

УДК 616-008.9-613

*М.І. Кривчанська,*¹*В.П. Пішак,*²*О.В.Пішак*

Вищий державний навчальний заклад
України "Буковинський державний
медичний університет", м. Чернівці
¹Національна академія педагогічних наук
України
²Чернівецький національний університет
імені Юрія Федьковича

ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ МЕЛАТОНІНУ В ГЕНЕЗІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Ключові слова: метаболічний синдром, мелатонін, гени ожиріння.

Резюме. В огляді наукових повідомлень представлені відомості про мелатонін, показана його роль у патогенезі метаболічного синдрому. Обґрунтовано захисні властивості мелатоніну, що індуковані ішемією та діабетом, його непрямі антиоксидантні ефекти шляхом експресії відповідних генів в органах-мішенях.

Метаболічний синдром МС (син. Reaven, X-синдром, синдром інсулінорезистентності, смертельний квартет) охарактеризований експертами ВООЗ як пандемія ХХІ ст., а його складові, ожиріння і цукровий діабет 2 типу, розглядають як глобальну епідемію неінфекційного генезу [10, 14, 20, 26, 27, 28]. Частота МС у світі становить від 17 до 25%, за іншими повідомленнями - від 20 до 40%. В Україні серед працездатного населення ожиріння трапляється майже у 30% осіб, а надмірну масу тіла має кожний четвертий мешканець країни [16]. За період з 1980 до 2013 рр. у всьому світі число осіб, що страждають на ожиріння, серед чоловіків зросло з 28,8% до 36,9% і з 29,8% до 38% - серед жінок [34]. Згідно з прогнозом до 2030 р. понад 2 млрд осіб матимуть надмірну масу тіла і 1 млрд - ожиріння. Виявилось, що існують суттєві гендерні відмінності: у чоловіків МС трапляється у 2,0 - 2,5 рази частіше, ніж у жінок як молодого, так і старшого віку [11].

Серед причин такого явища варто взяти до уваги, що організм жінки краще захищений від згубної дії чинників довкілля внаслідок більш широкої норми реакції, тоді як особини чоловічої статі, що мають дещо вужчу норму реакції, є своєрідною мішенню для еволюційних змін та відповідного реагування. Тому з'ясування етіології та патогенезу МС становить пріоритетний напрямок наукових досліджень кардіоваскулярної патології та діабету [44].

До патогенетичних складових цього гетерогенного, багатофакторного захворювання належать такі порушення: інсулінорезистентність, вісцеральне (абдомінальне) ожиріння, артеріальна гіпертензія, порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет типу 2 (ЦД 2), гіперінсулі-

немія, неалкогольна жирова хвороба печінки, дисліпідемія, гіпертригліцеридемія, зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності, підвищення вмісту ліпопротеїнів низької щільності та ін. Зазначені явища супроводжуються синтезом прозапальних цитокінів, рівень яких віддзеркалює як розвиток ускладнень, у першу чергу андройдний (вісцеральний) тип ожиріння, так і несприятливий прогноз МС [20]. Жирова тканина є своєрідним екраном, який "блокує" специфічну дію інсуліну на тканини-мішені і сприяє інсулінорезистентності м'язової тканини [3, 8].

Порушення в процесі формування МС вуглеводного і жирового обміну варто розглядати з позицій філогенетичної теорії загальної патології [23]. Так, система ліпопротеїнів - перенесення в гідрофільному міжклітинному середовищі гідрофобних жирних кислот і поглинання їх клітинами - зазнала впродовж філогенезу змін на трьох функціонально різних етапах [24]. На початковому етапі - це становлення функції і перенесення жирних кислот ліпопротеїнами високої густини у формі полярних ліпідів і пасивне їх поглинання клітинами (ентероцитами); на другому етапі - утворення хіломікронів, перенесення жирних кислот у неполярних ліпідах (тригліцериди та ефіри холестерину) і активне, рецепторне поглинання клітинами (гепатоцитами) полієнових жирних кислот в ліпопротеїнах низької густини. І на третьому, заключному етапі, під дією регуляторної, гуморальної системи, інсуліну, утворюються філогенетично пізні ліпопротеїни дуже низької густини і векторне, активне поглинання тільки інсулінзалежними клітинами насичених і мононенасичених жирних кислот у формі неполярних тригліцеридів шляхом апо Е/В-100-ендоцитозу [25].

При цьому активувався ліпогенез, в той час як

ліполіз гальмувався. Отже, на щаблях філогенезу послідовно відбувалося формування ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ), ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) і ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ). Принагідно наголосити, що формування ЛПДНГ - етап менш усталений, менш стабільний та інсулінзалежний. На цьому рівні виникла інсулінорезистентність як одна із предтеч МС [23, 24, 31].

З філогенетичною теорією загальної патології узгоджується припущення [47] про те, що ожиріння, артеріальна гіпертензія і цукровий діабет є наслідком порушення еволюційно закріпленої адаптації до сезонних та циркадінних ритмів довкілля.

У патогенезі ожиріння надають значення аферентному рефлексу жирової тканини. Це симпатико-збуджувальний рефлекс, за участі якого жирової тканини починає симпатичну активність та сприяє гіпертензії.

У новонароджених нащадків щурів, матері яких страждали на ожиріння, виникають стійкі зміни центрального регулювального шляху тиску крові [49]. Експерименти з гіперлептинемією у новонароджених підтверджують негативні пренатальні ефекти лептину в критичні реперні точки ембріогенезу гіпоталамуса, що віддзеркалюється гіпертензією в дорослому віці.

Філогенетична теорія загальної патології, зокрема МС, знаходить підтвердження в молекулярно-біологічних та молекулярно-генетичних дослідженнях. Підвищене накопичення в жировій тканині тригліцеридів і вивільнення їх у вигляді вільних жирних кислот контролюється генотипом.

Завдяки прогресу в полігеномному секвенуванні виявлено гени та їх поліморфні алелі, що кодують білки, асоційовані з регуляцією різних ланок патогенезу МС, і призводять до патологічного підвищення маси тіла [42].

За останнім (2014 р.) повідомленням Human Genome Epidemiology Network (HuGENet), 1632 гени асоційовані з ожирінням.

Першим геном, асоційованим із несиндромальним (полігенним) ожирінням та жировою тканиною, став ген FTO (fat mass and obesity-associated). Цей ген і його варіанти контролюють зміну апетиту та споживання їжі [6, 30, 45]. Однонуклеотидні заміни в цьому гені, зокрема, rs 9939609, впливають на індекс маси тіла. Ген кодує 2-оксоглутарат-залежну деметилазу нуклеїнових кислот, яка контролює процес деметилювання N6-метиладенозину m(6) А РНК [41]. Продукт експресії гена FTO міститься в гіпоталамусі в ділянці, яка відповідає за енергетичний обмін, а рівень експресії FTO в аркоподібному ядрі регулюється

за посередництвом процесів, що контролюють відчуття насичення та голоду [37]. У носіїв мутації гена MC4R дочасно формується ожиріння [6].

З ожирінням асоційовані гени TMEM18, GNPOA2, SH2B, MTCH2, KCTD15, NEGR1 [46]. Частина з них MTCH2, KCTD15 та STK33 і SH2B1 формують морбідні форми ожиріння [32].

Ген KCTD15, асоційований з розвитком ожиріння, локалізується на хромосомі 19 q13.11/ rs 11084753, rs 29941. Його функція полягає в активації МТ, спричиняє анорексію та цукровий діабет 2 [33, 46].

Надмірне споживання їжі, поєднане з ожирінням і ЦД 2, порушує циркадінні ритми за участі часових генів Clock, Bmal1, Csn 41 [36, 39, 43].

Ген Nos кодує циркадінну регуляцію деаденілази ферменту, що визначає резистентність до діабету. Нокаут цього гена спричиняє стійкість до ожиріння і розвитку діабету при утримуванні на дієті з надлишком жирів [39].

Вважають, що ген Nos контролює специфічну циркадінну регуляцію ліпідного обміну та утилізацію жиру в організмі [43].

Інсулінорезистентність, як основа МС, теж має спадкову схильність і зумовлена мутаціями низки гормонів: глюкозного транспортера 2 і 4 (glut2 у печінці і glut4 м'язовій і жировій тканинах); гексокінази 2; глікогенсинтетази; білка, що зв'язує вільні жирні кислоти; інсулін-рецепторного субстрату 1 [22]. З інсулінорезистентністю народжуються, але її ознаки виявляються на більш пізніх етапах онтогенезу. Впродовж тривалої історії людства такий механізм виконував роль пристосування - теорія "економного генотипу".

Проте швидка зміна довкілля, спричинена науково-технічним прогресом, призводить до руйнування еволюційно закріплених ритмів фізіологічних метаболічних процесів, що є першопричиною ожиріння, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу.

Заслугують на увагу мікроРНК - чисельний клас некодуєчих РНК різноманітних за функцією, проте їх основна роль полягає у процесах РНК-інтерференції. Так, мікроРНК-33a і мікроРНК-33b разом із геном ядерних рецепторів (SREBR) беруть участь у контролі обміну ліпідів і холестерину. МікроРНК-103 і мікроРНК-107 регулюють обмін глюкози та інсуліну, а мікроРНК-34a - ключова ланка сталості ліпідів у печінці. Отже, мікроРНК, як сигнальні молекули, можуть бути маркерами метаболічних порушень та високоефективними щодо усунення кардіометаболічних розладів [38].

МС - комплекс взаємопов'язаних порушень

вуглеводного та жирового обмінів, механізмів регуляції артеріального тиску та функції ендотелію, що формується на тлі нейроендокринних порушень.

Ще в 60 роки ХХ ст. було висунуто припущення про антагоністичний вплив гіпофіза та епіфіза на вуглеводний і жировий обмін [8].

Гормональні зміни, що виникають при МС, спричиняють мобілізацію жирів і підвищують у крові концентрацію холестерину і жирних кислот [46]. Серією експериментальних досліджень доведено, що за тривалого гіпопінеалізму - пригнічення мелатонінотворювальної функції шишкоподібної залози - виникають і прогресують явища метаболічного синдрому [7], що знайшло підтвердження і в клінічних спостереженнях [1, 15].

Залишається доведеним факт мультифункційності індоламінів ШЗ і в цьому полягає одна з їх відмінностей. Особливо це стосується епіфізарного нейрогормону мелатоніну (МТ). МТ (N-ацетил-5-метокситриптамін) - гормон ШЗ, регулятор ЦР в організмі. Він містить широкий спектр фізіологічних властивостей: антиоксидантну [21], гіпотензивну, хронобіотичну, анксиолітичну і антистресову [17], імуномодулювальну активність [2] та має знеболювальний ефект [4]. МТ може відігравати певну роль у стабілізації глюкозного гомеостазу [19]. Зазначають, що ритм синтезу та секреції МТ формує такі показники, як: толерантність до глюкози, чутливість тканин до інсуліну, а острівцевого апарату підшлункової залози - до інсулінового сигналу [9].

Застосування МТ відновило зміни показників ліпідного обміну в крові і печінці, що асоціювалося з нормалізацією клітинного складу органів імунної системи [5]. Автори дійшли висновку, що МТ є перспективним лікувальним засобом щодо усунення порушень ліпідного обміну й імунного статусу при аліментарному ожирінні.

Дослідженнями *in vivo* та *in vitro* підтверджено ключову роль МТ у регуляції метаболізму глюкози і патогенезі цукрового діабету [48]. Механізми патогенезу зумовлені G-білком, який зв'язується з рецепторами МТ1 (ген *MTNR1A*) і МТ2 (ген *MTNR1B*) і є посередником дії МТ.

У хворих на МС рівень експресії 6-сульфатоксимелатоніну з сечею суттєво переважав контрольні величини [13]. Зазначені зміни корелювали з такими, означеними чинниками: ЦД 2; тривалість дисглікемії понад 5 років; ожиріння 3 і 4 ступеня; абдомінальне ожиріння; рівень загального холестерину > 5,5 ммоль/л; рівень ліпопротеїдів низької густини з 4,6 ммоль/л та ін. Автори наголошують на важливій ролі МТ у патогенезі основної поліморбідної патології, зокрема МС.

Мелатонінові ефекти здійснюються за посередництвом специфічних рецепторів, які локалізуються як на поверхні клітинних мембран (МТ1 (M-1a, *MTNR1A*); МТ2 (M-1b, *MTNR1B*); МТ3 (M-1c, *MTNR1C*), так і в ядрі (RZR/R0Ra; NR1F2 (RZR/R0Rb)). Можливий нерекцепторний вплив МТ внаслідок його дифузії всередину клітини.

Антиоксидантну властивість МТ визначено у всіх клітинних структурах. Цей ефект відбувається шляхом нейтралізації вільних радикалів OH-, OOH-, OH₂, NO-, ONOO-, зниження рівня індукваного оксиду азоту та активації глутатіонпероксидази [18].

МТ є селективним інгібітором індукбельної синтази оксиду азоту. За введення внутрішньоочеревинно МТ у дозі 10 мг/кг зменшується концентрація кінцевих продуктів метаболізму оксиду азоту, нітрат- та нітрит-аніонів [12].

На відміну від більшості інших внутрішньоклітинних антиоксидантів, які локалізуються в певних клітинних органідах, присутність МТ, отже, його антиоксидантну властивість, визначено у всіх клітинних структурах, зокрема і в ядрі [12].

Антиоксидантні властивості МТ зумовлені ліпофільністю, що сприяє вільному і швидкому проникненню в клітини. При цьому гормон в якості "пастки" вільних радикалів забезпечує тим самим захист макромолекул, зокрема ДНК, від пошкоджень. За здатністю пригнічувати процеси перекисного окиснення ліпідів і посилювати активність ферментів антиоксидантної системи МТ перевищує природний антиоксидант - вітамін Е.

У пацієнтів зі зниженим рівнем секреції МТ, вірогідно, зростає ризик метаболічного синдрому [8].

Компенсаторне підвищення рівня МТ у відповідь на гіперглікемію та дисліпідемію розглядається в якості раннього діагностичного маркера метаболічного синдрому.

Останнім часом доведено, що вплив МТ на регуляцію ключових генів біологічного годинника може здійснюватися і без залучення мелатонінових рецепторів. Ліпофільна властивість молекули МТ, її малі розміри сприяють прямому проникненню МТ як у цитоплазму, так і в каріоплазму без участі рецепторів [35, 40].

Таким чином, метаболічний синдром, як мультифакторне захворювання, є наслідком комплексного впливу генетичних, епігенетичних та середовищних чинників. Позитивний вплив введення екзогенного МТ на перебіг МС сприяє усуненню патологічного десинхронозу та забезпечує якісну реадaptaцію. Подібний ефект зумовлений широкою плейотропною дією МТ щодо багатогранного основного захворювання. Нормалізує

жировий і вуглеводний обмін, знижує рівень холестерину в крові, відновлює ритм синтезу лептину та окиснення ліпідів. Отримано наукове підґрунтя застосування МТ в якості біологічного маркера в діагностиці метаболічного синдрому в осіб літнього та старечого віку.

Література. 1. Антонюк-Щеглова І.А. Мелатонінутворювальна функція епіфіза при старінні. Шляхи корекції / І.А. Антонюк-Щеглова: автореф. дис. на здоб. наук. ступ. докт. мед. наук за спеціальністю 14.03.03 - "Нормальна фізіологія" ДУ "Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України", Київ, 2014. - 36 с. 2. Арушанян Э.Б. Иммунотропные свойства эпифизарного мелатонина / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер // Эксперим. и клин. фармакол. - 2002. - Т.65, №5. - С. 73-80. 3. Бондаренко Л.О. Гіпопінєалізм, абдомінальне ожиріння та лептин: хронобіологічні аспекти / Л.О. Бондаренко, Н.М. Сотник, Т.В. Міщенко // Пробл. ендокрин. патол. - 2015. - №2. - С. 85-93. 4. Влияние мелатонина на ноцицептивную чувствительность у крыс при изменении иммунного статуса под действием липополисахарида / А.Ю. Козлов, А.Ю. Абрамова, В.В. Цатрян, С.С. Перцов // Рос. ж. боли. - 2013. - №4. - С. 8-11. 5. Влияние мелатонина на клеточный состав селезенки и показатели липидного обмена у крыс с алиментарным ожирением / В.А. Труфякин, А.В. Шурлыгина, М.И. Душкин [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2014. - Т.158, №7. - С. 49-52. 6. Ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением, и его роль в формировании компонентов метаболічного синдрому / Н.А. Корельская, А.В. Березина, Е.А. Баженова [и др.] // Вестн. Рос. акад. естеств. наук. С.-Петербург. отд-ния образ. и разв. наук. - 2014. - Т.18, №2. - С. 109-118. 7. Гіпопінєалізм як чинник розвитку метаболічного синдрому / Т.В. Міщенко, О.І. Гладких, В.В. Полторака, Л.О. Бондаренко // Ендокринологія. - 2015. - Т.20, №2. - С. 494-500. 8. Дедов И.И. Биоритмы гормонов / И.И. Дедов, В.И. Дедов. - М.: Медицина, 1992. - 254 с. 9. Джериева И.С. Мелатонин как регулятор метаболіческих процессов / И.С. Джериева, С.И. Рапопорт, Н.И. Волкова // Клин. мед. - 2012. - №10. - С. 27-30. 10. Журалева Л.В. Диагностические маркеры хронического панкреатита у больных сахарным диабетом типа 2 с различным фенотипом / Л.В. Журалева, Ю.А. Шеховцова // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. - 2015. - Т. 118, №6. - С. 47-52. 11. Ивашкин В.Т. Клинические варианты метаболіческого синдрома / В.Т. Ивашкин. - М.: Изд.-во "Мед. информ. Агентство", 2011. - 220 с. 12. Іванків Я.І. Показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу здорових тварин за уведення мелатоніну / Я.І. Іванків, О.М. Олешук // Мед. та клін. хімія. - 2015. - Т.17, №2. - С. 39-42. 13. Мелатонин и полиморбидная патология / Т.В. Кветная, Т.Н. Гриненко [и др.] // Материалы XV рос. нац. конгресса "Человек и лекарство", Москва (14-18 апр., 2008). - М., 2008. - С. 153. 14. Мультидисциплінарний підхід до терапії метаболічного синдрому та ожиріння як запорука ефективності їхнього лікування / К.М. Малиця, М.М. Малиця, М.Д. Посталенко [та ін.] // Сім. мед. - 2015. - Т.60, №4. - С.38-43. 15. Особливості змін добового ритму циркуляторних рівнів інсуліну та глюкози за метаболічного синдрому, індукованого експериментальним гіпопінєалізмом / Т.В. Міщенко, О.І. Гладких, В.В. Полторака, Л.О. Бондаренко // Пробл. ендокрин. патол. - 2015. - №1. - С. 73-79. 16. Паньків В.І. Ожиріння як медико-соціальна проблема [Електронний ресурс] / В.І. Паньків - Рижим доступу: <http://www.health-ua.org/archives/angio/55.html>. 17. Перцов С.С. Мелатонин в системних механізмах емоціонального стресса / С.С. Перцов. - М.: Изд-во РАМН, 2011. - 232 с. 18. Регуляция антиоксидантного гомеостазу и системы детоксикации организма гормоном мелатонином. Роль мелатонин-зависимых рецепторов в реализации этой функции / И.Ф. Беленичев, Ю.И. Губский, Е.Л. Левицкий [и др.] // Совр. пробл. токсикол. - 2013. - №2. - С. 2-16. 19. Ром-Бугословская Е.С. Эпифиз и эндокринная функция поджелудочной железы / Е.С. Ром-Бугословская, Л.А. Бондаренко // Усп. совр. биологии. - 1995. - Т.115, вып. 3. - С. 368-382. 20. Свеклина Т.С. Метаболіческий синдром и воспаление: актуальные вопросы патогенеза / Т.С. Свеклина, М.С. Таланцева, А.В. Барсуков // Клин. лаборат. диагностика. -

2013. - №3. - С. 7-10. 21. Сериков С.С. Влияние мелатонина на перекисное окисление липидов и активность антиоксидантных ферментов в крови и печени крыс при многократных стрессорных воздействиях / С.С. Сериков, Ю.Д. Ляшев // Рос. физиол. ж. им. И.И. Сеченова. - 2013. - Т. 99, №11. - С. 1294-1299. 22. Соловьева О.Е. Генетические и иммунологические особенности сахарного диабета у взрослых / О.Е. Соловьева, О.М. Смирнова // Сах. диабет. - 1999. - №2. - С. 4-6. 23. Становление в филогенезе липопротеинов низкой, очень низкой плотности и инсулина. Липотоксичность жирных кислот и липидов. Позиционные изомеры триглицеридов / В.Н. Титов, И.А. Востров, Ю.К. Ширяева, С.И. Кааба // Усп. совр. биологии. - 2012. - Т.132, вып.5. - С. 516-536. 24. Титов В.Н. Иной взгляд на диагностику гиперлипидемии, холестерина, липопротеинов низкой плотности и действие статинов (лекция) / В.Н. Титов, В.А. Амелюшкина, Т.А. Рожкова // Клин. лаб. диагност. - 2015. - Т.60, №1. - С.27-38. 25. Титов В.Н. Становление в филогенезе переноса в межклеточной среде и активного поглощения клетками полиеновых жирных кислот последовательно в липопротеинах высокой плотности, липопротеинах низкой плотности и апо Е-липопротеинах высокой плотности / В.Н. Титов // Клин. лаб. диагност. - 2015. - Т.60, №6. - С. 4-14. 26. Тронько М.Д. Ендокринні аспекти метаболічного синдрому / М.Д. Тронько, Е.В. Лучицький, В.І. Паньків. - Київ-Чернівці, 2015. - 184 с. 27. Фадеенко Г.Д. Стеатоз поджелудочной железы в рамках метаболіческого синдрома: уравнение со многими неизвестными / Г.Д. Фадеенко // Вестн. клуба панкреатол. - 2010. - №1. - С. 21-25. 28. Хаустова О.О. Метаболічний синдром Х (психосоціальний аспект) / О.О. Хаустова. - Київ: Медицина, 2009. - 126 с. 29. Хронобіологічні аспекти впливу мелатоніну на окремі складові метаболічного синдрому при гіпопінєалізмі / Л.О. Бондаренко, Т.В. Міщенко, В.В. Полторака, Н.М. Сотник // Пробл. ендокрин. патол. - 2015. - №3. - С. 85-93. 30. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity / T.M. Frayling, N.J. Timpson, M.N. Weedon [et al.] // Science. - 2007. - V.316, N5826. - P.889-894. 31. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies / M. Wilhelmsen, I. Amirian, R.J. Reiter [et al.] // J. Pineal Res. - 2011. - V.51, N3. - P.270-277. 32. Common body mass index-associated variants confer risk of extreme obesity / C. Cotsapas, E.K. Speliotes, I.J. Hatoum [et al.] // Hum. Mol. Genetics. - 2009. - V.18, N18. - P.3502-3507. 33. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity / G. Thorleifsson, G.B. Walters, U.F. Gudbjartsson [et al.] // Nat. Genet. - 2009. - V.41, N1. - P.18-24. 34. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Hg, T. Fleming, M. Robinson [et al.] // Lancet. - 2014. - P.766-781. 35. Hardeland R. Chronobiology of melatonin beyond the feedback to the suprachiasmatic nucleus-consequences of melatonin dysfunction / R. Hardeland // Int. J. Mol. Sci. - 2013. - V.14. - P.5817-5841. 36. High-fat diet disrupts behavioural and molecular circadian rhythms in mice / A. Kohsaka, A.D. Laposky, K.M. Ramsey [et al.] // Cell metabol. - 2007. - V.6. - P.414 - 421. 37. Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome / A. Plagemann, T. Harder, M. Brunn [et al.] // J. Physiol. - 2009. - V.587, N20. - P.4963-4967. 38. Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart / C. Wahlquist, D. Jeong, A. Rojas-Munoz [et al.] // Nature. - 2014. - V.508, N7497. - P.531-535. 39. Loss of Nocturnin, a circadian deadenylase, confers resistance to hepatic steatosis and diet-induced obesity / C.B. Green, N. Douris, S. Kojima [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2007. - V.104. - P.9888-9893. 40. Melatonin anticancer effects: Review / G. Di Bella, F. Mascia, L. Gualano, L. Di Bella // Int. J. Mol. Sci. - 2013. - V.14. - P. 2410-2430. 41. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO / G. Jia, Y. Fu, X. Zhao [et al.] // Nature Chem. Biol. - 2011. - V.7, N12. - P.885-887. 42. O'Rahilly S. Human genetic illuminates the paths to metabolic disease / S. O'Rahilly // Nature. - 2009. - V.462, N7271. - P.307. 43. Ramsey K.M. Lean gene and the clock machine / K.M. Ramsey, J. Bass // Proc. Natl. Acad. Sci. USA - 2007. - V. 104. - P.9553-9554. 44. Reaven G.M. The metabolic syndrome: time to get of the merry-go-round? (Review) / G.M. Reaven // J. Intern. Med. -

2011. - V.269. - P.127-136. 45. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes / E. Zeggini, M.N. Weedon, C.M. Lindgren [et al.] // *Science*. - 2007. - V.316, N5829. - P.1336-1341. 46. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation / C. J. Willer, E.K. Speliotes, R. Loss [et al.] // *Nat. Genet.* - 2009. - V.41, N1. - P.25-34. 47. Scott E.M. Neel revisited: the adipocyte, seasonality and type 2 diabetes / E.M. Scott, P. J. Grant // *Diabetologia*. - 2006. - V.49. - P. 1462-1466. 48. She M. Melatonin receptors in diabetes: A potential new therapeutical target? / M. She, M. Laudon, W. Yin // *Eur. J. Pharmacol.* - 2014 Aug. 24. - V. 14. - P. 7-8. 49. Taylor P.D. Maternal obesity and the developmental programming of hypertension: A role for leptin / P. D. Taylor, A.M. Samuelsson, L. Poston // *Acta physiol.* - 2014. - V. 210, №3. - P. 508 - 523. 50. Xiong X. - Q. Adipose afferent reflex: Sympathetic activation and obesity hypertension / X. - Q. Xiong, W. - W. Chen, G. - Q. Zhu // *Acta physiol.* - 2014. - V. 210, №3. - P. 468 - 478.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МЕЛАТОНИНА В ГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

М.И. Кривчанская, В.П. Пишак, О.В. Пишак

Резюме. В обзоре научных сообщений представлены сведения о мелатонине, показана его роль в патогенезе метаболического синдрома. Обоснованно защитные свойства мелатонина, индуцированные ишемией и диабетом, его косвенные антиоксидантные эффекты путем экспрессии соответствующих генов в органах-мишенях.

Ключевые слова: метаболический синдром, мелатонин, гены ожирения.

METABOLIC DISORDER VIOLATION OF MELATONIN IN METABOLIC SYNDROME GENESIS

М.И. Kryvchanska, V.P. Pishak, O.V.Pishak

Abstract. In a review of scientific reports, information about

melatonin is presented, as well as its role in the pathogenesis of metabolic syndrome. The protective properties of melatonin induced by ischemia and diabetes, its indirect antioxidant effects by means of expression of the proper genes in target organs were found.

Metabolic syndrome MS (syn. Reaven, X-syndrome, insulin resistance syndrome, deadly quartet) - is described by the experts of WHO as the pandemic of the XXI century, and its components - obesity and type 2 diabetes, are considered as a global epidemic of non-infectious genesis. Metabolic syndrome as a multifactorial disease is the result of the combined effect of genetic, epigenetic and environment factors.

The positive effect of exogenous melatonin administration on the course of metabolic syndrome helps to eliminate the pathological desynchronization and provides qualitative readaptation. A similar effect is caused by a wide pleiotropic action of melatonin on multifaceted basic disease. This hormone normalizes lipid and carbohydrate metabolism, lowers blood cholesterol, restores the rhythm of leptin synthesis and lipid oxidation. The scientific foundation of melatonin use as a biological marker in the diagnostics of metabolic syndrome in elderly and senile age, has been received.

Key words: metabolic syndrome, melatonin, obesity genes.

Higher state education institution of Ukraine

"Bukovinian State Medical University"

National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine

Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University

Clin. and experim. pathol. - 2016. - Vol.15, №1 (55). - P.189-193.

Надійшла до редакції 25.02.2016

Рецензент – проф. І.І. Заморський

© М.И. Кривчанська, В.П. Пишак, О.В.Пишак, 2016