

# Метаболічний синдром, ожиріння, інсулінова резистентність і мелатонін

В.О. Сергієнко,  
В.Б. Сегін,  
М.Є. Гоцко,  
Л.М. Сергієнко,  
О.О. Сергієнко

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**Резюме.** Метаболічний синдром (МС) – це сукупність факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема ожиріння, дисліпопротеїнемій, хронічного запалення низької інтенсивності, оксидантного стресу, інсулінової резистентності (ІР). Крім того, у пацієнтів із МС спостерігаються диссомнії, інсомнії та інші порушення циркадних ритмів, які пов'язані зі швидшим збільшенням ваги, розвитком ЦД 2-го типу (ЦД2) та ССЗ. Отже, для успішного лікування МС необхідний потенційний допоміжний лікарський засіб, який, окрім антагоністичної дії на тригерні фактори МС, міг би також коригувати диссомнії. Мелатонін (МЕЛ) є ефективним хронобіотиком, здатним змінювати фазу та амплітуду циркадних ритмів. Існують вагомі докази зв'язку між порушенням циркадного годинника та розвитком ожиріння, а МЕЛ, як вважають, бере участь в енергетичному обміні і регуляції маси тіла. Ремодельовання структур гіпоталамуса здатне негативно впливати на функцію нейроендокринних регуляторних ланцюгів і сприяти розвитку ожиріння. Внутрішньоклітинні перехресні зв'язки між сигнальними шляхами МЕЛ та інсуліну можуть бути залучені до клітинних механізмів, що контролюють масу тіла та циркадні ритми глюкози в крові. Існує значущий взаємозв'язок між рівнями МЕЛ та інсуліну в пацієнтів із МС, а також між співвідношенням МЕЛ/інсулін та змінами ліпідного профілю крові. Дефіцит МЕЛ або порушення експресії рецепторів нейрогормону пов'язані з ожирінням, артеріальною гіпертензією, МС та ЦД2. Крім того, МЕЛ та його препарати виявилися ефективними у відновленні циркадного ритму та корекції порушень, пов'язаних з ожирінням. Однак залишаються нез'ясованими питання про особливості впливу МЕЛ на перебіг ожиріння при МС. В огляді розглянуто деякі питання патогенетичних ланок МС, зокрема значення ожиріння, нейрозапальних реакцій у гіпоталамусі, диссомній та ІР. Особлива увага приділяється опису особливостей механізмів дії МЕЛ, а також аналізу даних експериментальних та клінічних випробувань.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, ожиріння, диссомнії, інсулінова резистентність, мелатонін.

Ожиріння є складною глобальною кризою громадського здоров'я. Відомо, що надлишок маси тіла й ожиріння можуть призвести до підвищеного ризику розвитку МС, ЦД2, дисліпопротеїнемій, стеатозу печінки, асоційованого з метаболічною дисфункцією та ССЗ [1, 2].

МС часто визначають як поєднання кількох пов'язаних захворювань метаболічного,

екологічного та/або генетичного походження. Це абдомінальне ожиріння, ІР, дисглікемія (порушення толерантності до глюкози (ПТГ) та/або зниження рівня глюкози натщесерце) [3], дисліпопротеїнемії (гіпертригліцеридемія та/або низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності [4], артеріальна гіпертензія), а також протромботичні та прозапальні стани

(щонайменше три з них) [5]. Отже, МС – це сукупність декількох кардіометаболічних факторів, що збільшують ризик розвитку ЦД2 в 5-9 разів, а серцево-судинної смертності – у 2-3 рази [6].

Оцінки поширеності МС значно відрізняються залежно від критеріїв визначення, що запропоновані Національною освітньою програмою США по холестерину для дорослих (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III), Міжнародною діабетичною федерацією (International Diabetes Federation, IDF) та АТФ III/Американською асоціацією серця (American Heart Association, АНА)/Національним інститутом захворювань серця, легень та крові США (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI) [7].

Основні етіологічні фактори МС включають генетичні, епігенетичні, екологічні, соціальні, порушення способу життя, дієти, ССЗ, паління, зловживання алкоголем, диссомнії, стрес та ряд інших [8]. До провідних теорій патогенезу МС належать генетична, дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової вісі, перехресна взаємодія між сигнальними системами, хронічне запалення низької інтенсивності, оксидантний стрес, ІР та порушення імунної регуляції [6].

В останні роки спостерігається зацікавленість до вивчення особливостей взаємозв'язків між МС і мелатоніном (МЕЛ) [9]. МЕЛ належить широкий спектр функцій, зокрема імунорегуляторної, антиоксидантної, репродуктивної, гіпотензивної, онкостатичної, хронобіотичної, модулятора настрою, поведінки, болю тощо [10]. Дефіцит вироблення МЕЛ або порушення експресії рецепторів нейрогормону пов'язані з ожирінням, артеріальною гіпертензією, МС, ЦД2, ССЗ, неврологічними та аутоімунними захворюваннями, розладами настрою тощо. Крім того, встановлено причетність МЕЛ до хронічної інсомнії та диссомнії [11].

З'ясування особливостей патогенезу МС, а також опрацювання стратегії фармакологічної терапії, зокрема можливостей використання МЕЛ може, у тандемі, підвищити ефективність успішного лікування [12].

### **Ожиріння, метаболічний синдром, мозок і мелатонін**

Ожиріння, прозапальна сигнальна трансдукція, ІР та МС здатні утворювати замкнене коло порушеного метаболізму зі згубними наслідка-

ми для здоров'я [13]. Гіперінсулінемія, ІР сприяють формуванню прозапального середовища в жировій тканині з ектопічним накопиченням жиру та аберантним використанням енергії [14]. Ожиріння, особливо вісцеральне, внаслідок гіперпродукції макрофагами, адипоцитами та преадипоцитами прозапальних цитокінів (С-реактивного білка, інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлини- $\alpha$ ) [15], адипокінів, таких як лептин, супроводжуються розвитком хронічного запалення низької інтенсивності [16]. Ці ендокринні ефекти жирової тканини вважаються причиною системної активації хронічного запалення низької інтенсивності та призводять до посилення ІР, розвитку МС [17].

Накопичені дані доклінічних досліджень демонструють, що нейрозапальні реакції в гіпоталамусі (ГТ) та гліоз є основними компонентами експериментального ожиріння, індукованого високожировою дієтою (high fat diet, HFD) [18]. Однак моделювання ожиріння супроводжується порушеннями, які лише частково відтворюють патофізіологічні зміни, що характерні для організму людини.

Результати випробувань у пацієнтів з ожирінням включають гістопатологічні аналізи тканин мозку *in vitro* та нейровізуалізаційні дослідження *in vivo*, що вимірюють непрямі маркери мікроструктур тканин ГТ. Отримані результати підтверджують присутність нейрозапальних реакцій та гліозу ГТ при ожирінні. Зокрема, повідомляється про зміни тканин в області дугоподібного ядра або інших ділянок ГТ [19]. HFD-індуковане ожиріння, частково, залежить від інтенсивності прозапальних сигналів гліальних клітин [20]. Це свідчить, що ХЗНІ в дугоподібному ядрі асоціюється з HFD-індукованим ожирінням [21]. Зокрема, активація нейрозапальних процесів і структурні зміни в дугоподібному ядрі механічно корелюють із гіперфагією і збільшенням ваги при HFD-індукованому ожирінні [22]. До того, вираженість нейрозапальних реакцій і гліозу ГТ, незалежно від ступеня адипоцитозу, пов'язана з ПТГ, ІР, ЦД2 [23]. Повідомляється, що порушення інсулінової сигналізації, ІР, дисрегуляція біоенергетичних процесів спостерігаються також при хворобі Альцгеймера («діабеті мозку», який часто називають «ЦД3») [24]. Отже, цілком ймовірно, що ожиріння і «ЦД3» мають деякі спільні патогенетичні ланцюги.

Результати перехресних досліджень доповнюються невеликою кількістю проспективних

## Огляди

випробувань, які свідчать, що більш виражені нейрозапальні реакції та гліоз ГТ можуть прогнозувати збільшення жирової маси та ІР у схильних до цього осіб. Таким чином, теперішні випробування у хворих на ожиріння підтверджують дані експериментальних досліджень, які демонструють, що нейрозапальні реакції в ГТ відіграють певну роль у патогенезі ожиріння. Значне або постійне ремоделювання структур ГТ може негативно впливати на функцію нейроендокринних регуляторних ланцюгів і сприяти розвитку та підтримці підвищеної маси тіла при ожирінні, МС та/або коморбідних ендокринних розладах [21]. Крім того, висновки нечисленних клінічних випробувань пов'язують гліоз структур ГТ зі специфічними змінами мікробіому кишківника, які, своєю чергою, асоціюються з NFD-індукованим ожирінням [25]. Отримані результати опосередковано вказують на те, що NFD-ожирінню належить важлива роль у патогенезі гліозу структур ГТ [26].

Відомо, що циркадний (циркадіанний) осцилятор, розташований у супрахіазматичному ядрі ГТ, контролює циклічні коливання інтенсивності різних біологічних процесів, зокрема секрецію МЕЛ та інсуліну [27]. Повідомляється, що існує значущий взаємозв'язок між рівнями МЕЛ та інсуліну в пацієнтів із МС, а також між співвідношенням МЕЛ/інсулін та змінами ліпідного профілю крові. Отже, розлади епіфіза можуть бути залучені до патогенезу МС та ПТГ або, принаймні, здатні впливати на експресію фенотипових та активаційних маркерів [28].

Циркадіанний ритм контролює багато інших периферичних годинників, зокрема регулює циркадні ритми в жировій тканині [29]. МЕЛ координує ліпідний гомеостаз, відновлює експресію генів циркадного годинника кишківника та пом'якшує порушення циркадіанних ритмів [30]. МЕЛ є важливим для координації між навколишнім середовищем і циркадним розподілом фізіологічних і поведінкових процесів, необхідних для енергетичного обміну і збільшення маси тіла. Це торкається синхронізації циклу активність-їжа/відпочинок-голодування, відновлення чутливості до інсуліну і ПТГ [31]. МЕЛ може впливати на синхронізацію генів годинника, запобігає десинхронізації, спричиненій NFD-індукованим ожирінням [18]. Циркадний ефект МЕЛ опосередкований коливаннями експресії генів циркадного ритму *Cycles Output Kaput (CLOCK)* і *Brain Muscle Arnt-Like*

*protein-1 (BMAL1)*, які мають вирішальне значення для циркадіанної регуляції метаболізму мітохондрій, добової варіативності рівня глюкози, тригліцеридів, синтезу ліпідів, ліпогенезу, ліполізу та обміну вуглеводів [32]. Порушення циркадного ритму індукує або прискорює розвиток ожиріння, МС, проте МЕЛ здатний змінити цю ситуацію на протилежну [33, 34].

МЕЛ схвалений Європейським агентством із лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) для лікування первинно психогенних станів у дорослих старше 55 років, які характеризуються емоційно обумовленими порушеннями кількості, якості чи часу сну [35]. Крім того, агоністи рецепторів МЕЛ випробовуються для корекції диссомній [36].

Диссомнії є відомим фактором ризику ожиріння і МС [37], ЦД2 [38] та ССЗ [39]. Зв'язок між диссомніями та МС добре встановлений і включає механізми негативного впливу порушень сну на регуляцію апетиту та споживання їжі, зміну терморегуляції, підвищену втомлюваність та зниження рівня фізичної активності [38, 40]. Диссомнії негативно впливають на циркадний ритм експресії основних метаболічних модифікаторів [41]. Зокрема, знижується рівень лептину та підвищується експресія греліну, що, своєю чергою, сприяє виникненню відчуття голоду, попри меншу енергетичну потребу в стані спокою [42]. МЕЛ послаблює сигнал пробудження центрального циркадного годинника, що сприяє засинанню. Крім того, МЕЛ зменшує активацію прекунеусу, покращує якість сну в пацієнтів з інсомнією і позитивно впливає на стан серцево-судинної системи [43]. МЕЛ здатний сприяти нормалізації сну шляхом пригнічення активності нейронів, які виділяють орексин [44].

Позитивний вплив МЕЛ на покращення якості сну може стати ще одним важливим етапом у регуляції порушень метаболізму у хворих на МС. Перш за все, МЕЛ впливає на орексигенні та анорексигенні нейрони й, отже, регулює апетит і витрати енергії [45]. МЕЛ пригнічує продукцію орексину і додатково регулює сон, що дозволяє віднести МЕЛ до потенційних лікарських засобів у лікуванні МС. По-друге, МЕЛ тісно пов'язаний із диссомніями, спричиненими розладами мікробіоти кишківника. Повідомляється, що включення 20 і 40 мг/кг МЕЛ до раціону усувало дисбактеріоз мікробіоти в товстій кишці, спричинений депривацією сну [46]. Таким чином, корекція диссомній за допо-

могою МЕЛ може мати значну роль у регуляції порушень сну й ожиріння при МС [45, 47].

### Метаболічний синдром, інсулінова резистентність і мелатонін

МЕЛ опосередковує свою дію через два різні G-білок (guanine nucleotide-binding proteins, G-proteins) спряжені 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*) [48]. Повідомляється, що експресія генів третього типу рецептора МЕЛ (MT3, або Mel1C, або *MTNR1C*) пригнічує генерацію активних форм кисню в мітохондріях, запобігає надходженню відновлювальних еквівалентів в електронно-транспортний ланцюг. Окрім мембранних рецепторів, важливу роль у функціонуванні МЕЛ відіграють орфанні ядерні рецептори МЕЛ (рецептори-«сироти») які пов'язані з ретиноїдами (retinoid orphan nuclear receptor alpha, ROR $\alpha$ )/retinoid Z receptor, RZR) [49, 50].

Обидві ізоформи MT1 і MT2 виявлені в острийцях Лангерганса. Крім того, експресія MT1 і MT2 відбувається в центральній нервовій системі та периферичних тканинах, зокрема в печінці та жировій тканині [50]. Пригнічуюча дія МЕЛ на секрецію інсуліну передається шляхом активації G-інгібіторного (G inhibitory protein, Gi)-білкового сигнального каскаду за участю вторинних месенджерів циклічного аденозинмонофосфату (cyclic adenosine monophosphate, cAMP), MT1 і MT2-залежна сигналізація і циклічного гуанозинмонофосфату (cyclic guanosine monophosphate, cGMP), MT2-залежна сигналізація [51].

МЕЛ знижує секрецію інсуліну шляхом пригнічення активності аденілатциклази (adenylate cyclase, AC) або гуанілатциклази (guanylate cyclase, GC) та зменшення рівня вторинних месенджерів, що ще більше послаблює активність протеїнкінази A (protein kinase A, PKA) або протеїнкінази G (protein-kinase G, PKG). Крім того, MT1 альтернативно з'єднується з G<sub>i</sub>-білками ((стимулюють фосфоліпазу C (phospholipase C, PLC)) і модулюють таким чином рівні інозитол-1,4,5-трифосфату (inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3) та Ca<sup>2+</sup>, що сприяє секреції інсуліну [48].

Продемонстровано, що МЕЛ покращує чутливість до інсуліну, індукує регенерацію  $\beta$ -клітин підшлункової залози, сприяє синте-

зу глікогену в печінці, і, таким чином знижує гіперглікемію в гризунів [31]. Однак на протиприроду ефектам МЕЛ у тварин, повідомляється, що МЕЛ призводить до підвищення ризику гіперглікемії в людей [47]. Зокрема, загальноприйнято вважати, що МЕЛ порушує гомеостаз глюкози, оскільки активація MT2 пов'язана зі сповільненим виділенням інсуліну і зниженням чутливості  $\beta$ -клітин до глюкози, що порушує гомеостаз глюкози, збільшує ризик розвитку ЦД2 в осіб з алелем G rs10830963 [47].

МЕЛ необхідний для функціонування інсулін-стимульованої фосфоінозитид-3-кінази (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)-протеїнкінази B (protein kinase B, Akt, PKB). У гепатоцитах МЕЛ за участю G<sub>i</sub>-білка опосередковує синтез глікогену через шлях субстрат інсулінового рецептора 1 ((insulin receptor substrate 1, IRS1)-phosphoinositide 3-kinase-протеїнкіназа C $\zeta$  (protein kinase C $\zeta$ , PKC $\zeta$ )-protein kinase B-глікогенсинтетаза кіназа-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK-3 $\beta$ )) [52]. У печінці щурів МЕЛ із метою регуляції глікогеногенезу сприяє експресії ключового клітинного регулятора сиртуїна 1 (sirtuin, SIRT1) та фосфорилуванню сигнального білка й активатора транскрипції 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) [53]. МЕЛ активує шлях insulin receptor substrate 1-phosphoinositide 3-kinase-protein kinase C $\zeta$ , що сприяє поглинанню глюкози в посмугованих м'язах мишей [54]. МЕЛ для запобігання IP також активує шлях cAMP-білок, що зв'язує cAMP-залежний елемент ((cAMP response element-binding protein, CREB)-peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 $\alpha$  (PGC-1 alpha)) [55].

У підшлунковій залозі МЕЛ через MT1, зв'язаний з G<sub>i</sub>-білком, сприяє пригніченню шляху cAMP-protein kinase A-cAMP response element-binding protein або через MT2 – пригніченню шляху guanosine monophosphate [47]. MT1 також може селективно зв'язуватися з G<sub>s</sub>-білком для регулювання рівнів inositol 1,4,5-trisphosphate і Ca<sup>2+</sup> в клітинах, через які МЕЛ збільшує секрецію інсуліну [56]. МЕЛ через MT1 із метою регуляції росту та диференціювання  $\beta$ -клітин активує сигнальний шлях інсуліноподібного фактора росту 1 (insulin like growth factor 1, IGF-1). Крім того, МЕЛ пригнічує експресію генів інсуліну через MT2 і сигнальний шлях прото-онкогенної серин/треонінової протеїнкінази (RAF proto-

## Огляди

oncogene serine/threonine-protein kinase, RAF1) сімейства мітоген-активованої протеїнкінази 3 (mitogen-activated protein kinase 3, MAP3K)-позаклітинної сигнал-регульованої кінази (extracellular signal-regulated kinase, ERK) [31]. Додаткові докази взаємодії між МЕЛ і метаболізмом глюкози отримані з досліджень асоціацій на рівні всього геному. Зокрема, поліморфізми в гені MT2 асоціюються з ПТГ, зниженою функцією  $\beta$ -клітин і підвищеним ризиком розвитку ЦД2 [57].

Використання МЕЛ у щурів із HFD-індукованим ожирінням протягом трьох або шести тижнів сприяло зниженню концентрації інсуліну в сироватці крові та індексу гомеостатичної моделі ІР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR). МЕЛ не впливає на вміст тригліцеридів та глюкози в сироватці крові, а також не сприяє збільшенню маси тіла, розвитку вісцерального ожиріння. *In vivo*, короткочасне введення МЕЛ покращує базальне поглинання глюкози та відповідь інсуліну на вміст глюкози в кардіоміоцитах ІР-щурів [57]. Продемонстровано негативну кореляцію між рівнем ендогенного МЕЛ уночі та ризиком розвитку ІР. Виявлено, що у хворих без ожиріння, які не страждають на ЦД2, незначне зниження екскреції МЕЛ уночі асоціюється з підвищеною ІР [58].

Встановлено, що низькі показники екскреції 6-сульфатоксимелатоніну (основного метаболіту МЕЛ) уночі в осіб із ПТГ обернено корелюють з ІР та вмістом інсуліну [59]. Однак повідомляється, що вживання МЕЛ, незалежно від часу його приймання, сприяє ПТГ [42]. Крім того, аналіз показників нічної екскреції 6-сульфатоксимелатоніну у волонтерів дозволив зробити висновок, що низька секреція МЕЛ незалежно пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ЦД2 [58]. Вважається, що вищі рівні ендогенної нічної секреції МЕЛ, ймовірно, насамперед через зниження чутливості до інсуліну, ІР, сприяють ПТГ. Водночас, зміни вмісту МЕЛ уранці супроводжуються пригніченням вивільнення інсуліну [60].

Результати рандомізованого клінічного дослідження продемонстрували, що приймання хворими із МС 8 мг/добу МЕЛ протягом 10 тижнів помірно покращує показники обхвату талії, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності і систолічного АТ, однак призводить лише до незначного зниження рівня препрандіальної глікемії [42]. Крім того, повідо-

мляється, що в пацієнтів з ожирінням, які отримували МЕЛ протягом 12 тижнів, спостерігається значне зниження показників Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance [61].

Тривале зниження секреції МЕЛ часто асоціюється не тільки з порушеннями ритму сну/неспанья, але й зі значним збільшенням ваги. Докази того, що порушення регуляції ритму сну/неспанья мають вирішальний вплив на паралельний перебіг метаболічних процесів, дозволяють припустити, що дія МЕЛ на метаболічну функцію може бути опосередкована не тільки його «прямою» дією на рівні ГГ, але й не менш значущим і «опосередкованим» впливом шляхом синхронізації ритму сну/неспанья із залученням вегетативної нервової системи [62].

Вплив МЕЛ може відбуватися також через індукцію  $\alpha$ -7 нікотинових холінорецепторів. Позитивна їх регуляція МЕЛ потенційно здатна безпосередньо регулювати ожиріння, оскільки агонізм  $\alpha$ -7 нікотинових холінорецепторів модулює активність нейронів ГГ, що беруть участь в оптимізації процесу споживання їжі [63]. Зміни в опіоїдергічній системі тісно пов'язані з прийомом їжі та його дисрегуляцією при ожирінні. Зростає кількість доказів, що вказують на значний вплив МЕЛ на опіоїдергічну систему. Ці ефекти включають позитивне регулювання циркадних рівнів  $\beta$ -ендорфіну, ендогенного агоніста  $\mu$ -опіоїдних рецепторів, а також зниження рівнів  $\kappa$ -опіоїдних рецепторів [64].

Отже, у сукупності наявні дані демонструють про те, що МЕЛ має потенціал для зниження ІМТ при МС. Однак, результати лише декількох рандомізованих контрольованих досліджень свідчать, що МЕЛ корисний для лікування метаболічних і ССЗ при МС [65].

## Висновки

З метою успішного лікування МС може знадобитися «ідеальний» лікарський засіб, який, окрім антагоністичної дії на тригерні фактори МС, здатний коригувати диссомнії. МЕЛ запропонований як допоміжний лікарський засіб у лікуванні ожиріння та пов'язаних із ним метаболічних захворювань, зокрема МС, ЦД2, стеатозу печінки, асоційованого з метаболічною дисфункцією, артеріальної гіпертензії та дисліпопротеїнемії.

МЕЛ є ефективним хронобіотиком, здатним змінювати фазу та амплітуду циркадних ритмів.

МЕЛ також має значні цитопротекторні властивості, запобігає низці наслідків МС на тваринних моделях. Отже, МЕЛ є потенційним кандидатом для лікування ожиріння при МС завдяки його біологічному впливу на метаболізм інсуліну та жирової тканини, ліполіз і мітохондріальні процеси, а також його антиоксидантним і проти-запальним властивостям.

Однак необхідні подальші довгострокові рандомізовані контрольовані дослідження з більшою гетерогенністю хворих на МС, визначенням біомаркерів МЕЛ, особливостей параметрів харчування, фізичних вправ і вживання МЕЛ. Дозу, час і тривалість приймання МЕЛ слід розглядати як варіант лікування серед факторів, що визначають його ефективність. Крім того, необхідно з'ясувати, чи використання МЕЛ в лікуванні МС є ефективним лише для осіб із гіпомелатонінемією або нечутливістю до МЕЛ. Отримані результати будуть надзвичайно корисними для розширення знань про МЕЛ як потенційного допоміжного лікарського засобу в лікуванні МС.

### Список використаної літератури

- Donohoe F, Wilkinson M, Baxter E, Brennan DJ. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) and obesity-related cancer. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 13;21(4):1241. doi:10.3390/ijms21041241.
- Moschonis G, Trakman GL. Overweight and obesity: the interplay of eating habits and physical activity. *Nutrients.* 2023 Jun 27;15(13):2896. doi:10.3390/nu15132896.
- Serhiyenko V, Serhiyenko A, Segin V, Serhiyenko L. Association of arterial stiffness, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, insulin resistance, and left ventricular diastolic dysfunction with diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Vessel Plus.* 2022 Feb 17;6:11. doi:10.20517/2574-1209.2021.83.
- Wu PW, Lai YW, Chin YT, Tsai S, Yang TM, Lin WT, et al. Stability and transformation of metabolic syndrome in adolescents: A prospective assessment in relation to the change of cardiometabolic risk factors. *Nutrients.* 2022 Feb 10;14(4):744. doi:10.3390/nu14040744.
- Ziegler D, Porta M, Papanas N, Mota M, Jermendy G, Beltramo E, et al. The role of biofactors in diabetic microvascular complications. *Curr Diabetes Rev.* 2022 Apr 6;18(4):e250821195830. doi:10.2174/1871527320666210825112240.
- Després JP. From syndrome X to cardiometabolic risk: clinical and public health implications. *Proc Nutr Soc.* 2020 Feb;79(1):4-10. doi:10.1017/S0029665119001010.
- Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018 Feb 26;20(2):12. doi:10.1007/s11906-018-0812-z.
- Mohamed SM, Shalaby MA, El-Shiekh RA, El-Banna HA, Emam SR, Bakr AF. Metabolic syndrome: risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches. *Food Chem Adv.* 2023 Dec;3(2):100335. doi:10.1016/j.focha.2023.100335.
- Abood SJ, Abdulsahib WK, Hussain SA, Ismail SH. Melatonin potentiates the therapeutic effects of metformin in women with metabolic syndrome. *Sci Pharm.* 2020 Jun 3;88(2):28. doi:10.3390/scipharm88020028.
- Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *Focus (Am Psychiatr Publ).* 2018 Jan;16(1):113-8. doi:10.1176/appi.focus.16101.
- Ahmad SB, Ali A, Bilal M, Rashid SM, Wani AB, Bhat RR, et al. Melatonin and health: Insights of melatonin action, biological functions, and associated disorders. *Cell Mol Neurobiol.* 2023 Aug;43(6):2437-58. doi:10.1007/s10571-023-01324-w.
- Genario R, Cipolla-Neto J, Bueno AA, Santos HO. Melatonin supplementation in the management of obesity and obesity-associated disorders: a review of physiological mechanisms and clinical applications. *Pharmacol Res.* 2021;163:105254. doi:10.1016/j.phrs.2020.105254.
- Doan SN, Patel SK, Xie B, Nelson RA, Yee LD. Disrupting the mood and obesity cycle: the potential role of metformin. *Obesities.* 2023 Feb 27; 3(1):59-75. doi:10.3390/obesities3010006.
- Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, Frei IC, Weissenberger D, Meyer-Gerspach AC, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2018 Apr 2;128(4):1538-50. doi:10.1172/JCI96139.
- Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, et al. Obesity pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 2017 Aug 1;38(4):267-96. doi:10.1210/er.2017-00111.
- Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Nov;13(11):633-43. doi:10.1038/nrendo.2017.90.
- Ehrampoush E, Homayounfar R, Davoodi SH, Zand H, Askari A, Kouhpayeh SA. Ability of dairy fat in inducing metabolic syndrome in rats. *Springerplus.* 2016 Nov 28;5(1):2020. doi:10.1186/s40064-016-3716-x.
- de Farias TDSM, Cruz MM, de Sa RCDC, Severi I, Perugini J, Senzacqua M, et al. Melatonin supplementation decreases hypertrophic obesity and inflammation induced by high-fat diet in mice. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Nov 5;10:750. doi:10.3389/fendo.2019.00750.
- Anderson G, Rodriguez M, Reiter RJ. Multiple sclerosis: melatonin, orexin, and ceramide interact with platelet activation coagulation factors and gut-microbiome-derived butyrate in the circadian dysregulation of mitochondria in glia and immune cells. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 5;20(21):5500. doi:10.3390/ijms20215500.
- André C, Guzman-Quevedo O, Rey C, Rémus-Borel J, Clark S, Castellanos-Jankiewicz A, et al. Inhibiting microglia expansion prevents diet-induced hypothalamic and peripheral inflammation. *Diabetes.* 2017 Apr;66(4):908-19. doi:10.2337/db16-0586.
- Sewaybricker LE, Huang A, Chandrasekaran S, Melhorn SJ, Schur EA. The significance of hypothalamic inflammation and gliosis for the pathogenesis of obesity in humans. *Endocr Rev.* 2023 Mar 4;44(2):281-96. doi:10.1210/endeve/bnac023.
- Valdearcos M, Douglass JD, Robblee MM, Dorfman MD, Stifter DR, Bennett ML, et al. Microglial inflammatory signaling orchestrates the hypothalamic immune response to dietary excess and mediates obesity susceptibility. *Cell Metab.* 2017 Jul 5;26(1):185-97.e3. doi:10.1016/j.cmet.2017.05.015.
- Boutin JA, Kennaway DJ, Jockers R. Melatonin: facts, extrapolations and clinical trials. *Biomolecules.* 2023 Jun 5;13(6):943. doi:10.3390/biom13060943.
- Sankar SB, Infante-Garcia C, Weinstock LD, Ramos-Rodriguez JJ, Hierro-Bujalance C, Fernandez-Ponce C, et al. Amyloid beta and diabetic pathology cooperatively stimulate cytokine expression in an Alzheimer's mouse model. *J Neuroinflammation.* 2020 Jan 28;17(1):38. doi:10.1186/s12974-020-1707-x.
- Kreutzer C, Peters S, Schulte DM, Fangmann D, Türk K, Wolff S, et al. Hypothalamic inflammation in human obesity is mediated by environmental and genetic factors. *Diabetes.* 2017 Sep;66(9):2407-15. doi:10.2337/db17-0067.
- Ludwig DS, Aronne LJ, Astrup A, de Cabo R, Cantley LC, Friedman MI, et al. The carbohydrate-insulin model: a physiological perspective on the obesity pandemic. *Am J Clin Nutr.* 2021 Dec 1;114(6):1873-85. doi:10.1093/ajcn/nqab270.
- Besharse JC, McMahon DG. The retina and other light-sensitive ocular clocks. *J Biol Rhythms.* 2016 Jun;31(3):223-43. doi:10.1177/0748730416642657.

## Огляди

28. De Sousa Rodrigues ME, Houser MC, Walker DI, Jones DP, Chang J, Barnum CJ, et al. Targeting soluble tumor necrosis factor as a potential intervention to lower risk for late-onset Alzheimer's disease associated with obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. *Alzheimers Res Ther.* 2019 Dec 31;12(1):1. doi:10.1186/s13195-019-0546-4.
29. Liu Z, Gan L, Luo D, Sun C. Melatonin promotes circadian rhythm-induced proliferation through Clock/histone deacetylase 3/c-Myc interaction in mouse adipose tissue. *J Pineal Res.* 2017 May;62(4):e12383. doi:10.1111/jpi.12383.
30. Hong F, Pan S, Xu P, Xue T, Wang J, Guo Y, et al. Melatonin orchestrates lipid homeostasis through the hepatointestinal circadian clock and microbiota during constant light exposure. *Cells.* 2020 Feb 20;9(2):489. doi:10.3390/cells9020489.
31. Li Y, Ma J, Yao K, Su W, Tan B, Wu X, et al. Circadian rhythms and obesity: Timekeeping governs lipid metabolism. *J Pineal Res.* 2020 Oct;69(3):e12682. doi:10.1111/jpi.12682.
32. Choi Y, Nakamura Y, Akazawa N, Park I, Kwak HB, Tokuyama K, et al. Effects of nocturnal light exposure on circadian rhythm and energy metabolism in healthy adults: A randomized crossover trial. *Chronobiol Int.* 2022 Apr;39(4):602-12. doi:10.1080/07420528.2021.2014517.
33. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. Pathophysiological and clinical aspects of the circadian rhythm of arterial stiffness in diabetes mellitus: A minireview. *Endocr Regul.* 2022 Oct 20;56(4):284-94. doi:10.2478/enr-d2022-0031.
34. Ramos-Lopez O, Samblas M, Milagro FI, Riezu-Boj JI, Crujeiras AB, Martinez JA, et al. Circadian gene methylation profiles are associated with obesity, metabolic disturbances and carbohydrate intake. *Chronobiol Int.* 2018 Jul;35(7):969-81. doi:10.1080/07420528.2018.1446021.
35. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O; Insomnia Study Group of the Spanish Sleep Society (SES). Melatonin in sleep disorders. *Neurologia (Engl Ed).* 2022 Sep;37(7):575-85. doi:10.1016/j.nrleng.2018.08.004.
36. Riha RL. The use and misuse of exogenous melatonin in the treatment of sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med.* 2018 Nov;24(6):543-8. doi:10.1097/MCP.0000000000000522.
37. Guerrero-Vargas NN, Espitia-Bautista E, Buijs RM, Escobar C. Shift-work: is time of eating determining metabolic health? Evidence from animal models. *Proc Nutr Soc.* 2018 Aug;77(3):199-215. doi:10.1017/S0029665117004128.
38. Bacaro V, Ballesio A, Cerolini S, Vacca M, Poggiogalle E, Donni LM, et al. Sleep duration and obesity in adulthood: An updated systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract.* 2020 Jul-Aug;14(4):301-9. doi:10.1016/j.orcp.2020.03.004.
39. Shih DP, Lin PY, Liang WM, Tseng PC, Kuo HW, Wang JY. Sleep duration and effort-reward imbalance (ERI) associated with obesity and type II diabetes mellitus (T2DM) among Taiwanese middle-aged public servants. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Sep 9;17(18):6577. doi:10.3390/ijerph17186577.
40. Lao XQ, Liu X, Deng HB, Chan TC, Ho KF, Wang F, et al. Sleep quality, sleep duration, and the risk of coronary heart disease: A Prospective Cohort Study with 60,586 adults. *J Clin Sleep Med.* 2018 Jan 15;14(1):109-17. doi:10.5664/jcsm.6894.
41. Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Jun;13(6):338-51. doi:10.1038/nrendo.2016.222.
42. Peneva VM, Terzieva DD, Mitkov MD. Role of melatonin in the onset of metabolic syndrome in women. *Biomedicines.* 2023 May 30;11(6):1580. doi:10.3390/biomedicines11061580.
43. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol.* 2018 Aug;175(16):3190-9. doi:10.1111/bph.14116.
44. Sharma R, Sahota P, Thakkar MM. Melatonin promotes sleep in mice by inhibiting orexin neurons in the perifornical lateral hypothalamus. *J Pineal Res.* 2018 Sep;65(2):e12498. doi:10.1111/jpi.12498.
45. Suriagandhi V, Nachiappan V. Protective effects of melatonin against obesity-induced by leptin resistance. *Behav Brain Res.* 2022 Jan 24;417:113598. doi:10.1016/j.bbr.2021.113598.
46. Gao T, Wang Z, Dong Y, Cao J, Lin R, Wang X, et al. Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice. *J Pineal Res.* 2019 Aug;67(1):e12574. doi:10.1111/jpi.12574.
47. Guan Q, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. Mechanisms of melatonin in obesity: A review. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 25;23(1):218. doi:10.3390/ijms23010218.
48. Nikolaev G, Robeva R, Konakchieva R. Membrane melatonin receptors activated cell signaling in physiology and disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 31;23(1):471. doi:10.3390/ijms23010471.
49. Ma H, Kang J, Fan W, He H, Huang F. ROR: nuclear receptor for melatonin or not? *Molecules.* 2021 May 4;26(9):2693. doi:10.3390/molecules26092693.
50. Roberts FL, Cataldo LR, Fex M. Monoamines' role in islet cell function and type 2 diabetes risk. *Trends in Molecular Medicine.* 2023 Dec;29(12):1045-58. doi:10.1016/j.molmed.2023.08.009.
51. Patel R, Parmar N, Pramanik Palit S, Rathwa N, Ramachandran AV, Begum R. Diabetes mellitus and melatonin: Where are we? *Biochimie.* 2022 Nov;202:2-14. doi:10.1016/j.biochi.2022.01.001.
52. Song J, Zhang H, Wang Z, Xu W, Zhong L, Cao J, et al. The role of FABP5 in radiation-induced human skin fibrosis. *Radiat Res.* 2018 Feb;189(2):177-86. doi:10.1667/RR14901.1.
53. Chen J, Xia H, Zhang L, Zhang H, Wang D, Tao X. Protective effects of melatonin on sepsis-induced liver injury and dysregulation of gluconeogenesis in rats through activating SIRT1/STAT3 pathway. *Biomed Pharmacother.* 2019 Sep;117:109150. doi:10.1016/j.biopha.2019.109150.
54. Santos RMD, Machado NEDS, Cantiga-Silva C, Belardi BE, Tsosura TVS, Chiba FY, et al. Modulatory influence of melatonin on apical periodontitis in Wistar rats fed a high-fat diet. *Arch Oral Biol.* 2023 Sep;153:105749. doi:10.1016/j.archoralbio.2023.105749.
55. Gomes PRL, Vilas-Boas EA, Leite EA, Munhoz AC, Lucena CF, Amaral FGD, et al. Melatonin regulates maternal pancreatic remodeling and B-cell function during pregnancy and lactation. *J Pineal Res.* 2021 Aug;71(1):e12717. doi:10.1111/jpi.12717.
56. Ferreira MA Jr, Azevedo H, Mascarello A, Segretti ND, Russo E, Russo V, et al. Discovery of ACH-000143: A novel potent and peripherally preferred melatonin receptor agonist that reduces liver triglycerides and steatosis in diet-induced obese rats. *J Med Chem.* 2021 Feb 25;64(4):1904-29. doi:10.1021/acs.jmedchem.0c00627.
57. Overberg J, Kalveram L, Keller T, Krude H, Kühnen P, Wiegand S. Interactions between nocturnal melatonin secretion, metabolism, and sleeping behavior in adolescents with obesity. *Int J Obes (Lond).* 2022 May;46(5):1051-8. doi:10.1038/s41366-022-01077-4.
58. McMullan CJ, Curhan GC, Schernhammer ES, Forman JP. Association of nocturnal melatonin secretion with insulin resistance in nondiabetic young women. *Am J Epidemiol.* 2013 Jul 15;178(2):231-8. doi:10.1093/aje/kws470.
59. Reutrakul S, Van Cauter E. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. *Metabolism.* 2018 Jul;84:56-66. doi:10.1016/j.metabol.2018.02.010.
60. Cipolla-Neto J, Amaral F. Melatonin as a hormone: New physiological and clinical insights. *Endocr Rev.* 2018 Dec 01;39(6):990-1028. doi:10.1210/er.2018-00084.5094958.
61. Sun H, Wang X, Chen J, Gusdon AM, Song K, Li L, et al. Melatonin treatment improves insulin resistance and pigmentation in obese patients with acanthosis nigricans. *Int J Endocrinol.* 2018 Mar 12;2018:2304746. doi:10.1155/2018/2304746.
62. Biggio G, Biggio F, Talani G, Mostallino MC, Aguglia A, Aguglia E, et al. Melatonin: from neurobiology to treatment. *Brain Sci.* 2021 Aug 25;11(9):1121. doi:10.3390/brainsci11091121.
63. Ding M, Feng N, Tang D, Feng J, Li Z, Jia M, et al. Melatonin prevents Drp1-mediated mitochondrial fission in diabetic hearts through SIRT1-PGC1 $\alpha$  pathway. *J Pineal Res.* 2018 Sep;65(2):e12491. doi:10.1111/jpi.12491.
64. Pecina M, Karp JF, Mathew S, Todtenkopf MS, Ehrich EW, Zubietta JK. Endogenous opioid system dysregulation in depression: implications for new therapeutic approaches. *Mol Psychiatry.* 2019 Apr;24(4):576-87. doi:10.1038/s41380-018-0117-2.
65. Cardinali DP, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin's benefits and risks as a therapy for sleep disturbances in the elderly: current insights. *Nat Sci Sleep.* 2022 Oct 14;14:1843-55. doi:10.2147/NSS.S380465.

## Список скорочень

**ГТ** – гіпоталамус  
**ІР** – інсулінова резистентність  
**МЕЛ** – мелатонін  
**МС** – метаболічний синдром  
**ІТТ** – порушення толерантності до глюкози  
**ЦД2** – цукровий діабет 2-го типу  
**cAMP** – cyclic adenosine monophosphate  
**HFD** – high fat diet  
**MT** – melatonin receptor

## Metabolic syndrome, obesity, insulin resistance and melatonin

**V.A. Serhiyenko, V.B. Sehin, M.Ye. Hotsko, L.M. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

**Abstract.** The metabolic syndrome (MetS) is a cluster of risk factors for cardiovascular disease including obesity, dyslipoproteemia, chronic low-grade inflammation, oxidative stress, and insulin resistance. Furthermore, individuals suffering from MetS experience dyssomnia, insomnia, and other disruptions in their circadian rhythm, which are linked to accelerated weight gain, the onset of type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease. Therefore, for the successful treatment of MetS, a potential adjuvant drug is needed that, in addition to antagonizing the trigger factors of MetS, could also correct dyssomnias. Melatonin (MEL) is an effective chronobiotic capable of altering the phase and amplitude of circadian rhythms. There is strong evidence for a link between circadian clock disruption and the development of obesity, and MEL is thought to be involved in energy metabolism and body weight regulation. Remodeling of hypothalamic structures can negatively affect the function of neuroendocrine regulatory circuits and contribute to the development of obesity. Intracellular crosstalk between MEL and insulin signaling pathways may be involved in cellular mechanisms controlling body weight and circadian blood glucose rhythms. 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. MEL deficiency or impaired neurohormone receptor expression are associated with obesity, hypertension, MetS, and type 2 diabetes mellitus. In addition, MEL and its drugs have proven effective in restoring circadian rhythm and correcting disorders associated with obesity. However, questions remain unclear about the specific effects of MEL on the course of obesity in MetS. The review examines some issues of the pathogenetic links of MetS, in particular, the significance of obesity, neuroinflammatory reactions in the hypothalamus, dyssomnia, and insulin resistance. Particular attention is paid to describing the features of the mechanisms of MEL action, as well as analyzing data from experimental and clinical trials.

**Key words:** metabolic syndrome, obesity, dyssomnia, insulin resistance, melatonin.

**Для цитування:** Сергієнко В.О., Сегін В.Б., Гоцько М.Є., Сергієнко Л.М., Сергієнко О.О. Метаболічний синдром, ожиріння, інсулінова резистентність і мелатонін. *Ендокринологія*. 2024;29(1):58-65. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.58.

**Адреса для листування:** Сергієнко Вікторія Олександрівна, serhiy-enkov@gmail.com; Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів 79010, Україна.

**Відомості про авторів:** Сергієнко Вікторія Олександрівна, д-рка мед. наук, професорка кафедри ендокринології, проректорка з наукової роботи, ORCID: 0000-0002-6414-0956; Сегін Володимир Богданович, аспірант кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0002-8046-8011; Гоцько Марта Євстахіївна, канд. мед. наук, доцентка кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0003-3490-6196; Сергієнко Людмила Михайлівна, канд. біол. наук, доцентка кафедри медичної біології та генетики, ORCID: 0000-0001-9873-9847; Сергієнко Олександр Олексійович, д-р мед. наук, професор кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0001-7519-2279.

**Особистий внесок:** Сергієнко В.О. – вивчення літератури, аналіз літературних джерел і написання тексту; Сегін В.Б. – вивчення літератури, аналіз літературних джерел і написання тексту; Гоцько М.Є. – аналіз літературних джерел і написання тексту; Сергієнко Л.М. – аналіз літературних джерел і написання тексту; Сергієнко О.О. – аналіз літературних джерел, написання та редагування тексту.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування МОН України за планом науково-дослідної роботи «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» (№ держреєстрації 0120U002142).

**Декларація з етики:** автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Стаття:** надійшла до редакції 12.01.2024 р.; перероблена 21.01.2024 р.; прийнята до друку 08.03.2024 р.; надрукована 30.03.2024 р.

**For citation:** Serhiyenko VA, Sehin VB, Hotsko MYe, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Metabolic syndrome, obesity, insulin resistance and melatonin. *Endokrynologia*. 2024;29(1): 58-65. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.58.

**Correspondence address:** Serhiyenko Victoria Alexandrivna, serhiy-enkov@gmail.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekar-ska Str., 69, Lviv 79010, Ukraine.

**Information about the authors:** Serhiyenko Victoria Alexandrivna, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Endocrinology, Vice-rector for Scientific Research, ORCID: 0000-0002-6414-0956; Sehin Volodymyr Bogdanovich, PhD-student at the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-8046-8011; Hotsko Marta Evstakhiivna, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-3490-6196; Serhiyenko Ludmila Mykhaylivna, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor of the Department of Medical Biology and Genetics, ORCID: 0000-0001-9873-9847; Serhiyenko Alexandr Alexeevich, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-7519-2279.

**Personal contribution:** Serhiyenko V.A. – study of literature, analysis of literary sources and writing a text; Sehin V.B. – study of literature, analysis of literary sources and writing a text; Hotsko M.Ye. – analysis of literary sources and writing a text; Serhiyenko L.M. – analysis of literary sources and writing a text; Serhiyenko A.A. – analysis of literature sources and text editing.

**Funding:** the article was prepared within the budgetary funding of the Ministry of Education and Science of Ukraine under the plan of research work «Features of pathogenesis, diagnosis and treatment of cardiovascular, digestive, endocrine and respiratory system diseases in clinic and experiment» (state registration number 0120U002142).

**Declaration of ethics:** the authors declare no conflict of interest or financial obligations.

**Article:** received January 12, 2024; revised January 21, 2024; accepted March 08, 2024; published March 30, 2024.