org/10.3390/nu17111836>.
16. Aguilar M, Alberti KGMM, Amiel SA, et al. *Diabetes und Stoffwechsel* 2000;9(2): 104-136.
17. Rebelos E, Bucci M, Karjalainen T, et al. *Diabetes Care* 2021;44(3): 788-794. <http://doi.org/10.2337/dc20-1549>.
18. Cheng F, Han L, Xiao Y, et al. *J Agric Food Chem* 2019; 67(21): 5957-5967. <http://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b01253>.
19. Delarue J. *Biochimie* 2025;26: S0300-9084(25)00223-8. <http://doi.org/10.1016/j.biochi.2025.09.014>.
20. Gao X, Du L, Randell E, et al. *Food Funct* 2021;12(4): 1516-1528. <http://doi.org/10.1039/d0fo02632h>.
21. Ahmadi AR, Shirani F, Abiri B, et al. *Front Nutr* 2023; 10: 1202688. <http://doi.org/10.3389/fnut.2023.1202688>.
22. Xu J, Ni B, Ma C, et al. *J Adv Res* 2023;45: 31-42. <http://doi.org/10.1016/j.jare.2022.04.015>.
23. Werida RH, Ramzy A, Ebrahim YN, Helmy MW. *BMC Endocr Disord* 2023;23(1): 259. <http://doi.org/10.1186/s12902-023-01511-2>.

24. Guo S, Wang H, Yin Y. *Front Aging Neurosci* 2022;14: 815347. <http://doi.org/10.3389/fnagi.2022.815347>.
25. Liu W, Li K, Zheng M, et al. *Antioxidants (Basel)* 2022; 12(1): 74. <http://doi.org/10.3390/antiox12010074>.
26. Hassamal S. *Front Psychiatry* 2023;14: 1130989. <http://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1130989>.
27. Hu Y, Cao K, Wang F, et al. *Nat Metab* 2022;4(12): 1756-1774. <http://doi.org/10.1038/s42255-022-00707-5>.
28. Hui Y, Xu Z, Li J, et al. *Metabolism* 2023;138: 155340. <http://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155340>.
29. Hu T, Wei JW, Zheng JY, et al. *J Mol Med (Berl)* 2024;102(9): 1101-1115. <http://doi.org/10.1007/s00109-024-02465-1>.
30. Suresh S, Begum RF, Singh SA, Chitra V. *Ageing Res Rev* 2022;76: 101595. <http://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101595>.
31. Reddy VP. *Biomedicines* 2023;11(11): 2925. <http://doi.org/10.3390/biomedicines11112925>.
32. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA, Segin VB, Serhiyenko LM. *Vessel Plus* 2022;6: 4515. <http://doi.org/10.20517/2574-1209.2021.83>.
33. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Capó X, et al. *Antioxidants (Basel)* 2020;9(3): 236. <http://doi.org/10.3390/antiox9030236>.
34. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. *Endokrynologia* 2023;28(4): 377-392. <http://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-4.377>.
35. Serhiyenko A, Baitsar M, Sehin V, et al. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci* 2024;73(1): 1-10. <http://doi.org/10.25040/ntsh2024.01.07>.
36. García-Domínguez M. *Curr Issues Mol Biol* 2025;47(6): 417. <http://doi.org/10.3390/cimb47060417>.
37. Hernandez JD, Li T, Rau CM, et al. *Int J Obes (Lond)* 2021;45(6): 331-1341. <http://doi.org/10.1038/s41366-021-00801-w>.
38. Xia J, Yang L, Huang C, et al. *Mar Drugs* 2023;21(7): 398. <http://doi.org/10.3390/md21070398>.
39. Madore C, Leyrolle Q, Morel L, et al. *Nat Commun* 2020; 11: 6133. <http://doi.org/10.1038/s41467-020-19861-z>.
40. Tian A, Zheng Y, Li H, et al. *Food Funct* 2024;15(10): 5251-5271. <http://doi.org/10.1039/d4fo00774c>.
41. Van Drunen R, Eckel-Mahan K. *Clocks Sleep* 2021;3(1): 189-226. <http://doi.org/10.3390/clockssleep3010012>.
42. Aaseth J, Roer GE, Lien L, Bjørklund G. *Biomed Pharmacother* 2019;117: 108834. <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108834>.
43. Borsini A, Stangl D, Jeffries AR, et al. *Transl Psychiatry* 2020;10(1): 219. <http://doi.org/10.1038/s41398-020-00908-0>.
44. Krasner H, Ong CV, Hewitt P, Vida TA. *Int J Mol Sci* 2025;26(7): 3219. <http://doi.org/10.3390/ijms26073219>.
45. Liu J, Deng Z, Yu Z, et al. *Brain Res* 2022;1774: 147702. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147702>.
46. Li Y, Jiang T, Du M, et al. *Exp Mol Med* 2023;55(11): 2417-2432. <http://doi.org/10.1038/s12276-023-01112-y>.
47. Huguet G, Puig-Parnau I, Serrano JCE, et al. *Eur J Nutr* 2023;62(6): 2463-2473. <http://doi.org/10.1007/s00394-023-03165-1>.
48. Gui J, Xie M, Wang L, et al. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2024;397(9): 6563-6575. <http://doi.org/10.1007/s00210-024-03028-4>.
49. Sinclair AJ. *Asia Pac J Clin Nutr* 2019;28(4): 675-688. [http://doi.org/10.6133/apjcn.201912_28\(4\).0002](http://doi.org/10.6133/apjcn.201912_28(4).0002).
50. Choi JE, Kim EY, Park Y. *J Nutr Biochem* 2020;84: 108417. <http://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108417>.
51. Hegde PS, Agni MB, Rai P, et al. *Learn Behav* 2025;53: 397-414. <http://doi.org/10.3758/s13420-025-00673-4>.
52. Sun E, Zhang J, Deng Y, et al. *Oxid Med Cell Longev* 2022;2022: 3119649. <http://doi.org/10.1155/2022/3119649>.
53. Bozzatello P, De Rosa ML, Rocca P, Bellino S. *Int J Mol Sci* 2020;21(17): 6042. <http://doi.org/10.3390/ijms21176042>.
54. Alquraan L, Alzoubi KH, Hammad H, et al. *Biomolecules* 2019;9(3): 100. <http://doi.org/10.3390/biom9030100>.
55. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(8): 461-478. <http://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>.
56. Zhao Z, Li F, Ning J, et al. *Acta Pharm Sin B* 2021;11(9): 2859-2879. <http://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.020>.
57. Govindarajulu M, Pinky PD, Steinke I, et al. *Front Mol Neurosci* 2020;13: 138. <http://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00138>.
58. Liu J, Huang H, Yang Q, et al. *J Agric Food Chem* 2020; 68(1): 128-137. <http://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b05899>.
59. Bie N, Feng X, Li C, et al. *ACS Chem Neurosci* 2021; 12(18): 3433-3444. <http://doi.org/10.1021/acscchemneuro.1c00421>.
60. Serrano M, Saumell-Esnaola M, Ocerin G, et al. *Nutrients* 2024;16(24): 4344. <http://doi.org/10.3390/nu16244344>.
61. Balfegó M, Canivell S, Hanzu FA, et al. *Lipids Health Dis* 2016;15: 78. <http://doi.org/10.1186/s12944-016-0245-0>.
62. Zhuang P, Li H, Jia W, et al. *Microbiome* 2021;9(1): 185. <http://doi.org/10.1186/s40168-021-01126-6>.
63. Huang L, Zhang F, Xu P, et al. *Adv Nutr* 2023;14(4): 629-636. <http://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.04.009>.
64. Li R, Wang Y, Xu J, et al. *Rev Cardiovasc Med* 2025; 26(2): 25882. <http://doi.org/10.31083/RCM25882>.
65. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. *Mižnar Endokrinol Žurn* 2022;18(1): 57-69. <http://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146>.
66. Cui L, Li S, Wang S, et al. *Signal Transduct Target Ther* 2024;9(1): 30. <http://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y>.
67. Bayram SŞ, Kızıltan G. *Curr Nutr Rep* 2024;13(3): 527-551. <http://doi.org/10.1007/s13668-024-00561-9>.

68. Michaeloudes C, Christodoulides S, Christodoulou P, et al. *Nutrients* 2023;15(22): 4830. <http://doi.org/10.3390/nu15224830>.
69. Oppedisano F, Macri R, Gliozzi M, et al. *Biomedicines* 2020; 8(9): 306. <http://doi.org/10.3390/biomedicines8090306>.
70. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Features of circadian rhythms of heart rate variability, arterial stiffness and outpatient monitoring of blood pressure in diabetes mellitus: Data, mechanisms and consequences. In: Sinha RP, editor. *Circadian rhythms and their importance*, New York, NY: Nova Science Publishers, 2022: 279-341.
71. Sinha S, Haque M, Lugova H, Kumar S. *Life (Basel)* 2023;13(6): 1322. <http://doi.org/10.3390/life13061322>.
72. Khalili L, Valdes-Ramos R, Harbige LS. *Metabolites* 2021;11(11): 742. <http://doi.org/10.3390/metabo11110742>.

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, НЕЙРОКОГНІТИВНІ РОЗЛАДИ І ОМЕГА-3 ПОЛІЕНАСИЧЕНІ ЖИРНІ КИСЛОТИ (огляд літератури)

Сергієнко О. О., Сегін В. В., Сулима В. В., Сергієнко В. О.

*Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького», м. Львів, Україна
serhiyenkoa@gmail.com*

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу та нейрокогнітивні розлади (НКР) часто коморбідні, оскільки хворі на ЦД 2 типу мають удвічі більший ризик їх розвитку. Водночас НКР збільшують ймовірність розвитку ЦД 2 типу в 1-5 разів. Хоча точні механізми виникнення НКР при ЦД 2 типу залишаються недостатньо вивченими, припускається, що вирішальну роль у цьому процесі відіграє інсулінорезистентність (ІР), оксидативний стрес, хронічне нейрозапалення, хронічне запалення низької інтенсивності (ХЗНІ), синаптична дисфункція та дисрегуляція осі «кишківник-мозок». Сучасні терапевтичні методи лікування НКР при ЦД 2 типу не враховують складну патофізіологію нейрональних уражень, які виникають унаслідок діабету. Накопичені дані свідчать про потенціал ω -3 поліенасичених жирних кислот (ω -3 ПНЖК), зокрема ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислот, як перспективних терапевтичних агентів для лікування НКР при ЦД 2 типу.

Молекулярні механізми впливу ω -3 ПНЖК на метаболічні та функціональні порушення при ЦД 2 типу і НКР, ймовірно, включають: позитивний вплив на стан ІР та гомеостаз глюкози шляхом пригнічення ІР у центральній нервовій системі; стан антиоксидантного захисту; ХЗНІ; механізми, пов'язані із запальними процесами (зокрема, ендотеліальної активації); стан осі «кишківник-мозок»; стан ліпідного обміну; модуляцію агрегації тромбоцитів; зниження синтезу прозапальних агентів; покращення функції ендотелію; метаболізм ейкозаноїдів, в тому числі епоксигеназний шлях, та ряд інших ефектів.

Використання ω -3 ПНЖК у лікуванні НКР у хворих на ЦД 2 типу слід розглядати в більш глобальних стратегіях, включаючи зміни способу життя, зокрема дотримання середземноморської дієти, включення в раціон жирної риби та регулярного фізичного навантаження.

Метою цього огляду було обговорити роль ω -3 поліенасичених жирних кислот у профілактиці/лікуванні коморбідної патології цукрового діабету 2 типу і нейрокогнітивних розладів, а також проаналізувати нові тенденції та напрямки майбутніх досліджень. Проведено літературний пошук з використанням баз даних Web of Science, Scopus, The Cochrane Library, MedLine, EMBASE, Global Health та ін.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, нейрокогнітивні розлади, ω -3 поліенасичені жирні кислоти, огляд.

**TYPE 2 DIABETES MELLITUS, NEUROCOGNITIVE DISORDERS,
AND OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS
(literature review)**

A. A. Serhiyenko, V. V. Sehin, V. V. Sulyma, V. A. Serhiyenko

*State Non-Commercial Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University»,
Lviv, Ukraine
serhiyenkoa@gmail.com*

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and neurocognitive disorders (NCDs) are often comorbid, as patients with T2DM have twice the risk of developing them. At the same time, NCDs increase the likelihood of developing T2DM by 1-5 times. Although the exact mechanisms of NCDs in T2DM remain poorly understood, it is assumed that insulin resistance (IR), oxidative stress, chronic neuroinflammation, low-grade chronic inflammation (LGCI), synaptic dysfunction, and dysregulation of the gut-brain axis play a crucial role in this process. Current therapeutic methods for the treatment of NCD in T2DM do not take into account the complex pathophysiology of neuronal damage that occurs as a result of diabetes. Accumulated data indicate the potential of ω -3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFAs), in particular eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, as promising therapeutic agents for the treatment of NCDs in T2DM.

The molecular mechanisms of ω -3 PUFAs' influence on metabolic and functional disorders in T2DM and NCDs are likely to include a positive effect on the state of IR and glucose homeostasis by inhibiting IR in the central nervous system; the state of antioxidant defense; LGCI; mechanisms associated with inflammatory processes (in particular, endothelial activation); the state of the gut-brain axis; the state of lipid metabolism; modulation of platelet aggregation; reduction of pro-inflammatory agent synthesis; improvement of endothelial function; eicosanoid metabolism, including the epoxygenase pathway; and a number of other effects.

In treating NCDs in patients with T2DM, we should consider using ω -3 PUFAs as part of more global strategies, including lifestyle changes such as adhering to the Mediterranean diet, including fatty fish in the diet, and engaging in regular physical activity.

The purpose of this review was to discuss the role of ω -3 polyunsaturated fatty acids in the prevention/treatment of comorbidities of type 2 diabetes mellitus and neurocognitive disorders, as well as to analyze new trends and directions for future research. A literature search was conducted using the databases Web of Science, Scopus, The Cochrane Library, MedLine, EMBASE, Global Health, etc.

Key words: type 2 diabetes mellitus, neurocognitive disorders, ω -3 polyunsaturated fatty acids, review.