

Вплив мелатоніну на стан оксидантного стресу при метаболічному синдромі

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

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. Метаболічний синдром (МС) – це сукупність кількох взаємопов'язаних кардіометаболічних чинників ризику, таких як абдомінальне ожиріння, порушення толерантності до глюкози/гіперглікемія, дисліпопротеїнемія, а також протромботичних та прозапальних станів. Оксидантний стрес (ОС), що виникає внаслідок надмірного внутрішньоклітинного накопичення реактивних форм кисню (РФК) і азоту (РФА), інших вільних радикалів сприяє розвитку ожиріння, МС, стеатотичної хвороби печінки, пов'язаної з метаболічною дисфункцією (СХПМД), метаболічної кардіоміопатії, цукрового діабету 2-го типу (ЦД2). Посилення ОС призводить до прискореного утворення кінцевих продуктів глікування, що ініціює каскад патофізіологічних сигнальних шляхів з утворенням прозапальних цитокінів і, таким чином, ще більше активує ОС. З метою оптимізації негативного впливу вільних радикалів широко застосовують антиоксиданти, особливе місце серед яких посідає гормон епіфіза мелатонін (МЕЛ). Нейрогормон володіє прямими, непрямими та рецепторно-опосередкованими ефектами. Зокрема, МЕЛ та його метаболіти є прямими поглиначами більшості вільних радикалів в клітинах, із певною специфічною спорідненістю до субстратів. МЕЛ є більш ефективним у захопленні гідроксильних радикалів і зменшує перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) під час окиснювальних викликів, ймовірно, шляхом затримки його ініціації, а не прямого знешкодження пероксидних радикалів. МЕЛ, завдяки активації антиоксидантних і пригнічення прооксидантних ферментів, ліпоксигеназ і, ймовірно, хінонредуктази 2, активації мРНК антиоксидантних ферментів і збільшення внутрішньоклітинного глутатіону (GSH), відновлює окисно-відновну рівновагу. Однак, залишаються нез'ясованими особливості впливу МЕЛ на перебіг МС і коморбідних захворювань. **Метою** цього огляду є з'ясування особливостей механізмів антиоксидантного впливу МЕЛ при МС, а також аналіз даних експериментальних досліджень та клінічних випробувань.

Ключові слова: мелатонін, оксидантний стрес, метаболічний синдром, ожиріння, стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією, метаболічна кардіоміопатія, цукровий діабет.

МС – це сукупність взаємопов'язаних кардіометаболічних чинників ризику, зокрема ожиріння, порушення толерантності до глюкози/гіперглікемії, атерогенної дисліпопротеїнемії, протромботичних і прозапальних станів. Ці чинники підвищують ризик розвитку ЦД2, СХПМД, артеріальної гіпертензії, метаболічної кардіоміопатії та серцевої недостатності [1, 2].

Патогенез МС значною мірою зумовлений дисбалансом прооксидантів і антиоксидантів [3], зокрема, надлишок РФК та РФА призводить до

ОС [4]. У пацієнтів із МС спостерігається пригнічення активності антиоксидантних ферментів та вищі рівні маркерів ОС, головним чином ПОЛ [5]. ОС, що виникає внаслідок надмірного внутрішньоклітинного накопичення РФК і РФА та інших вільних радикалів сприяє розвитку ожиріння, МС, ЦД2, посттравматичного стресового розладу та інш. [3]. 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 [6].

Порушення толерантності до глюкози/гіперглікемія і дисліпопротеїнемія збільшують продукцію РФК та окиснювальне пошкодження, сприяють розвитку інсулінової резистентності (ІР), ендотеліальної дисфункції та енергетичного дисметаболізму [7, 8]. Дисбаланс між активністю каталази (КАТ) і Cu-Zn супероксиддисмутази (СОД) та продукцією РФК підвищує ризик розвитку ОС. Надлишкове утворення РФК і РФА та/або знижена здатність їх усунення при ОС-асоційованих розладах сприяє пригніченню активності антиоксидантних ферментів, що призводить до оксидантного ушкодження [9].

Ожиріння, МС та їх ускладнення пов'язані також із метазапаленням (хронічним запаленням низької інтенсивності (ХЗНІ), мітохондріальною дисфункцією, клітинним апоптозом та ОС, які своєю чергою, можуть бути причиною порушень секреції інсуліну, ІР та енергетичного гомеостазу [10].

З метою оптимізації негативного впливу вільних радикалів широко застосовують антиоксиданти (бета-каротин, вітаміни С і Е, селен та ін.) [11]. Особливе місце серед антиокислювачів посідає гормон епіфіза МЕЛ [12, 13]. Зокрема, вважається, що МЕЛ є більш потужним поглиначем вільних радикалів, ніж вітамін Е [14].

В останні роки спостерігається зацікавленість до вивчення взаємозв'язків між МС, ожирінням, ОС і МЕЛ [15]. Припускають, що МЕЛ зменшує ОС завдяки своїм потенційним властивостям поглинання вільних радикалів [16].

МЕЛ: особливості антиоксидантних ефектів

Вивільнення МЕЛ з епіфіза, яке опосередковується супрахізматичним ядром, є центральним регулятором добового ритму. Десинхронізація циркадного ритму викликає метаболічні порушення [14]. Зокрема, гострими наслідками десинхронозу можуть бути порушення чутливості до інсуліну, секреції кортизолу та МЕЛ, артеріального тиску, модуляції серцевої діяльності автономною нервовою системою тощо [17]. Десинхронізація добових ритмів асоціюється з низкою захворювань, зокрема, серцево-судинними та метаболічними розладами [18, 19].

Продемонстровано, що в самців щурів лінії Wistar, які знаходились в умовах примусової десинхронізації внутрішніх ритмів, спостерігаються порушення рухової активності, дисліпопротеїнемія, значна гіпертрофія пучкової зони

кори надниркових залоз, низька експресія білків β -субодиниці інсулінового рецептора (insulin receptor subunits β , IR β), субстрату інсулінового рецептора 2 (insulin receptor substrates 2, IRS2), фосфатидилінозитол-3-кінази (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K), протеїнкінази В (protein kinase B, Akt), СОД, КАТ, а також підвищена експресія фосфоенолпіруваткарбоксикінази (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) в печінці. Вихідні показники частоти серцевих скорочень і середнього артеріального тиску зберігались, однак спостерігається зниження барорефлекторної чутливості [20]. Отже, десинхронізація добового часу може спричинити кардіометаболічні порушення.

Центральна нервова система і мозок схильні до ОС, а використання антиоксидантів, таких як МЕЛ, може запобігти прооксидантно-антиоксидантному дисбалансу [21]. Продемонстровано, що пероральне призначення 10 мг МЕЛ/кг маси тіла протягом 15 днів сприяє зменшенню вмісту 4-гідроксиноненалу (4-hydroxynonenal, 4-HNE) – одного з основних цитотоксичних альдегідів ПОЛ, запобігає підвищенню рівнів гомоцистеїну, амілоїду- β 42 (amyloid- β 42) і таубілка (microtubule-associated protein tau, MAPT) в структурах гіпокампа та кори головного мозку щурів із стрептозотоцином (streptozotocin, STZ)-нікотинамід індукованим ЦД2.

Вважається, що виявлені зміни зумовлені зниженням рівнів дофаміну, серотоніну та глутамату і свідчать про регуляторний вплив МЕЛ на нейромедіаторні шляхи центральної нервової системи [22, 23]. Імовірно, що екзогенний МЕЛ здатний впливати на накопичення та вивільнення нейромедіаторів у гіпоталамусі шляхом модифікації механізмів їх поглинання, а не шляхом конкуренції з трансмітером [24, 25]. МЕЛ значно знижує рівень каспази-3 (caspase-3, CASP3) та апоптотичного білка (apoptosis regulator, Bax), а також суттєво збільшує кількість антиапоптотичного білка (apoptosis regulator, Bcl-2) та гліальних фібрилярних кислих протеїнів (glial fibrillary acidic protein, GFAP)-позитивних астроцитів. Відомо, що рівень співвідношення апоптотичного білка та Bcl-2 визначає виникнення апоптозу клітин [26]. Отже, МЕЛ володіє антиапоптотичними ефектами й запобігає структурним змінам у гіпокампі та корі головного мозку.

МЕЛ діє безпосередньо через рецепторзалежні сигнальні шляхи, а також опосередковано

Огляди

як поглинач вільних радикалів. МЕЛ опосередковує свою дію через два різні G-білки (guanine nucleotide-binding proteins, G-proteins) спряжені рецептори (G protein-coupled receptors, GPCR), а саме рецептор МЕЛ 1-го типу (Melatonin receptor type 1A) та рецептор МЕЛ 2-го типу (Melatonin receptor type 1B). При зв'язуванні з рецепторами МЕЛ може впливати на кровоносні судини та серце [27].

Повідомляється, що експресія генів рецептора МЕЛ 3-го типу (Melatonin receptor type 1C) пригнічує генерацію РФК в мітохондріях (Мт), запобігає надходженню відновлювальних еквівалентів в електронно-транспортний ланцюг [28]. Білок рецептора МЕЛ 3-го типу на 95% ідентичний хінон-редуктази 2 (quinone reductase 2, QR2) людини [29]. Оскільки рецептор МЕЛ 3-го типу є цитозольним ферментом, то МЕЛ спроможний здійснювати антиоксидантну дію рецепторно-незалежним від клітинної поверхні шляхом. МЕЛ здатний діяти як природний антиоксидант і поглинач, зменшувати вміст РФА і РФК, що сприяє підтримці окисно-відновного гомеостазу у клітинах та їх захисту від ОС [30].

Зв'язування МЕЛ з рецептором 1-го типу ініціює каскад клітинних подій, які призводять до транслокації сиртуїну 3 (nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)-dependent deacetylase sirtuin-3, SIRT3) в мембрани ендоплазматичного ретикулуму, пов'язані із Мт (mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes, MAMs), зону взаємодії Мт з ендоплазматичним ретикулумом [31].

На користь антиоксидантних властивостей МЕЛ свідчать наступні положення: ідентифіковано метаболіт МЕЛ, циклічний-3-гідроксимелатонін (cyclic-3-hydroxymelatonin, сЗОНМ), який утворюється в результаті знешкодження двох гідроксильних радикалів; МЕЛ здатний безпосередньо поглинати киснево-центровані вільні радикали (oxygen-centered radicals, OCR) і РФК, а також зменшувати інтенсивність окиснювального пошкодження ключових біологічних клітинних макромолекул; циклічний-3-гідроксимелатонін також бере участь у детоксикації радикалів, як і його наступні метаболіти, N-ацетил-N-форміл-5-метоксикінурамін (N-acetyl-N-formyl-5-methoxykynuramine, АФМК), N-ацетил-5-метоксикінурамін (N-acetyl-5-methoxykynuramine, АМК). Цей антиоксидантний каскад дозволяє МЕЛ передбачувано нейтралізувати до десяти продуктів, що контрастує з

класичними поглиначами вільних радикалів, які детоксикують лише одну окиснювальну молекулу [12, 32]. Таким чином, метаболіти МЕЛ мають антиоксидантні ефекти та посилюють його дію [33].

Отже, МЕЛ володіє прямими, непрямими та рецепторно-опосередкованими ефектами. Зокрема, нейрогормон та його метаболіти є прямими поглиначами більшості вільних радикалів у клітинах із певною специфічною спорідненістю до субстрату. МЕЛ – це не потужний прямий поглинач супероксидного аніон-радикала, але більш ефективний у захопленні гідроксильних радикалів, ніж його метаболіти або попередники (N-ацетилсеротонін і серотонін). МЕЛ зменшує ПОЛ під час окиснювальних викликів, ймовірно, шляхом затримки його ініціації, а не прямого знешкодження пероксидного радикала [13].

Окрім цих прямих (безпосередніх) ефектів, МЕЛ діє опосередковано, а саме, відновлює окисно-відновну рівновагу шляхом активації антиоксидантних ферментів (СОД, глутатіонпероксидази (ГПО), глутатіонредуктази й КАТ); пригнічення активності прооксидантних ферментів (синтаз оксиду азоту (nitric oxide synthases, NOS), ліпоксигенази і, ймовірно, хінонредуктази 2 [28]. МЕЛ, в основному, підвищує рівні мРНК Mn СОД, Cu-Zn СОД і ГПО, а також внутрішньоклітинні рівні GSH. Цей ефект досягається шляхом стимуляції γ -глутамілцистеїнсинтази (γ -glutamylcysteine synthase, GCL), ферменту, що обмежує швидкість синтезу GSH [24]. МЕЛ також регулює транскрипційний фактор Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2), який зв'язується в ядрі з елементом антиоксидантної відповіді (antioxidant response element, ARE) на промоторній ділянці СОД і ГПО [33].

Вплив МЕЛ на процеси адипогенезу, ожиріння та стан ОС

Адипогенез тісно пов'язаний із процесами утворення РФК, зокрема, жирова тканина є одним з основних джерел РФК при МС [34, 35]. Мезенхімальні стовбурові клітини (mesenchymal stem cells, MSCs) шляхом диференціювання переходять у білі, бежеві та бурі преадипоцити й, надалі, зрілі адипоцити [36]. Ожиріння характеризується накопиченням білої жирової тканини (white adipose tissue, WAT) і при МС спостерігається нагромадження білих адипоцитів (white adipocytes, WA), яке є більш

інтенсивним у вісцеральній ділянці. «Побуріння» білих адипоцитів пов'язане з покращенням метаболічних фенотипів, зокрема, активацією ліполізу. Отже, пошук фармакологічних підходів із метою досягнення ефектів «побуріння» білих адипоцитів є новим напрямком у лікуванні ожиріння, а МЕЛ володіє такими ефектами [37].

Продемонстровано, що МЕЛ сприяє диференціації мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих із ліпоаспіратів людини та щурів лінії Zucker diabetic fatty (ZDF) з ожирінням. Крім того, МЕЛ посилює експресію термогеніну (thermogenin, uncoupling protein 1, UCP1) та γ -коактиватора-1- α рецептора, що активується проліфератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α) в диференційованих адипоцитах. Ці результати свідчать, що МЕЛ збільшує кількість бурої жирової тканини (brown adipose tissue, BAT) внаслідок трансдиференціації адипоцитів і диференціації *de novo* [38]. Крім того, МЕЛ регулює експресію генів термогеніну, який, як відомо, пригнічує продукцію мітохондріальних РФК, ймовірно, шляхом зниження мембранного потенціалу Мт (mitochondria membrane potential, ММР) [39, 40].

Повідомляється, що додавання в питну воду одного мг МЕЛ/кг/добу, протягом десяти тижнів мишам-самцям лінії C57BL/6 з ожирінням, індукованим високожировою дієтою (high fat diet, HFD), запобігає збільшенню маси тіла. Виявлені зміни відбуваються завдяки зниженню швидкості ліпогенезу та активації ліполітичної здатності білих адипоцитів зі збільшенням споживання кисню та експресії рецепторів- γ коактиватора проліфератора пероксисом 1- α . У сукупності це запобігає гіпертрофії адипоцитів, і, відповідно, зменшенню ожиріння. Нарешті, МЕЛ зменшує утворення «корончастої» структури (crown-like-structure, CLS), а також знижує експресію генів лептину і моноцитарного хемотаксичного протеїну-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) [41]. Отже, МЕЛ демонструє потенціал для відновлення протизапального й оксидантного статусу в адипоцитах тварин з ожирінням.

Вживання щурами-самцями лінії Wistar з ожирінням, індукованим високожировою дієтою, 4 мг МЕЛ/кг протягом 12 тижнів сприяє зменшенню ваги, рівня малонового діальдегіда (МДА), інтерлейкіна (ІЛ)-6, сечової кислоти,

глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, GSH, оксиду азоту та циркулюючого обестатину в крові, жировій тканині та печінці. Отже, МЕЛ активно залучений для корекції порушень ліпідного і печінкового метаболізму при ожирінні. Ймовірними шляхами впливу МЕЛ може бути пригнічення ОС/ХЗНІ-залежних механізмів та підвищення рівня циркулюючого обестатину [42].

Внутрішньоперитонеальне введення 20 мг МЕЛ/кг протягом 12 тижнів мишам лінії C57BL/6J з ожирінням, індукованим високожировою дієтою стимулює активність бурої жирової тканини, супроводжується зменшенням ваги, ІР, гіпертрофії адипоцитів і проявів ХЗНІ та СХПМД. Крім того, МЕЛ сприяє збільшенню експресії термогеніна в бурій жировій тканині. Зокрема, МЕЛ спричиняє зсув енергетичного метаболізму на користь утилізації жирів, підвищує рівень фактора росту фібробластів 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) в жировій тканині й печінці; активність СОД, КАТ, ГПО в печінці та фосфорилування АМФ-активованої протеїнкінази (AMP-activated protein kinase, АМРК) в посмугованих м'язах. Ймовірно, що ці ефекти МЕЛ залежать від стану активності експресії фактора росту фібробластів 21 [40]. Відомо, що цей фактор росту регулює диференціювання в бурі адипоцити (brown adipocytes, BA), зокрема, підвищує регуляцію термогеніна та рецепторів- γ коактиватора проліфератора пероксисом 1- α , отже, сприяє термогенезу в жировій тканині [40].

Продемонстровано, що у хворих з ожирінням, які отримували 10 мг МЕЛ/добу протягом одного місяця на тлі гіпокалорійної дієти, спостерігається значне зниження маси тіла, зменшення концентрації МДА, значуще зростання рівнів адипонектину та оментину-1, а також активності глутатіонредуктази [43].

Результати рандомізованого клінічного дослідження (РКД) впливу шести мг МЕЛ/добу або плацебо з низькокалорійною дієтою протягом 40 днів на показники ХЗНІ та ОС у жінок з ожирінням показали, що МЕЛ сприяє значущому зменшенню середніх рівнів фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α), ІЛ-6, високочутливого С-реактивного білка (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) та МДА в сироватці крові [44]. Результати РКД у хворих із МС продемонстрували, що призначення 6 мг/добу МЕЛ у капсулах протягом 12-тижневого періоду сприяє зна-

Огляди

чушому зниженню рівня ендотеліну-1 та МДА, а також вірогідному збільшенню активності СОД [45].

Вплив МЕЛ на антиоксидантну систему печінки

Відомо, що порушення гомеостазу печінки сприяє розвитку ряду метаболічних захворювань, а Мт та ендоплазматичний ретикулум є ключовими регуляторами метаболізму. Ці органели, з метою обміну ліпідів, Ca^{2+} та регуляції клітинного гомеостазу, контролю сигналізації та метаболізму інсуліну в печінці, взаємодіють на ділянках мембрани ендоплазматичного ретикулуму, пов'язаної з Мт.

МЕЛ відіграє важливу роль у мітохондріальному гомеостазі, зокрема підтримує потік електронів, підвищує активність комплексів I і IV дихального ланцюга, перешкоджає злиттю Мт при ОС [46]. Отже, однією з важливих фізіологічних функцій МЕЛ є його здатність пом'якшувати перебіг ОС і врівноважувати прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс [47].

Циркулюючий МЕЛ, особливо в умовах інтенсивного перебігу ОС, швидко зникає з крові, можливо, через його поглинання клітинами. Зокрема, аналіз субклітинного розподілу МЕЛ виявив, що концентрація індолу в Мт значно перевищує вміст у крові. Припускається, що МЕЛ цілеспрямовано потрапляє в Мт і, ймовірно, функціонує як провідний антиоксидант. Крім того, відповідно до положень теорії ендосимбіогенезу, МЕЛ також може вироблятися в Мт. Таким чином, МЕЛ не тільки поглинається Мт, але ці органели також, ймовірно, продукують МЕЛ. Високі концентрації МЕЛ та його антиоксидантні властивості забезпечують потужний антиоксидантний захист Мт, які чутливі до зростання вмісту вільних радикалів [12].

Апоптоз гепатоцитів, на додаток до наслідків активації процесів ОС, може бути ключовим компонентом патогенезу СХПМД. Повідомляється, що в щурів з ожирінням, індукованим високожировою дієтою, візуалізуються численні апоптотні гепатоцити, що пов'язують із вищим рівнем розщеплення неактивного попередника каспази-3. Розщеплення й активація одних каспаз іншими сприяє формуванню протеолітичного каскаду, який суттєво посилює сигнал і, з певного моменту, апоптоз стає незворотним процесом. Крім того, спостерігається активація c-Jun

N-кінцевої кінази (c-Jun N-terminal kinase, JNK) і проапоптотичних білків. Отже, підвищений ОС і пов'язана з ним активація c-Jun N-кінцевої кінази, а також дисбаланс про- і антиапоптотичних білків родини Bcl-2 сприяють високому рівню апоптозу клітин, що може відігравати важливу роль у патогенезі СХПМД [48]. На додаток, цитокінам, розвитку ХЗНІ належать провідна роль у регулюванні накопичення ліпідів у печінці та прогресуванні СХПМД. Неспроможність імунної системи збалансувати надлишок прозапальних цитокінів призводить до посиленого утворення РФК і порушень ліпідного обміну. Надлишок РФК в клітинній мембрані також збільшує вивільнення ФНП- α в жировій тканині, клітинах Купфера (Kupffer cells) тощо [49].

Продемонстровано, що МЕЛ послаблює ПОЛ, знижує рівень окисненого GSH і підвищує активність ГПО в печінці щурів із ліпополісахарид (lipopolysaccharide (LPS)-індукованим ОС [33]. Отже, імовірно, що МЕЛ може бути універсальним гепатопротектором.

МЕЛ і метаболічна кардіоміопатія

ОС і ХЗНІ прогресивно змінюють перебіг метаболічних процесів у серці, що може призвести до формування фенотипу метаболічної кардіоміопатії й, зрештою, до серцевої недостатності [50, 51]. РФК активують різні сигнальні кінази та фактори транскрипції, які сприяють росту міокарда, реорганізації матриксу та клітинній дисфункції [23, 52].

Відомо, що ендотеліальні клітини мікросудин міокарда (microvascular endothelial cells, SMECs) є не тільки важливими клітинними медіаторами васкуляризації серця, але й відіграють важливу роль у патофізіології низки захворювань, зокрема метаболічної кардіоміопатії. Zhu H. et al. вивчали механізми, за допомогою яких ОС провокує загибель ендотеліоцитів мікросудин міокарда та особливостей впливу МЕЛ на їх виживання. Показано, що ОС, індукований пероксидом водню (hydrogen peroxide, H_2O_2) значно активує шлях циклічного аденозинмонофосфату (cyclicadenosine monophosphate, cAMP)-білок, що зв'язує cAMP-залежний елемент (cAMP response element-binding protein, CREB), який посилює транскрипцію та експресію інозитол-1,4,5-трифосфатзв'язаних рецепторів (inositol 1,4,5-triphosphate receptor, IP3R) і потенціалзалежний аніонний канал (voltage-

dependent anion channel, VDAC) [53]. Виявлені зміни призводять до переважання цитоплазматичним ($[Ca^{2+}]_c$) і мітохондріальним кальцієм ($[Ca^{2+}]_m$).

Висока концентрація $[Ca^{2+}]_m$ пригнічує мембранний потенціал Мт (mitochondrial membrane potential, $\Delta\Psi_m$), відкриває мітохондріальні пори перехідної проникності (mPTP) в Мт і вивільняє цитохром с (cytochrome complex, cyt c) у цитоплазму, що активує Мт-залежний шлях загибелі. МЕЛ стимулює сигнальний шлях протеїнкінази, що активується мітогенами (mitogen-activated protein kinase, MAPK)/позаклітинної сигнал-регульованої кінази (extracellular signal-regulated kinase, ERK) і супроводжується інактивацією білка, що зв'язує cAMP-залежний елемент і, таким чином, блокує посилення регуляції інозитол-1,4,5-трифосфатзв'язаних рецепторів/потенціалзалежних аніонних каналів та переважання цитоплазматичного/мітохондріального Ca^{2+} . Отже, МЕЛ підтримує структурну та функціональну цілісність Мт і, зрештою, блокує мітохондріально-опосередковану клітинну загибель [53].

Результати метааналізу 12 РКД у хворих із ССЗ продемонстрували зв'язок між вживанням МЕЛ та значним підвищенням показників загальної антиоксидантної здатності крові (total antioxidant capacity, TAC), рівня GSH, активності СОД, глутатіонредуктази, а також значущим зниженням рівня МДА. Отже, МЕЛ сприяє значному позитивному впливу на стан ОС [16].

Антиоксидантні ефекти МЕЛ при цукровому діабеті

β -клітини володіють слабкою антиоксидантною здатністю. Зокрема, експресія генів антиоксидантів у β -клітинах підшлункової залози, порівняно з печінкою, майже вдвічі нижча [54, 55]. Продемонстровано, що в культурі клітин інсуліноми щурів INS-1 (INS-1 cell), в умовах глюкотоксичності та глюколіпотоксичності, індукованих гіперглікемією та додаванням пальмітату, спостерігається прискорене старіння, активація апоптозу, зупинка клітинного циклу, скомпрометований ендogenous антиоксидантний захист та порушення глюकोзо-стимульованої секреції інсуліну (glucose stimulated insulin secretion, GSIS). МЕЛ сприяє зменшенню апоптозу та експресії білків, пов'язаних зі старінням, підвищенню ендogenous антиоксидантного

захисту та глюкозо-стимульованої секреції інсуліну. МЕЛ нормалізує рівні Мп-СОД і КАТ у глюкотоксичних умовах, підвищує їх активність у глюколіпотоксичних умовах. Отже, МЕЛ захищає β -клітини підшлункової залози від апоптозу, зменшує експресію маркерів, пов'язаних із прискореним старінням, та покращує порушення, спричинені глюко- і глюколіпотоксичністю [56].

Продемонстровано, що в щурів лінії Wistar зі стрептозотоцин-індукованим діабетом спостерігається значуще підвищення концентрації глюкози в крові, загальної антиоксидантної здатності крові, креатинкінази-МВ, ендотеліну-1, міоглобіну, серцевого білка, що зв'язує жирні кислоти (cardiac fatty acid binding protein, H-FABP), сечовини та креатиніну. Водночас виявлено вірогідне зниження концентрації інсуліну в крові й загальної антиоксидантної здатності крові, а також гістологічні зміни структури міофібрил і ядер кардіоміоцитів. Внутрішньоочеревинне введення 10 мг/кг/добу МЕЛ протягом чотирьох тижнів сприяє значному покращенню біохімічних показників, позитивним змінам гістологічних порушень [57].

Вживання щурами лінії Zucker diabetic fatty з ожирінням 10 мг МЕЛ/кг маси тіла протягом шести тижнів, збільшує показники коефіцієнта дихального контролю (respiratory control ratio, RCR) в Мт, отриманих із бурих адипоцитів. Крім того, МЕЛ позитивно впливає на показники індексу спряження дихання/фосфорилування аденозинмонофосфату (phosphorylation coefficient, ADP/O ratio), знижує, внаслідок зменшення рівня нітритів та активації СОД, нітрозативний та окиснювальний статус Мт. Важливо, що МЕЛ пригнічує мітохондріальну пору перехідної проникності. Отже, МЕЛ покращує мітохондріальне дихання в бурих адипоцитах, одночасно зменшує ОС і нітрозативний стрес та чутливість адипоцитів до апоптозу [47].

Моделювання стрептозотоцин-нікотинамід-індукованого діабету в щурів-самців лінії Wistar супроводжується значним збільшенням рівня 4-гідроксинонелалу в міокарді та підшлунковій залозі. Крім того, виявлено суттєве зменшення рівня GSH, активності ГПО, вмісту ІЛ-10, підвищення вмісту ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-1 β в крові [58]. Пероральне введення 10 мг МЕЛ/кг/добу протягом 15 днів значно запобігає підвищенню рівня 4-гідроксинонелалу, сприяє збільшенню вмісту GSH, активності глутатіонредуктази та

Огляди

зменшенню концентрації прозапальних цитокінів. Крім того, МЕЛ підвищує рівень ІЛ-10 та експресію антиапоптотичного білка Bcl-2. Імуногістохімічне дослідження тканин міокарда та β -клітин виявило виражену експресію Bcl-2 в кардіоміоцитах та підшлунковій залозі [58]. Отже, МЕЛ суттєво запобігає розвитку ОС, що свідчить про його високу антиоксидантну здатність.

Повідомляється, що в пацієнтів із ЦД2 спостерігається значуще зниження середніх рівнів МЕЛ, оксиду азоту, загальної антиоксидантної здатності крові, ПОЛ і зростання активності СОД [59]. Результати РКД продемонстрували, що призначення хворим на ЦД із хронічним коронарним синдромом 10 мг МЕЛ/добу (МЕЛ капсули по 5 мг) протягом 12 тижнів виявили значуще підвищення рівня GSH, високочутливого C-реактивного білка та зниження рівнів біомаркерів ОС, зокрема, МДА і карбонільних груп білків (protein carbonyl, PCO). Отже, МЕЛ може принаймні частково пом'якшити процеси активації ОС [60]. Результати систематичного огляду та метааналізу 16 РКД впливу добавок МЕЛ свідчать, що висновки 56% РКД продемонстрували позитивні ефекти МЕЛ на вміст глюкози крові, глікованого гемоглобіну A1c та стан ІР [61].

Результати РКД показали ефективність МЕЛ у лікуванні захворювань, коморбідних із МС. Зокрема, використання препаратів магнію з МЕЛ в лікуванні 84 жінок із синдромом полікістозних яєчників протягом восьми тижнів супроводжується зменшенням проявів гірсутизму, ІР, рівня ФНП- α та значним підвищенням загальної антиоксидантної здатності крові. Крім того, МЕЛ, як монотерапія, сприяє зниженню концентрації ФНП- α в крові [62].

Впродовж життя людини, із підліткового до старечого віку, рівень МЕЛ в організмі десятикратно знижується. Отже, ймовірно, що екзогенний МЕЛ може сповільнювати процеси старіння [63]. Таким чином, екзогенний МЕЛ володіє потенціалом для уповільнення процесів старіння та лікування захворювань, пов'язаних із віком.

Висновки

МЕЛ є ефективним хронобіотиком, що змінює фазу та амплітуду добових ритмів. МЕЛ

діє як потужний антиоксидант, здатний долати гематоенцефалічний бар'єр, пригнічувати ОС і ХЗНІ. Нейрогормон має значні цитопротекторні властивості, запобігає низці наслідків ОС при МС, що продемонстровано на тваринних моделях. Отже, МЕЛ є потенційним кандидатом для корекції прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу при МС завдяки його біологічному впливу на метаболізм жирової тканини, ліполізу і мітохондріальні процеси, а також його антиоксидантним і протизапальним властивостям. МЕЛ може забезпечити інноваційну стратегію лікування МС, поєднуючи свій вплив на добовий ритм із цитопротекторними властивостями.

Однак, результати лише кількох РКД свідчать, що МЕЛ корисний для корекції наслідків ОС при МС, ожирінні, СХПМД, метаболічній кардіоміопатії й ЦД2. Отже, необхідні більш масштабні довгострокові РКД із більшою гетерогенністю хворих на МС, визначенням біомаркерів і особливостей вживання препаратів МЕЛ.

Список використаної літератури

- 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.
- 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.
- Hayden MR. Overview and new insights into the metabolic syndrome: risk factors and emerging variables in the development of type 2 diabetes and cerebrocardiovascular disease. *Medicina (Kaunas).* 2023 Mar 13;59(3):561. doi:10.3390/medicina59030561.
- Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW, et al. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *Int J Mol Sci.* 2015 Nov 2;16(11):26087-124. doi:10.3390/ijms161125942.
- Grandl G, Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin Immunopathol.* 2018 Feb;40(2):215-24. doi:10.1007/s00281-017-0666-5.
- Reddy VP. Oxidative stress in health and disease. *Biomedicines.* 2023 Oct 29;11(11):2925. doi:10.3390/biomedicines11112925.
- Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2019 Jun 15;11(3):45-63.
- 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.
- Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Capó X, Bouzas C, Mateos D, Pons A, et al. Metabolic syndrome is associated with oxidative stress and proinflammatory state. *Antioxidants (Basel).* 2020 Mar 12;9(3):236. doi: 10.3390/antiox9030236.
- de Mello AH, Costa AB, Engel JDG, Rezin GT. Mitochondrial dysfunction in obesity. *Life Sci.* 2018 Jan 1;192:26-32. doi: 10.1016/j.lfs.2017.11.019.
- Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* 2015 Apr-Jun;61(2-3):77-84. doi:10.1016/j.neuchi.2015.03.002.

12. Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, Jou MJ, Galano A, Xu B. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci.* 2017 Nov;74(21):3863-81. doi:10.1007/s00018-017-2609-7.
13. 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 Jan;163:105254. doi:10.1016/j.phrs.2020.105254.
14. Aykan U, Güvel MC, Paykal G, Uluoglu C. Neuropharmacologic modulation of the melatonergic system. *Explor Neurosci.* 2023;2:287-306. doi:10.37349/en.2023.00029.
15. 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.
16. Morvaridzadeh M, Sadeghi E, Agah S, Nachvak SM, Fazelian S, Moradi F, et al. Effect of melatonin supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2020 Nov;161:105210. doi:10.1016/j.phrs.2020.105210.
17. Kervezee L, Kosmadopoulos A, Boivin DB. Metabolic and cardiovascular consequences of shift work: The role of circadian disruption and sleep disturbances. *Eur J Neurosci.* 2020 Jan;51(1):396-412. doi:10.1111/ejn.14216.
18. Cherkas A, Abrahamovych O, Golota S, Nersesyan A, Pichler C, Knasmüller S, et al. The correlations of glycosylated hemoglobin and carbohydrate metabolism parameters with heart rate variability in apparently healthy sedentary young male subjects. *Redox Biology.* 2015 Aug;5:301-7. doi:10.1016/j.redox.2015.05.007.
19. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehlin VB. 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.
20. de Oliveira IGB, Junior MDF, Lopes PR, Campos DBT, Ferreira-Neto ML, Santos EHR, et al. Forced internal desynchrony induces cardiometabolic alterations in adult rats. *J Endocrinol.* 2019 Aug;242(2):25-36. doi:10.1530/JOE-19-0026.
21. Chrustek A, Olszewska-Slonina D. Melatonin as a powerful antioxidant. *Acta Pharm.* 2020 Dec 31;71(3):335-54. doi:10.2478/acph-2021-0027.
22. Amer ME, Othamn AI, El-Missiry MA. Melatonin ameliorates diabetes-induced brain injury in rats. *Acta Histochem.* 2021 Feb;123(2):151677. doi:10.1016/j.acthis.2020.151677.
23. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of oxidative stress in metabolic syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 26;24(9):7898. doi:10.3390/ijms24097898.
24. Cardinali DP, Hardeland R. Inflammaging, Metabolic syndrome and melatonin: A call for treatment studies. *Neuroendocrinology.* 2017 May 11;104(4):382-97. doi:10.1159/000446543.
25. Anderson G. Why do anti-amyloid beta antibodies not work? Time to reconceptualize dementia pathophysiology by incorporating astrocyte melatonergic pathway desynchronization from amyloid-beta production. *Braz J Psychiatry.* 2023 May 8;45(2):89-92. doi:10.47626/1516-4446-2022-2949.
26. Kale J, Osterlund EJ, Andrews DW. BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death. *Cell Death Differ.* 2018 Jan;25(1):65-80. doi:10.1038/cdd.2017.186.
27. Tobeiha M, Jafari A, Fadaei S, Mirazimi SMA, Dashti F, Amiri A, et al. Evidence for the benefits of melatonin in cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jun 20;9:888319. doi:10.3389/fcvm.2022.888319.
28. 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.
29. 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.
30. Li YY, Wang H, Zhang YY. *Melatonin receptor 1B* gene rs10830963 C/G polymorphism associated with type 2 diabetes mellitus: An updated meta-analysis of 13,752 participants. *Heliyon.* 2022 Nov 21;8(11):e11786. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e11786.
31. Theurey P, Rieusset J. Mitochondria-associated membranes response to nutrient availability and role in metabolic diseases. *Trends Endocrinol Metab.* 2017 Jan;28(1):32-45. doi:10.1016/j.tem.2016.09.002.
32. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* 2016 Oct;61(3):253-78. doi:10.1111/jpi.12360.
33. Hohor S, Mandanach C, Maftei A, Zugravu CA, Oțelea MR. Impaired melatonin secretion, oxidative stress and metabolic syndrome in night shift work. *Antioxidants (Basel).* 2023 Apr 19;12(4):959. doi:10.3390/antiox12040959.
34. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism.* 2019 Mar;92:98-107. doi:10.1016/j.metabol.2018.10.011.
35. Recinella L, Orlando G, Ferrante C, Chiavaroli A, Brunetti L, Leone S. Adipokines: new potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases. *Front Physiol.* 2020 Oct 30;11:578966. doi:10.3389/fphys.2020.578966.
36. Dempersmier J, Sul HS. Shades of brown: a model for thermogenic fat. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015 May 8;6:71. doi:10.3389/fendo.2015.00071.
37. Cheng L, Wang J, Dai H, Duan Y, An Y, Shi L, et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte.* 2021 Dec;10(1):48-65. doi:10.1080/21623945.2020.1870060.
38. Salagre D, Chayah M, Molina-Carballo A, Oliveras-López M-J, Munoz-Hoyos A, Navarro-Alarcón M, et al. Melatonin induces fat browning by transdifferentiation of white adipocytes and de novo differentiation of mesenchymal stem cells. *Food Funct.* 2022 Mar 1;13:3760-75. doi:10.1039/d1fo04360a.
39. Pan R, Chen Y. Management of oxidative stress: crosstalk between brown/beige adipose tissues and skeletal muscles. *Front Physiol.* 2021 Sep 16;12:712372. doi:10.3389/fphys.2021.712372.
40. Xu L, Li D, Li H, Zhang O, Huang Y, Shao H, et al. Suppression of obesity by melatonin through increasing energy expenditure and accelerating lipolysis in mice fed a high-fat diet. *Nutr Diabetes.* 2022 Oct 7;12(1):42. doi:10.1038/s41387-022-00222-2.
41. 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.
42. Obayemi MJ, Akintayo CO, Oniyide AA, Aturamu A, Badejogbin OC, Atuma CL, et al. Protective role of melatonin against adipose-hepatic metabolic comorbidities in experimentally induced obese rat model. *PLoS One.* 2021 Dec 8;16(12):e0260546. doi:10.1371/journal.pone.0260546.
43. Szewczyk-Golec K, Rajewski P, Gackowski M, Mila-Kierzenkowska C, Wesołowski R, Sutkowy P, et al. Melatonin supplementation lowers oxidative stress and regulates adipokines in obese patients on a calorie-restricted diet. *Oxid Med Cell Longev.* 2017 Sep 21;2017:8494107. doi:10.1155/2017/8494107.
44. Mesri Alamdari N, Mahdavi R, Roshanravan N, Lotfi Yaghini N, Ostadrahimi AR, Faramarzi E. A double-blind, placebo-controlled trial related to the effects of melatonin on oxidative stress and inflammatory parameters of obese women. *Horm Metab Res.* 2015 Jun;47(7):504-8. doi:10.1055/s-0034-1384587.
45. Zhang X, Zheng Y, Wang Z, Gan J, Yu B, Lu B, et al. Melatonin as a therapeutic agent for alleviating endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: Emphasis on oxidative stress. *Biomed Pharmacother.* 2023 Nov;167:115475. doi:10.1016/j.biopha.2023.115475.
46. Sun H, Wang X, Chen J, Song K, Gusdon AM, Li L, et al. Melatonin improves non-alcoholic fatty liver disease via MAPK-JNK/P38 signaling in high-fat-diet-induced obese mice. *Lipids Health Dis.* 2016 Nov 23;15(1):202. doi:10.1186/s12944-016-0370-9.
47. Agil A, Navarro-Alarcón M, Ali FAZ, Albrakati A, Salagre D, Campoy C, et al. Melatonin enhances the mitochondrial functionality of brown adipose tissue in obese-diabetic rats. *Antioxidants (Basel).* 2021 Sep 17;10(9):1482. doi:10.3390/antiox10091482.
48. Nath A, Ghosh S, Dey T, Chattopadhyay A, Bandyopadhyay D. The therapeutic potential of melatonin against hepatotoxicity

Огляди

- caused by obesity and NSAIDs: A comprehensive review. *Melatonin Res.* 2023 Dec;6:4. doi:10.32794/mr112500162.
49. Prasun P, Ginevic I, Oishi K. Mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease and alcohol related liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jan 5;6:4. doi:10.21037/tgh-20-125.
 50. Cherkas A, Eckl P, Gueraud F, Abrahamovych O, Serhiyenko V, Yatskevych O, et al. *Helicobacter pylori* in sedentary men is linked to higher heart rate, sympathetic activity, and insulin resistance but not inflammation or oxidative stress. *Croat Med J.* 2016 Apr 23;57(2):141-9. doi:10.3325/cmj.2016.57.141.
 51. Wenzl FA, Ambrosini S, Mohammed SA, Kraler S, Lüscher TF, Costantino S, et al. Inflammation in metabolic cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Oct 4;8:742178. doi:10.3389/fcvm.2021.742178.
 52. Senoner T, Dichtl W. Oxidative stress in cardiovascular diseases: still a therapeutic target? *Nutrients.* 2019 Sep 4;11(9):2090. doi:10.3390/nu11092090.
 53. Zhu H, Jin Q, Li Y, Ma Q, Wang J, Li D, et al. Melatonin protected cardiac microvascular endothelial cells against oxidative stress injury via suppression of IP3R-[Ca²⁺]_i/VDAC-[Ca²⁺]_m axis by activation of MAPK/ERK signaling pathway. *Cell Stress Chaperones.* 2018 Jan;23(1):101-13. doi:10.1007/s12192-017-0827-4.
 54. Ježek P, Holendová B, Jabůrek M, Tauber J, Dlasková A, Plecítá-Hlavatá L. The pancreatic β -cell: the perfect redox system. *Antioxidants (Basel).* 2021 Jan 29;10(2):197. doi:10.3390/antiox10020197.
 55. 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.
 56. Lee YH, Jung HS, Kwon MJ, Jang JE, Kim TN, Lee SH, et al. Melatonin protects INS-1 pancreatic β -cells from apoptosis and senescence induced by glucotoxicity and glucolipotoxicity. *Islets.* 2020 Jul 3;12(4):87-98. doi:10.1080/19382014.2020.1783162.
 57. Elmahallawy EK, Alsharif KF, Alblihd MA, Hamad AA, Nasreddin N, Alsanie W, et al. Melatonin ameliorates serochemical alterations and restores the cardio-nephro diabetic vascular and cellular alterations in streptozotocin-induced diabetic rats. *Front Vet Sci.* 2023 Mar 31;10:1089733. doi:10.3389/fvets.2023.1089733.
 58. Abdulwahab DA, El-Missiry MA, Shabana S, Othman AI, Amer ME. Melatonin protects the heart and pancreas by improving glucose homeostasis, oxidative stress, inflammation and apoptosis in T2DM-induced rats. *Heliyon.* 2021 Mar 12;7(3):e06474. doi:10.1016/j.heliyon.2021.e06474.
 59. Awni N, Ahmed TS, Sarhat ER, Ali NH, Abass KS. Altered serum levels of melatonin, antioxidant enzymes and oxidative stress in individuals with diabetes mellitus type 2. *Rev Latinoam Hipertens.* 2022 Apr 25;17(2):138-41. doi:10.5281/zenodo.6672848.
 60. Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Reiter RJ, Asemi Z. Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2019 Feb;38(1):191-6. doi:10.1016/j.clnu.2017.12.004.
 61. Delpino FM, Figueiredo LM, Nunes BP. Effects of melatonin supplementation on diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr.* 2021 Jul;40(7):4595-605. doi:10.1016/j.clnu.2021.06.007.
 62. Mousavi R, Alizadeh M, Asghari Jafarabadi M, Heidari L, Nikbakht R, Babaahmadi Rezaei H, et al. Effects of melatonin and/or magnesium supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biol Trace Elem Res.* 2022 Mar;200(3):1010-9. doi:10.1007/s12011-021-02725-y.
 63. Martín Giménez VM, de Las Heras N, Lahera V, Tresguerras JAF, Reiter RJ, Manucha W. Melatonin as an anti-aging therapy for age-related cardiovascular and neurodegenerative diseases. *Front Aging Neurosci.* 2022 Jun 3;14:888292. doi:10.3389/fnagi.2022.888292.

Список скорочень

- ГПО** – глутатіонпероксидаза
ІЛ – інтерлейкін
ІР – інсулінова резистентність
КАТ – каталаза
МДА – малоновий діальдегід
МЕЛ – мелатонін
МС – метаболічний синдром
Мт – мітохондрія
ОС – оксидантний стрес
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів
РКД – рандомізоване клінічне дослідження
РФА – реактивні форми азоту
РФК – реактивні форми кисню
СОД – супероксиддисмутаза
СХПМД – стеатотичне захворювання печінки, пов'язане з метаболічною дисфункцією
ФНП- α – фактор некрозу пухлини- α
ХЗНІ – хронічне запалення низької інтенсивності
ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу
Bcl-2 – apoptosis regulator
GSH – glutathione

Effect of melatonin on the state of oxidative stress in metabolic syndrome

V.A. Serhiyenko, V.B. Sehin, L.M. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko
 Danylo Halatsky Lviv National Medical University

Abstract. The metabolic syndrome (MetS) is a combination of several interrelated cardiometabolic risk factors, such as abdominal obesity, impaired glucose tolerance/hyperglycemia, dyslipoproteinemia, and prothrombotic and proinflammatory conditions. Oxidative stress (OS), which occurs as a result of excessive intracellular accumulation of reactive oxygen and nitrogen species and other free radicals, contributes to the development of obesity, MetS, metabolic dysfunction-related steatotic liver disease, metabolic cardiomyopathy, and type 2 diabetes mellitus. Enhanced OS leads to accelerated formation of protein glycation end products, which initiates a cascade of pathophysiological signaling pathways with the formation of proinflammatory cytokines and thus further activates the OS. In order to optimize the negative effects of free radicals, antioxidants are widely used, a special place among which is occupied by the pineal hormone melatonin (MEL). The neurohormone has direct, indirect and receptor-mediated effects. In particular, MEL and its metabolites are direct scavengers of most free radicals in cells, with a certain specific affinity for substrates. MEL is more effective in scavenging hydroxyl radicals and reduces lipid peroxidation during oxidative challenges, probably by delaying its initiation rather than directly scavenging peroxide radicals. MEL restores redox balance by activating antioxidant enzymes and inhibiting prooxidant enzymes, lipoxigenases and probably quinone reductase 2, activating mRNA of antioxidant enzymes and increasing intracellular glutathione. However, the peculiarities of the effect of MEL on the course of MetS and comorbidities remain unclear. The purpose of this review is to elucidate the

peculiarities of the mechanisms of antioxidant effect of MEL in MetS, as well as to analyze the data from experimental studies and clinical trials.

Keywords: melatonin, oxidative stress, metabolic syndrome, obesity, metabolic associated steatotic liver disease, metabolic cardiomyopathy, diabetes mellitus.

Для цитування: Сергієнко ВО, Сегін ВБ, Сергієнко ЛМ, Сергієнко ОО. Вплив мелатоніну на стан оксидантного стресу при метаболічному синдромі. *Ендокринологія*. 2024;29(2):162-171. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-2.162.

Адрес для листування: Сергієнко Вікторія Олександрівна, serhiyenko@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 Університету з наукової роботи, ORCID: 0000-0002-6414-0956; Сегін Володимир Богданович, аспірант кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0002-8046-8011; 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 по темі, аналіз літературних джерел і написання тексту; Сегін В.Б. – вивчення літератури по темі, 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 у клініці та експерименті» кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (№ держреєстрації 0120U002142).

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

Стаття: надійшла до редакції 20.02.2024 р.; перероблена 17.04.2024 р.; прийнята до друку 24.06.2024 р.; надрукована 30.06.2024 р.

For citation: Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Effect of melatonin on the state of oxidative stress in metabolic syndrome. *Endokrynologia*. 2024;29(2):162-171. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-2.162.

Correspondence address: Serhiyenko Victoria Alexandrivna, serhiyenko@gmail.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarka Str., 69, Lviv 79010, Ukraine.

Information about the authors: Serhiyenko Victoria Alexandrivna, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Endocrinology, Vice-rector of University for Scientific Research, ORCID: 0000-0002-6414-0956; Sehin Volodymyr Bogdanovich, PhD-student at the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-8046-8011; 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 on the topic, analysis of literary sources and writing a text; Sehin V.B. – study of literature on the topic, 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» of the Department of Endocrinology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (state registration number 0120U002142).

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

Article: received February 20, 2024; revised April 17, 2024; accepted June 24, 2024; 2024; published June 30, 2024..