

## КАРНІТИН, ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ТА ДЕПРЕСІЯ (огляд літератури)\*

Сергієнко О. О., Сегін В. В., Гоцко М. Є., Олійник А. Ю., Сергієнко В. О.

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

Центральна форма інсулінорезистентності (ІР) пов'язана зі зміною сигналізації інсуліну в нейронах і гліальних клітинах [1]. Центральна ІР включає механізми дисфункції, які зумовлюють зниження синаптичної пластичності та зміни в нейротрансміттерній регуляції, що негативно впливає на когнітивні функції та настрої [1, 2]. Зокрема, ІР головного мозку асоціюється з нейродегенеративними процесами включно з порушенням обміну β-амілоїду і зміною фосфорилування тау-білка, що пов'язує її як зі зниженням когнітивних здібностей, так і з розладами настрою [3].

Наразі висунуто кілька гіпотез щодо спільних факторів ризику, таких як психологічний вплив управління хронічним захворюванням, потенційно спільна генетична схильність або патофізіологічні порушення. Останні включають дисфункцію регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової вісі, активацію процесів хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ), зміни стану вегетативної нервової системи,

дисфункцію симпато-адреналової системи та інші метаболічні порушення [4, 5].

Хоча коморбідність ІР та нейроконгитивних розладів (НКР) добре вивчена, основні механізми їх взаємного впливу залишаються недостатньо дослідженими [5]. Крім того, ефективність причинно-наслідкових методів профілактики і лікування ІР і НКР обмежена. Таким чином, потреба в нових методах корекції метаболічних порушень залишається незадоволеною [6].

Недостатнє споживання та дефіцит окремих біофакторів, зокрема, мікроелементів (вітамінів і основних мінералів) пов'язують із підвищеним ризиком депресивних станів, метаболічного синдрому (МС), цукрового діабету (ЦД) 2 типу, серцево-судинних захворювань (ССЗ), а дотримання їх фізіологічного вмісту в організмі знижує цей ризик [7, 8]. Харчові добавки з певними біофакторами можуть бути корисними, як доповнення до традиційної терапії, для профілактики та лікування захворювань, які супроводжуються ІР і коморбідних НКР,

\* 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 19.01.2026.



оскільки ІР і НКР часто пов'язані із системним дефіцитом низки біофакторів [9, 10].

Значна увага дослідників прикута до пулу карнітину, тобто комплексу, що включає L-карнітин (L-carnitine, LC) і ацилкарнітини (Acylcarnitines, ACs), завдяки його ключовій ролі в процесі окиснення жирних кислот (ЖК). Завдяки розвитку омікс-технологій розуміння багатогранності функцій пулу карнітину в контексті здоров'я та захворювань стало значно глибшим [11, 12]. Сфера впливу LC розширилася — тепер вона охоплює не лише окиснення ЖК, а й низку інших біологічних процесів [13, 14]. LC разом із ACs, можуть переміщуватися між різними тканинами як проміжні продукти метаболізму або сигнальні молекули. Завдяки цьому LC і ACs прямо чи опосередковано впливають на широкий спектр метаболічних шляхів у більшості органів, сприяють міжорганній комунікації та метаболічній взаємодії [15].

**Метою** цього огляду було обговорити роль карнітину і ацетил-L-карнітину у профілактиці/лікуванні інсулінорезистентності та депресії, а також проаналізувати нові тенденції та напрямки майбутніх досліджень.

В-Гідрокси-γ-триметиламінобутират, більш відомий як карнітин (вітамін В11), є ключовою поживною речовиною, яка міститься у продуктах тваринного походження, оскільки ендogenous синтез LC не здатен повністю задовольнити метаболічні потреби організму. На сьогодні відсутні офіційно встановлені рекомендовані норми споживання LC. Як правило, середня потреба дорослої людини становить 20–200 мг на добу, яку переважно покривають харчування і ендogenous синтез. Основним джерелом LC є риба, м'ясо та молочні продукти, які забезпечують не менше 80 % необхідної кількості [16]. Важливо, відповідно до рекомендованих дієтичних стандартів, включати продукти, багаті на LC [17], а також розглядати можливість використання карнітинових добавок. Варто зазначити, що біодоступність LC з продуктів харчування майже в чотири рази вища порівняно з біодоступністю LC з добавок [18].

Накопичені результати значно поглибили розуміння ключової ролі LC у метаболічних процесах, а зацікавленість до терапевтичного потенціалу LC постійно зростає. Така тенденція пов'язана з відкриттям механізмів первинного та вторинного дефіциту LC, а також його широким застосуванням як терапевтичного агента і харчової добавки. Крім того, дослідження біохімічних аспектів синтезу LC дозволили значно розширити перспективи вивчення його функціональної значущості для підтримання фізіологічного гомеостазу [17, 19]. Рівень LC в організмі людини залежить від таких факторів, як конституція тіла, стать та раціон харчування, причому споживання LC з їжею зазвичай позитивно корелює з концентрацією у плазмі крові. Біосинтез LC є складним і високоефективним процесом, а загальний рівень його утворення визначається кількістю триметиллізину, що утворюється з тканинних білків [15]. За відсутності надходження з їжею ендogenous LC синтезується в мозку, печінці та нирках із метіоніну та лізину — двох незамінних амінокислот. Скелетні м'язи та міокард, де міститься найбільший запас цієї речовини, не здатні синтезувати її самостійно, тому залежать від концентрації LC в плазмі крові. Кишкова мікробіота руйнує значну частину невсмоктаного LC, а близько 99 % всієї його кількості знаходиться всередині клітин [19]. Карнітин впливає на метаболізм вуглеводів, а порушення регуляції LC асоціюються із такими станами, як діабетичні ускладнення, травми, голодування, ожиріння, кардіоміопатії, ендокринні порушення, взаємодія ліків тощо [20].

### Дефіцит L-карнітину

Описано два види дефіциту LC, проте в окремих випадках провести чітку грань між “первинним” і “вторинним” дефіцитом може бути складно [21]. Первинний дефіцит LC (primary carnitine deficiency, PCD) є аутосомно-рецесивним захворюванням, що характеризується порушенням транспорту LC через плазматичну мембрану внаслідок дефекту транспортера органічних катіонів 2 (organic cation/carnitine transporter 2, OCTN2). Цей дефект унеможливує надхо-

дження LC в тканини, що призводить до зниження його накопичення в скелетних м'язах і серці, що, своєю чергою, спричиняє системний дефіцит LC. Єдиною підтвердженою причиною PCD є генетичні аномалії у функції OCTN2 [22]. Частота PCD становить 1-5 випадків на 10000 осіб, причому найбільш поширеним симптомом є гіпокетотична гіпоглікемічна енцефалопатія. Також описані випадки кардіоміопатії [23]. Solute carrier family 22 member 5 (SLC22A5) — це ген, який кодує білок OCTN2, критично важливий для транспортування LC в клітині, що необхідно для клітинного метаболізму. Експресія SLC22A5 регулюється транскрипційними факторами рецепторів, активованих проліфератором пероксисом (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors, PPAR), і рецептором естрогену. PCD пов'язаний із мутаціями гена SLC22A5, причому ідентифіковано численні варіанти таких мутацій [24]. PCD впливає на три основні системи/органи: скелетні м'язи (міопатія), центральну нервову систему (ЦНС, енцефалопатія, пов'язана з гіпокетотичною гіпоглікемією) та кардіоміоцити (прогресуюча кардіоміопатія) [17].

Вторинний дефіцит карнітину (secondary carnitine deficiency, SCD) є більш поширеним порівняно з PCD і зазвичай має менш серйозні клінічні наслідки в короткостроковій перспективі [25]. Причинами виникнення SCD можуть бути надмірна втрата LC, метаболічні порушення, недостатнє надходження або проблеми з абсорбцією LC. SCD також може бути пов'язаний із синдромом Фанконі, проведенням перитонеального діалізу або підвищеною екскрецією АС [26]. На цей час ідентифіковано не менше 15 синдромів, за яких SCD пов'язаний з генетичними аномаліями проміжного метаболізму або іншими патофізіологічними порушеннями. У таких пацієнтів зазвичай спостерігається накопичення органічних кислот та посилене виділення АС із сечею [25]. SCD виникає внаслідок захворювань печінки чи нирок, розладів метаболізму ЖК або застосування певних лікарських засобів, таких як вальпроева кислота та півампіцилін. SCD часто виявляють у пацієнтів із дисфункцією нир-

кових каналців та хворих, які знаходяться на гемодіалізі. SCD у таких пацієнтів виникає через низький рівень синтезу LC в поєднанні з підвищеним виведенням, що інколи супроводжується підвищенням рівня етерифікованого LC у певної групи пацієнтів [27]. Інші хронічні захворювання, а саме хвороба Альцгеймера (ХА), ЦД і серцева недостатність, у поєднанні з розладами, що зумовлюють підвищений катаболізм, також можуть призвести до SCD [18].

### Ацетил-L-карнітин та інсулінорезистентність

Ацетил-L-карнітин (acetyl-L-carnitine, ALC) є ендогенною сполукою, необхідною для β-окиснення ЖК, а також виступає епігенетичним модулятором глутаматергічної нейротрансмісії [28, 29]. У дослідженнях було встановлено, що рівні ALC знижуються на 40–60 % у гіпокампі та префронтальній корі мозку гризунів із депресивним поведінковим фенотипом, зокрема в щурів лінії Flinders Sensitive Line (FSL) [30]. Крім того, ALC модулює ацетилювання субодиниці ядерного транскрипційного фактора NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB) — фактора транскрипції p65, відомого як v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A (RELA), що сприяє підвищенню його транскрипційної активності. Це, своєю чергою, призводить до активації експресії гена метаботропного глутаматного рецептора 2-го типу (glutamate metabotropic receptor 2, Grm2), який кодує G-білокспряжений метаботропний глутаматний рецептор 2-го типу (Metabotropic Glutamate Receptor 2, mGluR2) у гіпокампі та префронтальній корі FSL-щурів [30, 31]. Дослідження показали, що промотор гена mGlu2 містить численні чутливі до NF-κB ділянки, які відсутні у промоторі спорідненого рецептора mGlu3. У щурів лінії FSL комбіноване використання ALC із натрієвою сіллю саліцилової кислоти — неселективним інгібітором NF-κB — нейтралізує антидепресивний ефект ALC на регуляцію експресії mGlu2. Ці дані підтверджують зв'язок між ALC-опосередкованою індукцією mGlu2 та p65/NF-κB [30, 31]. Важливо зазначити зв'язок

між зниженням рівнів ALC і змінами, що спостерігаються в мозку під впливом ХЗНІ. Наприклад, у мишей із підвищеним рівнем прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 на початковому етапі (до проведення стресового впливу) були відзначені підвищена тривожність у тесті «світло-темрява», зменшений обсяг гіпокампу, а також підвищена сприйнятливність до стресу соціальної поразки (social defeat stress, SDS). Трансляційні дослідження підтверджують взаємозв'язок між дефіцитом ALC у пацієнтів із терапевтично резистентною депресією та певними аспектами ХЗНІ [32].

Посилення мітохондріального метаболізму ALC відіграє важливу роль у швидкому регулюванні як центральної, так і периферичної IP, яка виступає однією з ключових метаболічних дисфункцій, залучених у патолофізіологію ЦД 2 типу, великого депресивного розладу (ВДР) та ХА [33, 34]. Застосування позитронно-емісійної томографії з використанням  $^{11}\text{C}$  дозволило виявити підвищене поглинання ацетильних груп, пов'язаних із ALC. Важливо, що це поглинання значно зменшувалось при внутрішньовенному введенні глюкози, що вказує на взаємозв'язок між транспортом ацетильних груп, асоційованих із ALC, та глюкозно-залежними сигнальними шляхами, особливо у випадках метаболічного стресу [35]. Трансляційні дослідження з використанням екзосом засвідчили існування зв'язку між епігенетичною регуляцією глутаматергічної функції та метаболічними порушеннями в ЦНС, яка проявляється у вигляді IP. Цей взаємозв'язок підтверджується зростанням і статевозалежним фосфорилуванням експресії субстрату інсулінового рецептора 1 (Insulin receptor substrate 1, IRS1), що є ключовим маркером сигнального каскаду інсуліну в екзосомах, багатих на молекулу клітинної адгезії L1 (L1 cell adhesion molecule, L1CAM). Цей білок характеризується високим рівнем експресії у тканинах ЦНС [36, 37]. У дослідженні було виявлено специфічні зміни у рівнях L1CAM-екзосом, що відрізняються від загального обсягу циркулюючих екзосом у пацієнтів з ВДР [37]. Проведений ієрархічний кластерний аналіз показав

зв'язок між мозковою IP та певними клінічними симптомами. Зокрема, вищі рівні білка IRS-1 у L1CAM-екзосомах корелювали із проявами суїцидальності, ангедонії, пригнічення настрою та почуття провини [32]. Значна кількість літературних даних свідчить, що IP може бути зменшена завдяки стимуляції мітохондріального метаболізму ALC у моделях на гризунах. Цей механізм вважається важливим елементом у запобіганні незворотним процесам активації патофізіологічного каскаду, які пов'язують афективні розлади з прогресуванням до ХА [37, 38]. Трансляційні дослідження підкреслюють механістичну модель, отриману на основі експериментів із гризунами, у яких виявлено порушення нейропластичності в ключових структурах ЦНС. Ці ділянки залучені до регуляції афективних станів, когнітивних функцій та інших неврологічних порушень. Суттєве зниження рівнів ALC слугувало індикатором широких аномалій як мозкових, так і системних функціональних процесів [32].

Отримані результати дозволили виявити найбільш доступну *in vivo* молекулярну сигнатуру IP мозку при депресії, підкресливши суттєві статеві відмінності у цих процесах. Встановлено, що різниця у фосфорилуванні серину(312) IRS-1 (pSer(312) IRS-1) може бути пов'язана з підвищеною чутливістю та більш важкою стадією IP мозку у жінок порівняно з чоловіками, які страждають на ВДР. Відповідно до цього постулату, спостерігалось значне підвищення рівня pSer(312) IRS-1 у жінок із більш виразними депресивними симптомами незалежно від прийому психотропних препаратів. Сильніша схильність жінок до розвитку афективних розладів починає проявлятися приблизно з пубертатного періоду, який співпадає з початком репродуктивного віку [39, 40]. Ця гендерна різниця згладжується після настання менопаузи, а частота появи розладів настрою в чоловіків і жінок стає схожою, що підтверджує ключову роль естрогенів у патогенезі афективних розладів [40, 41]. 17 $\beta$ -естрадіол захищає нейрони від розвитку IP, а гормони яєчників впливають на регуляцію фосфорилування IRS-1 [37, 42]. Клінічні та епіде-

міологічні дані підтверджують існування гендерних відмінностей у маркерах ІР при депресії, а поширеність ВДР серед жінок удвічі вища. Крім того, спостерігаються статеві розбіжності у багатьох хронічних синдромах, пов'язаних з ІР, таких як МС, ЦД 2 типу та ССЗ [32, 43].

Порушення сигнальних шляхів інсуліну в ЦНС розглядається як один із основних механізмів розвитку ІР, що є ключовим фактором у виникненні МС, ЦД 2 типу, НКР та емоційних порушень [44, 45]. Взаємодія інсуліну з рецепторами активує важливі молекулярні механізми, серед яких IRS1, позаклітинна сигнал-регульована кіназа (extracellular regulated kinase, ERK) та мітоген-активована протеїнкіназа (mitogen-activated protein kinase, MAPK). Ці механізми відіграють значну роль у патогенезі депресії [46]. Функціонування сигнальних шляхів інсуліну суттєво впливає на дофамінергічну систему мозку, яка виконує важливу роль у регуляції настрою [47]. Ожиріння та ЦД 2 типу часто викликають ІР нейронів ЦНС, що призводить до пригнічення активності дофамінергічної системи та появи депресивної поведінки в людей і експериментальних тварин [34]. Збої у функціонуванні сигнальних шляхів інсуліну та ІР клітин мозку негативно впливають на нейрогенез у гіпокампі, що пов'язується з розвитком депресії при ЦД 2 типу [48, 49]. Крім того, порушення інсулінової сигналізації впливають на моноамінергічну систему, зокрема спричиняють аномальну експресію моноамінооксидази (MAO) в мезолімбічному шляху. Це супроводжується зниженням рівня дофаміну (ДА) — ключового нейромедіатора регуляції емоційного стану [50]. Дослідження свідчать, що введення інсуліну діабетичним мишам підвищує рівень серотоніну у структурах мозку шляхом пригнічення активності MAO-A і MAO-B. У той же час видалення інсулінового рецептора в гіпоталамусі провокує депресивну поведінку у мишей [51]. Також дієти з високим вмістом жирів викликають порушення транспорту ДА і сприяють поглибленню депресивних симптомів через розвиток ІР у клітинах мозку [52]. Застосування піо-

глітазону або агоністів глюкагоноподібного пептиду-1 демонструє здатність покращувати функції сигнальних шляхів інсуліну в ЦНС та зменшувати депресивні прояви [53]. Таким чином, результати досліджень підтверджують тісний взаємозв'язок між порушенням сигналізації інсуліну в мозку та розвитком депресії.

### Ацилкарнітини та депресія

Депресія є другою за поширеністю причиною інвалідності в усьому світі [54]. Негативний вплив депресії включає наслідки, які виходять за межі психічного здоров'я, в тому числі підвищений ризик розвитку кардіометаболічних станів, таких як ССЗ та ЦД 2 типу. Імунно-метаболічні порушення були запропоновані як механізми, що сприяють взаємозв'язку між патофізіологією депресії та кардіометаболічними розладами [55]. Одна із останніх гіпотез висуває ідею про мітохондріальну дисфункцію як ключовий патофізіологічний механізм, пов'язаний з процесами, що часто зустрічаються при депресії, такими як нейротоксичність, порушення нейропластичності, ХЗНІ та ІР [56, 57]. Нові дані свідчать про потенційний зв'язок зміни рівнів АСs, які беруть участь у в-окисненні мітохондріальних ЖК, з ІР, ССЗ і НКР [58, 59].

На сьогоднішній день АСs класифікують за довжиною вуглецевого ланцюга на коротколанцюгові (C2–C5), середньоланцюгові (C6–C12), довголанцюгові (C13–C20) та дуже довголанцюгові (> C21) [60, 61]. АСs відіграють важливу роль у мітохондріальному енергетичному обміні, необхідному для функціонування всіх тканин, оскільки вони забезпечують транспортування довголанцюгових ЖК у мітохондрії для в-окиснення [15, 62]. Порушення цього процесу може призвести до дефіциту енергії, що впливає на функціонування різних органів, зокрема тих, які беруть участь у регуляції настрою та поведінки [63, 64]. Останні дослідження вказують на ключову роль АСs в імунно-метаболічних шляхах, пов'язуючи ліпідний обмін з функцією мітохондрій, а недостатнє вироблення енергії сприяє метаболічному стресу, ХЗНІ та ІР, які пов'язані з патофізіологією депресії [65].

АСs також впливають на імунну відповідь, модулюючи продукцію запальних цитокінів, тоді як мітохондріальна дисфункція посилює оксидативний стрес і активацію запальних шляхів [15, 38]. Змінені рівні АСs у периферичних тканинах можуть свідчити про системну метаболічну дисрегуляцію, яка впливає на енергетичний гомеостаз та імунно-метаболічні механізми при депресії [62]. Незважаючи на те, що периферичні рівні АСs не завжди точно відображають зміни, які відбуваються в ЦНС, їхнє значення у підтримці системного енергетичного балансу підкреслює вплив на центральні процеси, такі як регуляція настрою [66].

Окрім ролі в енергетичному метаболізмі, дія АLC варіюється від антиоксидантних, нейромодуючих та нейропротекторних ефектів до модуляції експресії генів [67]. В останні роки зростає кількість досліджень, в яких виявлені унікальні ацилкарнітинові сигнатури у пацієнтів з нейродегенеративними та нервово-психічними розладами [68]. У клінічних дослідженнях більш високі рівні циркулюючих довго- і середньоланцюгових АСs показали неоднозначні результати у хворих на ХА [66], тоді як клінічні дослідження у пацієнтів з хворобою Паркінсона послідовно показують, що рівні циркулюючих довголанцюгових АСs знижуються [66, 69]. Нещодавні дослідження виявили зміни рівнів АСs при депресії [70]. У клінічній вибірці, що охопила 116 учасників, пацієнти з ВДР демонстрували значно знижені рівні С2 АСs [66]. Подібні результати були зафіксовані у епідеміологічному дослідженні за участю понад 1000 осіб, в якому спостерігалося зменшення рівнів середньоланцюгового деканоїлкарнітину (С10) і додеканоїлкарнітину/лаурилкарнітину (С12) у пацієнтів із вираженою депресією [71]. Для з'ясування ролі метаболізму АСs у розвитку депресії були використані дані великих повногеномних досліджень асоціацій (genome-wide association study, GWAS) (~ 800000 зразків) та методи менделівської рандомізації (Mendelian randomization, MR), що дали змогу дослідити можливі взаємозв'язки між циркулюючими рівнями С15 АСs та депресією.

Аналіз показав, що генетично обумовлене зниження рівнів АLC і С3 (пропіонілкарнітину), а також підвищення рівнів середньоланцюгових С8 (октаноїлкарнітину) і С10 (деканоїлкарнітину) асоціюється з підвищеним ризиком депресії. Зворотного впливу схильності до депресії на рівень АСs виявлено не було. Отримані результати MR надають вагомий докази щодо можливої причинної ролі АСs в патофізіологічних механізмах депресії [55].

Знижений рівень С2 та підвищений вміст С3 АСs пов'язані з атипичним чи енергетичним профілем симптомів. Такий профіль характеризується порушенням енергетичного балансу між надходженням і витрачанням енергії, що проявляється гіперфагією, збільшенням ваги, гіперсомнією, втому та психомоторною загальмованістю. Ці зміни показали зв'язок із запальними та метаболічними порушеннями [55, 72]. Була висунута гіпотеза про кластеризацію певних біологічних і клінічних характеристик для обґрунтування концепції «імунометаболічної депресії» (immuno-metabolic depression, IMD). IMD — це специфічний тип депресивного розладу, який поєднує клінічні симптоми депресії з біологічними маркерами: запаленням (підвищені маркери, як С-реактивний білок (СРБ)) та метаболічними порушеннями (ожиріння, ІР), що свідчить про тісний зв'язок між імунною та метаболічною системами у її розвитку [66]. IMD характеризується поєднанням:

- 1) атипичних депресивних симптомів, зокрема гіперсомнії, втоми, гіперфагії і, можливо, ангедонії;
- 2) ХЗНІ з підвищеними рівнями СРБ, цитокінів, зростанням ступеня ацетилювання глікопротеїнів;
- 3) метаболічних порушень (ожиріння, дисліпідемія, ІР і резистентність до лептину) [73, 74].

Особи з IMD мають вищий ризик розвитку ЦД 2 типу і гірше реагують на лікування антидепресантами [73, 74].

Цей підхід відповідає критеріям дослідницької галузі (Research Domain Criteria, RDoC) і розглядає депресію як вимір, який відображає ступінь перекриття трансдіаг-

ностичних біоповедінкових процесів з іншими феноменами, наприклад, поведінкою під час хвороби. IMD може бути пов'язана як із психіатричними розладами (біполярний або сезонний афективний розлад), так і соматичними станами (ССЗ, ЦД 2 типу) [75]. У цьому контексті акцент на специфічних імунометаболічних шляхах, таких як метаболізм АСs, разом із відображенням клінічних симптомів (зокрема енергетично залежних або ангедонії) може допомогти ідентифікувати пацієнтів із депресією, які мають збільшений кардіометаболічний ризик.

Зокрема, змінені концентрації коротколанцюгових АСs були виявлені при ішемічній хворобі серця та ЦД 2 типу [66].

Отже, енергетична дисфункція мітохондрій може бути залучена до патофізіології депресії [76]. Клітинна енергетична дисфункція може сприяти депресії різними шляхами, зумовлювати нейротоксичність та порушення нейропластичності [66]. У тваринних моделях добавка С2 АСs сприяла нейропластичності, синтезу нейротрофічних факторів, модуляції глутаматергічної дисфункції, зворотному розвитку атрофії нейронів у таких ділянках, як гіпокамп і мигдалина, та покращенню поведінкових симптомів, подібних до депресії [36]. Більше того, мітохондріальна дисфункція та пов'язаний з нею ОС можуть активувати вроджену гілку імунної системи, що призводить до вивільнення прозапальних цитокінів, які впливають на різні патофізіологічні механізми, пов'язані з депресією: порушення моноамінергічної нейротрансмісії, деградацію триптофану з утворенням нейротоксичних катаболітів, пов'язану з глутаматом збудливу дію, зниження нейротрофічних факторів і зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-адреналовій вісі [36, 77]. Біоенергетичні дисфункції мітохондрій можуть значно впливати на імунні процеси [78].

Нещодавно було показано, що Т-лімфоцити пацієнтів з депресією мають порушений метаболічний профіль, що супроводжується підвищеною експресією гена карнітинпальмітоїлтрансферази 1 А (carnitine palmitoyltransferase 1A, СТР1а), мітохондріаль-

ного ферменту, відповідального за синтез АСs [79].

Попри широкий вибір антидепресантів, значна кількість пацієнтів із депресією не отримує задовільного результату від лікування, що зумовлює потребу у створенні нових лікарських препаратів із різними механізмами дії.

Завдяки своїм численним властивостям, пов'язаним із нейропластичністю, АЛС має потенціал стати інноваційним антидепресантом із унікальним механізмом впливу. Здатність АЛС впливати на нейропластичність, трансмембранну модуляцію та регулювання нейромедіаторів може відігравати ключову роль у терапії депресії, що підтверджується дослідженнями на тваринах [80].

Накопичені експериментальні та трансляційні дані свідчать, що АЛС має значний клінічний потенціал як метаболічно орієнтований терапевтичний агент у пацієнтів із ІР та коморбідними нейропсихічними розладами, зокрема депресією. Здатність АЛС впливати на мітохондріальний енергетичний обмін, епігенетичну регуляцію глутаматергічної нейротрансмісії та сигнальні шляхи інсуліну в ЦНС створює патофізіологічно обґрунтовані передумови для його використання у клінічній практиці.

Особливо перспективним виглядає застосування АЛС у пацієнтів із фенотипом імунометаболічної депресії, що характеризується поєднанням атипових депресивних симптомів, хронічного запалення низької інтенсивності та системної інсулінорезистентності. З огляду на добрий профіль безпеки, високу переносимість і багатовекторний механізм дії, АЛС може розглядатися як ад'ювантна терапія до стандартних антидепресантів або як елемент персоналізованого підходу у лікуванні пацієнтів із метаболічно обумовленими афективними розладами. Подальші рандомізовані клінічні дослідження з урахуванням статевих відмінностей, біомаркерів ІР та ацилкарнітинових профілів є необхідними для уточнення оптимальних показань, дозувань і тривалості терапії АЛС у клінічній практиці.

## ВИСНОВКИ

Метаболізм L-карнітину в гіпоталамусі відіграє роль у тонкій регуляції ендокринного механізму зворотного зв'язку шляхом взаємодії з метаболічними гормонами (греліном, лептином та інсуліном) [15]. За допомогою цих механізмів пул карнітину впливає на численні аспекти ендокринної системи, зокрема синтез гормонів, секрецію та передачу сигналів. Таким чином, пул карнітину відіграє ключову роль у підтримці ендокринного гомеостазу, метаболічного здоров'я та забезпечує нову терапевтичну стратегію для лікування деяких метаболічних захворювань [15].

Однак взаємодія між пулом карнітину та ендокринною системою є складною і для її розуміння необхідні додаткові дослідження.

L-карнітин отримав схвалення Управління продовольства та медикаментів (Food and Drug Administration, FDA) у вигляді порошку, розчину, таблеток або капсул для лікування первинного та вторинного дефіциту L-карнітину. Дослідження, проведені *in vivo* та *in vitro*, не виявили його токсичності, і на сьогодні не зареєстровано жодного випадку інтоксикації. У здорових осіб

L-карнітин добре переноситься в дозах 250 мг-2,0 г на добу [17].

Завдяки своїм численным властивостям, пов'язаним із нейропластичністю, ацетил-L-карнітин має потенціал стати інноваційним антидепресантом із унікальним механізмом впливу. Здатність ацетил-L-карнітину впливати на нейропластичність, трансмембранну модуляцію та регулювання нейромедіаторів може відігравати ключову роль у терапії депресії.

Майбутні дослідження мають бути зосереджені на подальшому з'ясуванні багатомірних механізмів пулу карнітину в регуляції міжклітинної комунікації та метаболічних процесів, а також на вивченні ролі L-карнітину у підтримці фізіологічної рівноваги та боротьбі з патофізіологічними станами. Використання передових інструментів молекулярної біології та системної біології, таких як протеоміка, метаболоміка та обчислювальне моделювання, для комплексного аналізу ролі пулу карнітину в регуляції клітинної метаболічної мережі, повинно забезпечити нові перспективи та стратегії для профілактики, діагностики та лікування депресивних розладів.

ЛІТЕРАТУРА  
(REFERENCES)

- Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, et al. *Nat Rev Neurol* 2018;14(3): 168-181. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.185>
- Serhiyenko VA, Sehin VB, Pankiv VI, Serhiyenko AA. *Mіžnar Endokrinol Žurn* 2024;20(1): 58-67. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359>
- van Gils V, Rizzo M, Côté J, et al. *Neurosci Biobehav Rev* 2024;159: 105604. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105604>
- Shah PK, Lecis D. *F1000Res* 2019;8: F1000 Faculty Rev-1402. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18901.1>
- Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. *Endokrynologia* 2023;28(4): 377-392. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-4.377>
- Serhiyenko V, Sehin V, Serhiyenko A. *Probl Endocrine Pathol* 2025;82(4): 54-69. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2025.4.07>
- Zielińska M, Łuszczki E, Dereń K. *Nutrients* 2023; 15(11): 2433. <https://doi.org/10.3390/nu15112433>
- Voros C, Sapantzoglu I, Athanasiou D, et al. *Life* 2025; 15(10): 1566. <https://doi.org/10.3390/life15101566>
- Ziegler D, Porta M, Papanas N, et al. *Curr Diabetes Rev* 2022;18(4): e250821195830. <https://doi.org/10.2174/1871527320666210825112240>
- Serhiyenko VA, Chemerys OM, Pankiv VI, Serhiyenko AA. *Int Neurol J* 2025;21(1): 96-107. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1157>
- Baker SA, Rutter J. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2023;24(5): 355-374. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00572-w>
- Sun C, Wang F, Zhang Y, et al. *Theranostics* 2020;10(16): 7070-7082. <https://doi.org/10.7150/thno.45543>
- da Silva LE, de Oliveira MP, da Silva MR, et al. *Neurochem Res* 2023;48(11): 3316-3326. <https://doi.org/10.1007/s11064-023-04000-z>
- Mazza T, Scalise M, Console L, et al. *Biochem Pharmacol* 2024;230(Pt 1): 116565. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116565>
- Xiang F, Zhang Z, Xie J, et al. *J Transl Med* 2025;23(1): 324. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06341-5>
- Durazzo A, Lucarini M, Nazhand A, et al. *Molecules* 2020;25(9): 2127. <https://doi.org/10.3390/molecules25092127>

17. Alhasaniah AH. *Saudi J Biol Sci* 2023;30(2): 103555. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.103555>
18. Kepka A, Ochocinska A, Borzym-Kluczyk M, et al. *Nutrients* 2020;12(7): 1987. <https://doi.org/10.3390/nu12071987>
19. Demarquoy J. *Nutrients* 2024;16(23): 4244. <https://doi.org/10.3390/nu16234244>
20. Guerra JVS, Dias MMG, Brilhante AJVC, et al. *Nutrients* 2021;13(8): 2830. <https://doi.org/10.3390/nu13082830>
21. Huang XX, Li L, Jiang RH, et al. *J Adv Res* 2024;61: 133-149. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2023.08.007>
22. Jokiel J, Bermudez M. *Mol Inform* 2025;44(1): e202400002. <https://doi.org/10.1002/minf.202400002>
23. Crefcoeur LL, Visser G, Ferdinandusse S, et al. *J Inherit Metab Dis* 2022;45(3): 386-405. <https://doi.org/10.1002/jimd.12475>
24. Davies JS, Zeng YC, Briot C, et al. *Nat Commun* 2025; 2025. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-66867-6>
25. Weiss KJ, Berger U, Haider M, et al. *Clin Genet* 2023; 103(6): 644-654. <https://doi.org/10.1111/cge.14316>
26. Kljajić M, Katalinić L, Krajina L, et al. *J Clin Med* 2025;14(14): 5052. <https://doi.org/10.3390/jcm14145052>
27. Kaida Y, Taguchi K, Fukami K. *Nutrients* 2025;17(13): 2084. <https://doi.org/10.3390/nu17132084>
28. Barlattani T, Celenza G, Cavatassi A, et al. *Curr Neuropharmacol* 2025;23(6): 686-704. <https://doi.org/10.2174/011570159X343115241030094848>
29. Madrer N, Perera ND, Uccelli NA, et al. *J Neurochem* 2025;169(6): e70084. <https://doi.org/10.1111/jnc.70084>
30. Helbing DL, Dommaschk EM, Danyeli LV, et al. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2024;274(8): 1829-1845. <https://doi.org/10.1007/s00406-023-01734-3>
31. Mahfouz R, H El-Rewini S, I Ghoneim A, et al. *Inflammopharmacology* 2024;32(2): 1653-1654. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01410-x>
32. Bigio B, Azam S, Mathé AA, Nasca C. *Discov Ment Health* 2024;4(1): 2. <https://doi.org/10.1007/s44192-023-00056-z>
33. Galizzi G, Di Carlo M. *Biology (Basel)* 2022;11(6): 943. <https://doi.org/10.3390/biology11060943>
34. Alagiakrishnan K, Halverson T. *J Clin Med* 2024;13(21): 6607. <https://doi.org/10.3390/jcm13216607>
35. Volpicella M, Sgobba MN, Laera L, et al. *Biomolecules* 2025;15(2): 216. <https://doi.org/10.3390/biom15020216>
36. Nasca C, Barnhill O, DeAngelis P, et al. *Neurobiol Stress* 2021;15: 100407. <https://doi.org/10.1016/j.yjnstr.2021.100407>
37. Bigio B, Sagi Y, Barnhill O, et al. *Front Mol Neurosci* 2023; 16: 1183184. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1183184>
38. Zong Y, Li H, Liao P, et al. *Signal Transduct Target Ther* 2024;9(1): 124. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8>
39. Wieczorek K, Targonskaya A, Maslowski K. *Women* 2023; 3(3): 432-444. <https://doi.org/10.3390/women3030033>
40. Hulubă IP, Crecan-Suciu BD, Păunescu R, Micluția IV. *Biomed Rep* 2025;22(4): 71. <https://doi.org/10.3892/br.2025.1949>
41. 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.
42. Qiu J, Bosch MA, Zhang C, et al. *Neuroendocrinology* 2020;110(1-2): 105-118. <https://doi.org/10.1159/000501560>
43. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. *Mižnar Endokrinol Žurn* 2022;18(5): 63-75. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.5.2022.1190>
44. Serhiyenko V, Chemerys O, Pankiv V, Serhiyenko A. *Int Neurol J* 2025;21(3): 226-237. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.3.2025.1178>
45. Yaribeygi H, Maleki M, Butler AE, et al. *EXCLI J* 2023; 22: 237-249. <https://doi.org/10.17179/excli2023-5841>
46. Kleinridders A, Pothos EN. *Curr Nutr Rep* 2019;8(2): 83-91. <https://doi.org/10.1007/s13668-019-0276-z>
47. Alrouji M, Al-Kuraisy HM, Al-Gareeb AI, et al. *J Cell Mol Med* 2023;27(13): 1775-1789. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17784>
48. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy. In: Saldaña JR, editors. *Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues*, Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG, 2019;Section 53: 825-850. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-11815-0\\_53](https://doi.org/10.1007/978-3-030-11815-0_53)
49. Khawagi WY, Al-Kuraisy HM, Hussein NR, et al. *Diabetes Obes Metab* 2024;26(8): 3031-3044. <https://doi.org/10.1111/dom.15630>
50. Gruber J, Hanssen R, Qubad M, et al. *Neurosci Biobehav Rev* 2023;149: 105179. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105179>
51. Zou XH, Sun LH, Yang W, et al. *Cell Prolif* 2020;53(5): e12806. <https://doi.org/10.1111/cpr.12806>
52. Song M, Bai Y, Song F. *Pharmacol Res* 2025;212: 107615. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107615>
53. Woo YS, Lim HK, Wang SM, Bahk WM. *Int J Mol Sci* 2020;21(18): 6969. <https://doi.org/10.3390/ijms21186969>
54. Zhang Y, Jia X, Yang Y, et al. *J Psychiatr Res* 2024;178: 16-22. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.07.054>
55. Milaneschi Y, Lamers F, Berk M, Penninx BWJH. *Biol Psychiatry* 2020;88(5): 369-380. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.01.014>
56. Song Y, Cao H, Zuo C, et al. *Biomed Pharmacother* 2023; 167: 115652. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115652>
57. Liu Y, Zhong C, Yang Y, et al. *Curr Issues Mol Biol* 2025;47(5): 382. <https://doi.org/10.3390/cimb47050382>

58. Aitken-Buck HM, Krause J, Zeller T, et al. *Front Physiol* 2020;11: 577856. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.577856>
59. Owei I, Umekwe N, Stentz F, et al. *Exp Biol Med (Maywood)* 2021;246(15): 1698-1705. <https://doi.org/10.1177/15353702211009493>
60. Dambrova M, Makrecka-Kuka M, Kuka J, et al. *Pharmacol Rev* 2022;74(3): 506-551. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000408>
61. Liu R, Zhang Z, Kyaw AK, et al. *Nat Metab* 2025;7(9): 1871-1888. <https://doi.org/10.1038/s42255-025-01358-y>
62. McCann MR, George De la Rosa MV, Rosania GR, Stringer KA. *Metabolites* 2021;11(1): 51. <https://doi.org/10.3390/metabo11010051>
63. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. *Mižnar Endokrinol Žurn* 2022;18(1): 57-69. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146>
64. Clemente-Suárez VJ, Redondo-Flórez L, Beltrán-Velasco AI, et al. *Biomedicines* 2023;11(9): 2488. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092488>
65. Mehdi S, Wani SUD, Krishna KL, et al. *Biochem Biophys Rep* 2023;36: 101571. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101571>
66. Montanari S, Jansen R, Schraner D, et al. *Transl Psychiatry* 2025;15(1): 65. <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03274-x>
67. Mazdeh M, Abolfathi P, Sabetghadam M, et al. *Oxid Med Cell Longev* 2022;2022: 2493053. <https://doi.org/10.1155/2022/2493053>
68. Guerreiro Costa FLN, Carneiro BA, Alves GS, et al. *Cureus* 2022;14(3): e23009. <https://doi.org/10.7759/cureus.23009>
69. Molsberry S, Bjernevik K, Hughes KC, et al. *J Parkinsons Dis* 2020;10(3): 1011-1021. <https://doi.org/10.3233/JPD-191896>
70. Palacios N, Bhupathiraju SN, Kelly RS, et al. *Metabolomics* 2024;20(4): 85. <https://doi.org/10.1007/s11306-024-02116-z>
71. Zacharias HU, Hertel J, Johar H, et al. *Mol Psychiatry* 2021;26: 7372-7383. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01176-0>
72. de Kluiver H, Jansen R, Penninx BWJH, et al. *Transl Psychiatry* 2023;13(1): 198. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02484-5>
73. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, et al. *World Psychiatry* 2023;22(3): 394-412. <https://doi.org/10.1002/wps.21120>
74. Penninx BWJH, Lamers F, Jansen R, et al. *Lancet Reg Health Eur* 2024;48: 101166. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101166>
75. Bekhbat M, Treadway MT, Felger JC. *Curr Top Behav Neurosci* 2022;58: 397-419. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2021\\_294](https://doi.org/10.1007/7854_2021_294)
76. Morris G, Berk M. *BMC Med* 2015;13: 68. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0310-y>
77. Karan KR, Trumpff C, McGill MA, et al. *Brain Behav Immun Health* 2020;5: 100080. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100080>
78. Ames BN. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981;78(43): 10836-10844. <https://doi.org/10.1073/pnas.1809045115>
79. Gamradt S, Hasselmann H, Taenzer A, et al. *iScience* 2021;24(11): 103312. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103312>
80. Liu T, Deng K, Xue Y, et al. *Front Nutr* 2022;9: 853058. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.853058>

## КАРНІТИН, ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ТА ДЕПРЕСІЯ (огляд літератури)

Сергієнко О. О., Сегін В. В., Гоцко М. Є.,  
Олійник А. Ю., Сергієнко В. О.

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»,  
м. Львів, Україна  
serhiyenkoa@gmail.com

Порушення сигнальних шляхів інсуліну в центральній нервовій системі (ЦНС) розглядається як один із основних механізмів розвитку інсулінорезистентності (ІР), що є ключовим фактором у виникненні цукрового діабету (ЦД) 2 типу та депресії. Ожиріння та ЦД 2 типу часто викликають ІР нейронів ЦНС, що призводить до пригнічення активності дофамінергічної системи та появи депресивної поведінки. Мітохондріальна дисфункція розцінюється як ключовий патофізіологічний механізм, пов'язаний з процесами, що часто зустрічаються при депресії, такими як нейротоксичність, порушення нейропластичності, хронічне запалення низької інтенсивності (ХЗНІ) та ІР.

Повідомляється про потенційний зв'язок зміни рівнів ацилкарнітинів (Acylcarnitines, ACs) з ІР, серцево-судинними захворюваннями і депресією. Відомо, що ацетил-L-карнітин (acetyl-L-carnitine, ALC) виступає епігенетичним модулятором глутаматергічної нейротрансмісії. Посилення мітохондріального метаболізму ALC відіграє важливу роль у швидкому регулюванні як центральної, так і периферичної ІР. Останні дослідження вказують на ключову роль ACs в імунно-метаболических шляхах, пов'язуючи ліпідний обмін з функцією мітохондрій, а недостатнє вироблення енергії сприяє метаболічному стресу, ХЗНІ та ІР, які пов'язані з патофізіологією депресії. ACs також впливають на імунну відповідь шляхом модуляції продукції запальних цитокінів.

Завдяки своїм численним властивостям, пов'язаним із нейропластичністю, ALC має потенціал стати інноваційним антидепресантом із унікальним механізмом впливу. Здатність ALC впливати на нейропластичність, трансмембранну модуляцію та регулювання нейромедіаторів може відігравати ключову роль у терапії депресії.

**Метою** цього огляду було обговорити роль карнітину і ацетил-L-карнітину у профілактиці/лікуванні інсулінорезистентності та депресії, 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:** інсулінорезистентність, карнітин, ацетил-L-карнітин, депресія, огляд.

## CARNITINE, INSULIN RESISTANCE, AND DEPRESSION (literature review)

A. A. Serhiyenko, V. V. Sehin, M. E. Hotsko,  
A. Y. Oliinyk, V. A. Serhiyenko

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

Disruption of insulin signaling pathways in the central nervous system (CNS) is considered one of the main mechanisms of insulin resistance (IR), which is a key factor in the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and depression. Obesity and T2DM often cause IR in CNS neurons, which leads to suppression of the dopaminergic system and the emergence of depressive behavior. Mitochondrial dysfunction is regarded as a key pathophysiological mechanism associated with processes commonly encountered in depression, such as neurotoxicity, impaired neuroplasticity, low-grade chronic inflammation (LGCI), and IR.

Changes in acylcarnitines (ACs) have been reported to be potentially associated with IR, cardiovascular disease, and depression. Acetyl-L-carnitine (ALC) is known to be an epigenetic modulator of glutamatergic neurotransmission. Enhanced mitochondrial metabolism of ALC plays an important role in the rapid regulation of both central and peripheral IR. Recent studies highlight the crucial role of ACs in immune and metabolic pathways, which link lipid metabolism to mitochondrial function; insufficient energy production from these pathways contributes to metabolic stress, LGCI, and IR, all of which are associated with the pathophysiology of depression. ACs also affect the immune response by modulating the production of inflammatory cytokines.

Due to its numerous properties related to neuroplasticity, ALC has the potential to become an innovative antidepressant with a unique mechanism of action. ALC's ability to influence neuroplasticity, transmembrane modulation, and neurotransmitter regulation may play a key role in the treatment of depression.

**The aim** of this review was to discuss the role of carnitine and acetyl-L-carnitine in the prevention/treatment of insulin resistance and depression, 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.

**Keywords:** insulin resistance, carnitine, acetyl-L-carnitine, depression, review.