

DOI 10.31718/2077-1096.24.2.284

УДК 616-002.78-002-085

Берзін О.В., Кондратюк В.Є.

## ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ МЕЛАТОНІНУ ТА МОЖЛИВІСТЬ ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ПОДАГРИ ТА СУПУТНІХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

*Вступ. Розглянута проблема прогресування деяких хронічних захворювань при порушенні біосинтетичної активності пінеалоцитів епіфізу, а також розвитку мелатонінової недостатності організму. Ці дані стали основою для вивчення можливості корекції хроно-біологічних дисфункцій в організмі при подагрі та коморбідності з іншими захворюваннями. Мета дослідження. Проаналізувати можливості використання мелатоніну з метою корекції метаболічних системних порушень при подагрі та обґрунтувати використання даного гормону у якості фармакотерапевтичного засобу для лікування метаболічних і серцево-судинних захворювань. Матеріали та методи. Детальний аналіз даного питання було здійснено завдяки можливості вивчення сучасних наукових джерел фахової вітчизняної та зарубіжної літератури. Основну увагу було приділено роботам, присвяченим вивченню фармакологічних і фармакотерапевтичних аспектів використання мелатоніну в експериментальних та клінічних дослідженнях, що були виконані, переважно, за останні 5-6 років. Результати. Дослідженні дані дозволили виділити три основні аспекти даної проблеми, без вирішення яких не можливо вивчити експериментально-біологічні, фармакологічні та фармакотерапевтичні обґрунтування тривалого застосування мелатоніну у клінічній практиці. У першій частині огляду було показано, що порушення мелатонінового гомеостазу суттєво впливає на патогенез подагри, особливої прогресування даного захворювання при її коморбідності з іншими патологіями. Зокрема, це стосується артеріальної гіпертензії, ожиріння, інсулінорезистентності, метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу та інших. При цьому було встановлено важливу роль хронобіологічних порушень і десинхронозу у прогресуванні цих захворювань. Фармакологічне вивчення ролі мелатоніну, як важливого чинника нейро-ендокринної регуляції організму, наглядно продемонструвало суттєву роль епіфіза в організації циркадного ритму життєдіяльності організму в нормі і при патології. Доведено, що при використанні мелатоніну відбувається нормалізація патологічних процесів, що лежать в основі розвитку подагри та коморбідних захворювань. Ці дані стали основою розробки наукового обґрунтування використання мелатоніну не лише в лікуванні подагри, серцево-судинних захворювань та деяких порушених метаболічних процесів, а також для нормалізації циркадних ритмів організму пацієнтів при даних нозологіях. Висновки. У роботі представлені дані, що характеризують причини розвитку та активного прогресування подагри і деяких коморбідних захворювань із позиції порушень хронобіологічної організації функції організму. Розділи огляду присвячені вивченню фармакологічного та фармакотерапевтичного аспектів лікувальної дії гормону мелатоніну. Отримані результати підтверджують значення цього засобу у ефективному лікуванні подагри та деяких інших коморбідних захворювань і порушень обміну речовин.*

Ключові слова: мелатонін, подагра, коморбідні захворювання, хронобіологічні порушення, циркадні ритми, серцево-судинні та метаболічні захворювання.

Недостатньо висока терапевтична ефективність призначення специфічних препаратів моно- або комбінованої терапії при подагрі (ПД) і, особливо, при ПД на тлі коморбідних патологій, супроводжуються розвитком ускладнень, а також важким перебігом основного захворювання. Це стало основою для вивчення інших підходів до лікування пацієнтів з ПД або ПД з ожирінням (ОЖ).

В цьому огляді літератури представлені результати ґрунтовного вивчення механізмів дії мелатоніну. У порівняльному дослідженні вивчена роль епіфіза за фізіологічних умов, при системному порушенні обміну речовин в експериментальних умовах, а також при ПД і деяких супутніх, тобто коморбідних захворювань. Робота побудована на детальному аналізі та використанні наукових джерел провідних вітчизняних і закордонних фахівців, що вивчають дану проблему. Даний огляд містить результати вивчення наукових джерел, переважно, за останні 5-6

років.

Одним із аспектів цієї глобальної проблеми стало вивчення хронобіологічних основ розвитку ПД, ПД та ОЖ на тлі гіпопінеалізму. Особливо важливим аспектом даної проблеми виявилось вивчення ролі мелатоніну і його вплив на лікування цих захворювань.

**1. Патогенетичні особливості розвитку недостатності мелатоніну.** Існують важливі зв'язки між розвитком ПД, метаболічного синдрому (МС) та ОЖ, а також порушенням продукції мелатоніну епіфізом при розвитку тривалих хронобіологічних змін [1-3]. Пригнічення синтезу мелатоніну епіфізом супроводжується одночасним зниженням секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози. При цьому порушується вуглеводний гомеостаз і метаболізм глюкози в тканинах, поступово формується стан інсулінорезистентності (ІР). Ці процеси відбуваються в результаті порушення експресії мембрано-специфічних білків-транспортерів глюкози

(GLUT-2, GLUT-4 та інших) в клітинах різних тканин [4]. У свою чергу, мелатонін впливає на індекс маси тіла, в той же час як при недостатності цього гормону в організмі розвивається не лише ожиріння, але й різка зміна концентрації лептину в крові пацієнтів.

Недостатність мелатоніну впливає на розвиток основних циркадно-хронобіологічних ритмів організму. Спостерігається дисрегуляція артеріального тиску (АТ) (особливо при артеріальній гіпертензії (АГ)) та порушення добового ритму сон – неспання. Низький рівень цього гормону є важливим чинником виникнення МС, який супроводжується порушенням синтезу інсуліну, лептину, розвитком виражених гістоструктурних змін у жировій тканині та підшлунковій залозі людини. У пацієнтів додатково спостерігається прогресування абдомінально-вісцерального типу ожиріння [5]. В експерименті доведено, що відновлення світлового режиму у кролів із гіпопінеалізмом частково нормалізується добовий ритм глікемії та рівень систолічного артеріального тиску (САТ). Аналогічні зміни автори виявляли при курсовому введенні мелатоніну, коли нормалізувались порушення толерантності тканин до глюкози та ІР у дослідних тварин з експериментально відтвореним гіпопінеалізмом. При цьому корегувалась маса тіла та нормалізувався циркадний ритм лептину в крові. Виявлено, що мелатонін здатний коригувати також МС, ожиріння, АГ та циркадний добовий ритм САТ у дослідних тварин [6].

Мелатонін забезпечує виражену терапевтичну дію при ПД, серцево-судинних захворювань (ССЗ), коморбідних патологіях у результаті регуляції порушених циркадних і сезонних хронобіологічних ритмів [7]. Ця біологічно-активна

сполука володіє вираженою антиоксидантною, імуномодулюючою, протизапальною та гіпотензивною діями, поглиблює сон, здійснює гальмівний вплив на ЦНС. Мелатонін виявився ефективним регулятором метаболічних процесів у тканинах організму (рис. 1) [3,6]. Його терапевтична дія була встановлена при ССЗ з коморбідними захворюваннями та супутніми метаболічними порушеннями. Лікувальна дія мелатоніну при ПД і, особливо, при ПД з ожирінням полягає у впливі на різні відділи вегетативної нервової системи, що регулюють обмін речовин, функцію серця та кровоносних судин [8].

Молекулярні основи дії даного гормону полягають у його зв'язуванні зі специфічними рецепторами, асоційованими з G-білком плазматичних мембран, основними з яких є не лише цитомембранні (MT1 та MT2), але й орфанні ядерні рецептори (RZR/ROR). Мелатонін чинить вплив й на інші внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, які опосередковують його дію на клітини кровоносних судин і міокарда. Вони забезпечують виражену антиадренергічну дію. Він знижує ризик розвитку кардіоміопатії у пацієнтів з АГ і, особливо, після розвитку інфаркта міокарда [9]. Вказаний варіант лікування АГ отримав назву антигіпертензивної хронотерапії. Це пов'язано з тим, що мелатонін активує ендogenous механізми синхронізації ефектів з так званим «біологічним годинником» організму та призводить до нормалізації у пацієнтів не лише АТ, але й інших показників гомеостазу [6]. Позитивною дією мелатоніну є також його виражені фармакологічні ефекти (протизапальні та антиоксидантні), що посилюють антиподагричну та цитопротекторну дію екзогенно введеного мелатоніну [10].

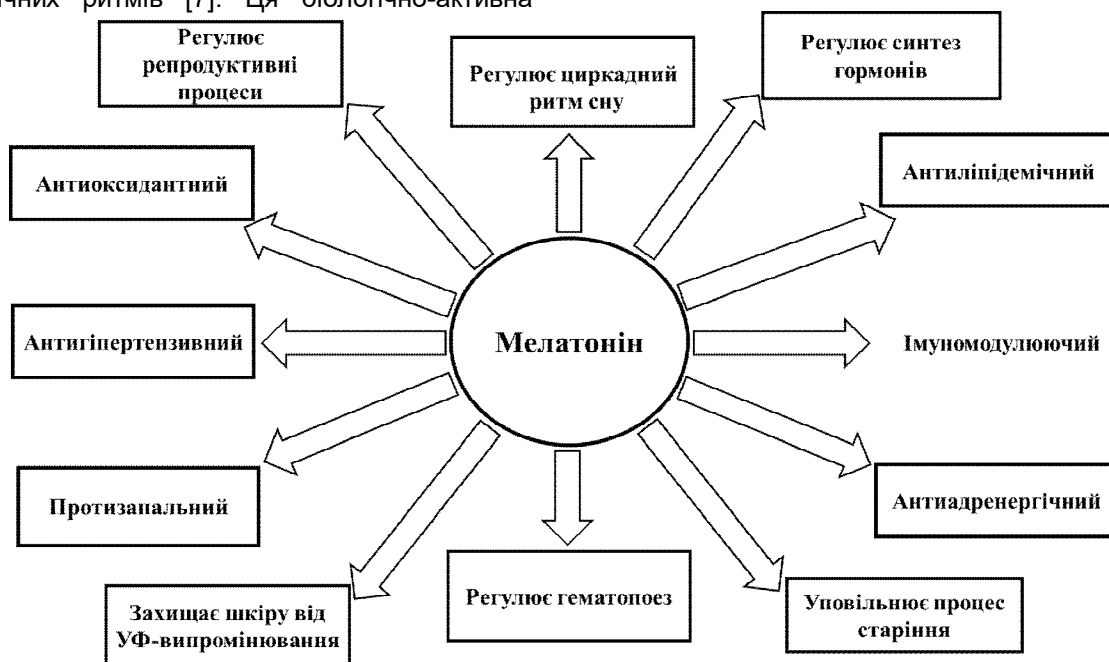


Рис. Фармакологічні та терапевтичні ефекти мелатоніну. Схема розроблена Cipolla-Neto J, Amaral FGD, 2018; Mannino G. et al, 2021; Tobeiha M. et al, 2022. Доповнена та перероблена авторами.

Мелатонін здійснює також вазо- та кардіо-протекторну дію за рахунок гальмуючого впливу на утворення молекул ендотеліну й ангіотензину II в результаті підвищення рівня оксиду азоту, а також дії ендотеліальної синтази. Завдяки цьому гормон позитивно гальмує патогенетичні ланки клітинних програм розвитку та прогресування ПД і ССЗ (в результаті апоптозу, апонекрозу, розвитку оксидативного стресу та інших).

Терапевтична дія мелатоніну у пацієнтів із ПД, у випадку гіперкортикостероїдемії, суттєво посилюється не лише за рахунок антиоксидантної, але й мембраностабілізуючої дії. Додатково ця сполука впливає на ренін-ангіотезин-альдостеронову систему (РААС), здійснює виражену захисну дію на клітини різних тканин [11]. Встановлено, що мелатонін проявляє також протизапальну, імунomodуючу, цитопротекторну дію при ішемії та реперфузійних пошкодженнях тканин під впливом вільних радикалів і продуктів перекисного окиснення ліпідів (рис. 1) [6]. З іншого боку, цей гормон при ПД та коморбідності (ОЖ, МС, АГ та інших захворюваннях) впливає на окремі ланки клітинної антиоксидантної системи (на активність окремих ферментів та експресію генів).

Також було продемонстровано, що ця сполука гальмує активність процесів перекисного окиснення ліпідів не лише при ПД, ОЖ і АГ, але й у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю (СН) [12]. На ранніх стадіях розвитку гострих ССЗ мелатонін попереджає загибель кардіоміоцитів. Ці патологічні зміни спостерігаються також при ішемічній хворобі серця (ІХС), постінфарктній дисфункції та ішемічній СН. У випадку хронічних захворювань мелатонін блокує розвиток кардіоміопатій, кардіального фіброзу одночасно з дисфункцією шлуночків серця та швидким прогресуванням СН. Доведено, що мелатонін здатен ефективно гальмувати виникнення ускладнень та запобігає розвитку СН [13].

Патогенез ПД та ІР пов'язаний також з розвитком ССЗ і цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу). Десинхроноз та застосування освітлення, в темний час доби, індукують розвиток серйозних порушень циркадних ритмів. Останні стали розглядатися в якості етіологічних чинників тріади: ПД-МС-ЦД 2 типу на тлі ССЗ, що було доведено протягом останніх двох декад нинішнього сторіччя [14]. Важливою умовою синхронізації добових ритмів функціонування органів і систем, що забезпечують гомеостаз організму, вважається адекватний біосинтез та секреція мелатоніну пінеалоцитами, а також деякими іншими клітинами організму. Це стосується таких типів клітин, як апудоцити (АПУД-клітин) слизової оболонки шлунково-кишкового тракту [15]. Встановлено пригнічення секреції мелатоніну не лише при гіпопінеалізмі, але й в умовах десинхронозу у осіб похилого віку, хворих на ССЗ і, зокрема, АГ. В умовах гіпосекреції епіфіза цілодобове освітлення високої інтенсивності підслід-

них тварин, протягом 2 тижнів, додатково пригнічувало продукцію мелатоніну, що призводило до порушень циркадного ритму його синтезу одночасно з утворенням тестостерона. Зміни концентрації глюкози в крові супроводжувалося розвитком ПД, ІР, МС, порушенням функцій внутрішніх органів (шлунково-кишкового тракту) [3,6]. При хронізації перебігу мелатонін-асоційованих патологій встановлені зміни, навіть за умов відновлення світлового режиму, залишались не відкоригованими [5]. Аналогічні зміни були виявлені при світловому десинхронозі та одночасній пінеалектомії, активації вільнорадикального окиснення ліпідів та розвитку вторинного імунodefіцитного стану. В той же час, відновлення цих порушень спостерігається при застосуванні мелатоніну [15]. У світлу пору доби відмічалось підвищення рівня інсуліну, в той час як в нічні години – зворотні процеси, тобто різке його зниження в крові. Ці зміни є протилежними відповідному ритму гормона мелатоніну та його рівня у крові. При цьому вміст мелатоніну, в нічний період доби, збільшується до максимальних показників [16]. Таким чином, контрінсулярна дія мелатоніну пов'язана із суттєвою зміною кількості типів мелатонінових рецепторів на  $\beta$ -клітинах підшлункової залози й, в першу чергу, наявності цитоплазматичних рецепторів МТ1 та МТ2 [17].

**2. Експериментальне вивчення фармакологічної дії мелатоніну.** Додавання мелатоніну в питну воду тваринам (2,5 мг/кг маси тіла), і його використання протягом 9 тижнів, супроводжувалося зниженням вмісту інсуліну в крові дослідних щурів ліній Wistar та Goto-Kakizaki (модель ЦД 2 типу). Хронофармакологічна дія мелатоніну є базисною для реалізації циркадного ритму секреції інсуліну, а його порушення супроводжується зростанням концентрації гормона в крові. При моделюванні ЦД 2 типу відбувається зниження рівня інсуліну та підвищення концентрації мелатоніну в плазмі крові. Ці процеси відбуваються за рахунок активного синтезу мелатоніну та підвищеного вмісту деяких прекурсорів (триптофану, серотоніну, N-ацетилсеротоніну) в епіфізі. Нормалізація цих показників відбувається в результаті компенсації при інсуліновій недостатності.

Був досліджений вплив мелатоніну безпосередньо на метаболізм і транспорт глюкози в клітинах, активність протеїнкінази В у нейронах гіпоталамуса, а також на індукцію глюконеогенезу в гепатоцитах. При мелатоніновій недостатності порушується чутливість клітин різних тканин тварин до інсуліну та виникнення дефіциту білкових молекул GLUT-4 в адипоцитах. Це, в свою чергу, посилює накопичення маси жирової тканини [18]. На відміну від цього, введення екзогенного мелатоніну дозволяє компенсувати вище виявлені порушення. Він реалізує супресивний ефект у механізмі регуляції синтезу та секреції інсуліну підшлунковою залозою. Введення мелатоніну супроводжується зниженням гіперін-

сулінемії, підвищенням вмісту глікогену в гепатоцитах і послабленням проявів ІР у дослідних тварин із ЦД 2 типу [19]. Таким чином, мелатонін може бути використаний в якості препарату для моно- або комбінованої фармакотерапії ПД та ЦД 2 типу, навіть, разом з іншими цукрознижуючими лікарськими засобами.

Мелатонін нормалізує низку патологічних порушень метаболізму. У випадку дисфункції сну, захворюваннях вуглеводного та ліпідного обмінів, при окисному стресі він відновлює складові циркадного періодизму. Основний механізм його дії розглядається як суттєвий вплив на експресію генів, пов'язаних із регуляцією добових циклів [20]. Важливим механізмом фармакологічної дії мелатоніну є його вплив на процеси десинхронізації, що спостерігається при ОЖ. Останній виникає при відновленні функціонування вісі супрахіазматичні ядра гіпоталамуса – ядра шва – епіфіз. Це супроводжується нормалізацією системного хроноперіодичного циркадного механізму [21]. Мелатонін корегує розвиток ОЖ, прояви МС та ІР, ритм секреції інсуліну, адипонектину, гомеостаз глюкози, цикл сон-бадьорість і, нарешті, рівень ряду ліпідів (вісфатину, васпіну та інших), які сприяють розвитку атеросклерозу [3,6]. При ПД та ЦД 2 типу мелатонін успішно корегує метаболізм в гепатоцитах, попереджаючи надмірне накопичення глюкози в адипоцитах. Таким чином, мелатонін володіє вираженими антидіабетичними властивостями, взаємодіє з МТ-специфічними рецепторами плазматичних і ядерних мембран, які здатні реціпіювати також молекули інсуліну [22,23]. Активовані мелатоніном рецептори β-клітин підшлункової залози зменшують гіперсекрецію інсуліну [23]. Доведено, що основним регулятором синтезу та секреції мелатоніну є, крім освітлення, циркадний періодизм і експресія генів, пов'язаних з часом [16]. Мелатонін блокує резистентність клітин до глюкози й інсуліну, пригнічує активність протейнінази 1 і 2, що регулюються позаклітинними сигналами (ERK1 та ERK2), гальмує перебіг прозапальних, вазодилататорних реакцій, розвиток атеросклеротичних змін в судинах органів і тканин, попереджає розвиток ОЖ, ЦД 2 типу [24-27]. Підсумовуючи вище наведені результати можна зробити висновки, що порушення циркадних ритмів, депривація сну, розвиток ПД, ОЖ і АГ, а також взаємозалежність цих процесів демонструють важливу роль епіфіза та мелатоніну в плані регуляції хроно- та біоритмічних процесів в організмі. Корекція цих порушень свідчить, що мелатонін може бути використаний в якості лікарського препарату не лише як основний гормон епіфіза. Ця біологічно-активна сполука ефективно відновлює функції клітин різних органів (підшлункової залози, білої та бурої жировою тканин, гладеньких м'язів, клітин ЦНС). Його поліфармакологічна дія стає можливою за рахунок антиоксидантної, вазоактивної та церебропротекторної дії.

При розвитку вторинних ССЗ відбувається поступове зниження вмісту мелатоніну в крові пацієнтів в темну пору доби на тлі різкого порушення продукції цього гормону епіфізом [28]. Це особливо актуально для осіб похилого віку при розвитку у них ПД. Аналогічні результати були отримані й у дослідних тварин при їх утриманні в умовах цілодобового освітлення. В класичних дослідженнях John TM et al. (1992) було показано зниження рівня екскреції з сечею β-сульфатоксимелатоніну [29]. В експериментах було доведено, що пригнічення процесів синтезу та секреції клітинами епіфізу мелатоніну, на тлі метаболічних порушень, супроводжується одночасним підвищенням рівня АТ. Особливо це проявляється після виконання пінеалектомії із додатковим введенням тваринам норадреналіну, ангіотензину II, а також при активації РААС в умовах цілодобової світлової експозиції. Це пов'язано із підвищенням активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи.

**3. Клінічні аспекти використання мелатоніну.** Поглиблене вивчення хронотерапії ПД – один із перспективних підходів експериментальної та клінічної фармакотерапії, що дозволяє вирішувати різні аспекти даної проблеми. Окремим аспектом цього питання є вдосконалення діагностики та раціональної терапії ПД [30]. Це стосується лікування ПД і АГ, а також оптимізації терапії цих пацієнтів при застосуванні специфічних лікарських препаратів [31].

Хронотерапевтичний підхід, в останні роки, поступово стає основою лікування пацієнтів з ПД та коморбідними захворюваннями. Даний варіант лікування корегує хронобіологічні ритми пацієнтів для досягнення максимально можливої ефективності лікування ПД при коморбідності з АГ та ОЖ [32]. Наприклад, функціонування серцево-судинної системи (ССС) залежить від корегуючого впливу циркадної системи організму, а частота серцевих скорочень та інші параметри серцевої діяльності мають власну біоритмологічну та хронобіологічну організацію. Вони пов'язані з періодами сну та бадьорості, а ступінь вираженості десинхронозу, при розвитку ПД з АГ, відповідає рівню тяжкості перебігу цих захворювань [31]. Тому ускладнення зазначених патологій, у цих пацієнтів, пов'язано переважно з певним часом доби та функцією епіфіза. Показники АТ, після пробудження, суттєво вищі, ніж в інший період доби. Саме тому в ранішні години у період пробудження у людей часто спостерігається розвиток інфаркта міокарда та церебрального інсульту [31,32]. Тому хронотерапія мелатоніном ПД, на тлі АГ, дозволяє досягти підвищення ефективності лікування цих хвороб, навіть за умов зниження разових і курсових доз відповідних специфічних серцево-судинних препаратів при корегуючому впливі показників добових ритмів. Визначення конкретного часу прийому мелатоніну дозволяє фахівцям оптимізувати лікування пацієнтів, покращити його перенос-

симію із іншими фармакопрепаратами та попередити розвиток побічної дії гормону. Основою цього підходу є визначення у пацієнтів при лікуванні ПД з АГ таких показників, як зміни АТ за умов проведення добового моніторингу (показників САТ і діастолічний артеріальний тиск (ДАТ)). Це дозволяє об'єктивно оцінювати особливості перебігу захворювань та здійснити прогноз ризику розвитку їх ускладнень у конкретних пацієнтів [32]. Отримані раніше результати дали змогу вивчити ефективність застосування персоналізованих терапевтичних стратегій при лікуванні ПД з коморбідними захворюваннями з використанням уповільненого варіанту виділення різних препаратів із розроблених лікарських форм [33]. Хронотерапевтичний підхід до лікування ПД та ПД з ОЖ полягає в зміні призначення препаратів, що суттєво корегує порушений добовий циркадний ритм у напрямку його відновлення [31]. Таким чином, корекція лікування ПД з АГ та іншими захворюваннями, шляхом нормалізації циркадних ритмів, можуть стати науково і практично обґрунтованими, що довели свою важливість при раніше проведених відповідних клінічних досліджень.

При порушенні циркадного ритму АТ по типу "non-dipper" і його зниженням до 9%, або при його відсутності, цей показник може зростати більше, ніж на 20%. Це стосується переважно осіб, які працюють у нічні зміни. У пацієнтів даної групи не лише швидко розвиваються коморбідні захворювання, але й часто спостерігається розвиток геморагічного інсульту. Таким чином, гіпомелатоніемія погіршує перебіг ПД на тлі підвищеного рівня АТ та інших коморбідних захворювань, характеризуючись зміною добових ритмів (порушенням зниження рівня АТ в нічний час). Синтез епіфізом мелатоніну пов'язується із системними механізмами добової регуляції рівня АТ [34].

Результати інших досліджень, в яких вивчався вплив екзогенно введеного мелатоніну на добовий цикл АТ, свідчать про виражену метаболічну та гіпотензивну дію цього гормону. В експерименті мікроін'єкції мелатоніну (1 мг/кг маси тіла) в задню гіпоталамічну область щурів Sprague-Dawley із стрес-індукованою АГ, або із ангіотензин II – залежною АГ призводить до суттєвого зниження АТ. В той же час, конкурентний антагоніст рецепторів МТ1 і МТ2 – засіб лузіндол – нейтралізує гемодепресорну дію мелатоніну. При моделюванні АГ у щурів, із використанням висококалорійної дієти, спостерігається розвиток МС і активація РААС [34].

Прийом гормону мелатоніну пацієнтами з АГ, перед сном, супроводжується зниженням АТ і частковим відновленням амплітуди його добових показників, що зростають на 15-25%. Одночасно відновлюється концентрація ендогенно синтезованого мелатоніну у пацієнтів з абдомінально-вісцеральним типом ОЖ та АГ [35]. Дисфункція та десинхроноз, що виникає внаслідок гальму-

вання синтезу мелатоніну, спостерігається у більшості хворих на МС, ОЖ та синдром ІР. В той же час, підвищення вмісту мелатоніну в крові знижує рівень АТ і відновлює його циркадний ритм. Використання у пацієнтів з ПД та АГ комбінованої мелатонін-антигіпертензивної терапії вважається ефективним варіантом лікування пацієнтів із цими захворюваннями та безпечним щодо нормалізації нічних хроноциркадних ритмів [36]. Суттєвим механізмом дії мелатоніну, як лікарського засобу, є його гальмівний вплив на нервову систему, зниження активності симпатoadrenalової і, одночасно, підвищення тону парасимпатичної нервової системи. Ці порушення важливо враховувати у пацієнтів похилого та старечого віку з ПД та АГ на тлі розвитку інволютивних процесів у епіфізі. Зазначені зміни супроводжуються зниженням синтезу мелатоніну. Його дія на специфічні МТ1 та МТ2 рецептори, локалізованих в клітинах судин, призводить до зниження рівня АТ [3]. Мелатонін також ефективно впливає на ендотелій-залежні процеси, а його гіпотензивна дія пов'язана з центральними та NO-залежними механізмами вазодилатації [37]. Таким чином, мелатонін проявляє комплексну гіпотензивну дію при ПД, корегує прояви синдрому ІР, порушення синтезу ендогенного мелатоніну та нормалізує масу тіла у пацієнтів похилого віку. Це особливо важливо враховувати у осіб даної вікової групи, характерними проявами у яких є виражений циркадний десинхроноз, індукований розвитком недостатності мелатоніну. Останній аспект фармакологічної дії гормону обґрунтовує доцільність його призначення пацієнтам з ПД і АГ.

За даними літератури відомо, що мелатонін реалізує протекторну дію на ССС та на його ритми, потенціює антигіпертензивну дію специфічних препаратів, регулює активність циркадних ритмів глікемії, фаз сну, нормалізацію зміненого рівня лептину та адипонектину в крові [38].

Плейотропні фармакотерапевтичні ефекти мелатоніну є досить складними і недостатньо вивченими. Даний гормон є ефективним і важливим чинником нейроендокринної регуляції багатьох функцій організму в нормі та при розвитку патології. Саме це пояснює ефективність терапевтичної дії мелатоніну на тлі його низької токсичності, незначної кількості протипоказань для застосувань та побічних ефектів (залишкова сонливість, фрагментарність сну, тривожність після пробудження) [39].

Застосування мелатоніну вимагає індивідуалізації лікування, призначення відповідних доз і дотримання певних вимог (дозування в залежності від сезону, частоти та часу використання) з метою сталого відновлення синхронізації біологічних ритмів людини [40]. Водночас відомо, що мелатонін може пригнічувати функцію щитовидної залози, посилювати розлади хроноритмів і навіть викликати розвиток тератогенної дії у вагітних та онкологічної патології у пацієнтів. Саме

тому існує певна настороженість лікарів щодо призначення мелатоніну та лише у випадку діагностування у них лабораторно доведеної гормональної недостатності [41].

При лікуванні пацієнтів мелатоніном основною метою є збереження синтезу або відновлення секреції власного гормону, що дозволить нормалізувати системні циркадні порушення. Це потрібно враховувати при призначенні мелатоніну пацієнтам, саме на тлі збереженого синтезу ендогенного гормону, коли екзогенне його введення може викликати порушення процесів синтезу цього чинника пінеалоцитами [41].

Вважається, що добова доза мелатоніну (3 мг) є надлишковою для деяких пацієнтів і це, в першу чергу, стосується осіб похилого віку [42]. Гормон мелатонін, у такій дозі, порушує добовий ритм функцій тимусу та інших клітин нейроімунноендокринної системи. Тому це обґрунтовує необхідність зменшувати дозу мелатоніну для використання окремими пацієнтами [43].

Мелатонін розглядається багатьма дослідниками як антиоксидант і нейрогормон, тобто чинник нормалізації порушеного гомеостазу та коректор десинхронозу. Саме тому він може використовуватись для відновлення біоритмів і лікування неспанння. Починаючи з фізіологічних доз (0,1-0,3 мг) вважається необхідним поступове її збільшення до досягнення стабільного терапевтичного ефекту, відновлення циркадних ритмів та якості сну пацієнтів, особливо у осіб похилого віку. Мелатонін може використовуватись також для лікування ПД, нормалізації рівня АТ, при запальних процесах і для корекції оксидативного стресу [37,43,44].

Мультифармакологічна дія мелатоніну здатна суттєво посилювати антигіпертензивну та метаболічну корегуючу дію інших фармакологічних препаратів при ПД у пацієнтів з ОЖ, ЦД 2 типу, МС, АГ, розладах шлунково-кишкового тракту та інших захворюваннях [31]. Це може бути використано для комбінованого лікування ПД з коморбідними захворюваннями, а також відновлення хронобіологічного гомеостазу пацієнтів [45,46]. При терапії ПД мелатонін регулює продукцію вільних радикалів кисню у пошкоджених клітинах, активність запальних процесів, ліпідний метаболізм та інші типи порушення обміну речовин. Це сприяє ефективному лікуванню основного захворювання та супутніх ССЗ, цереброваскулярних патологій та навіть мітохондріальних хвороб [47].

Результати клінічних досліджень свідчать про значну терапевтичну ефективність мелатоніну при лікуванні багатьох ССЗ, особливо у випадку його застосування зі специфічними фармакологічними препаратами. Наприклад, мелатонін виявився особливо ефективним у лікуванні так званого «нічного» варіанту АГ. Це важливо при використанні лікарських препаратів із контролем вивільненням гормону. При цьому ви-

користовуються комбінації мелатоніну з такими препаратами, як каптоприл або дилтіазем. Нейрогормон мелатонін гальмує синтез кортизолу, знижує показники САТ і ДАТ впродовж доби, особливо, у світловий період. Крім того, цей гормон нейтралізує ризик розвитку ранкових ішемічних атак та ускладнень АГ, зокрема інсульту [48]. Проявляючи антиоксидантну дію мелатонін регулює рівень глюкози, загального холестерину та ліпопротеїдів високої щільності у крові пацієнтів з ЦД 2 типу та АГ [49,50].

Результати подвійного сліпого рандомізованого клінічного дослідження підтвердили гіпотезу, що прийом мелатоніну (в дозі 20 мг впродовж 8 тижнів) покращував стан пацієнтів з СН та кахексією, зменшував відчуття втоми та поліпшував апетит. Ця дія проявилась за умов комбінованого використання мелатоніну з комплексом амінокислот, особливо у пацієнтів літнього віку (65 років і старше) з коморбідністю ІХС з АГ та ОЖ [51]. Доведено також наявність позитивної дії антигіпертензивного впливу моно- і комбінованої терапії мелатоніну зі специфічними антиішемічними та антиангінальними препаратами [6,31].

На сьогодні однією з невирішених проблем лікування ПД є відсутність розробленої програми та оцінка ефективності впливу курсової терапії пацієнтів зі специфічними антиподагричними препаратами в комплексі з використанням досліджуваного гормону. Останній впливає не лише на динаміку метаболічних процесів, корекцію ОЖ і АТ, але й на якість життя пацієнтів у цілому, а також у осіб з ПД та різними варіантами коморбідності. Результати досліджень свідчать про дуже високу частоту поєднання ПД з ОЖ і АГ та іншими захворюваннями. При цьому відомо, що кожна з нозологій суттєво обтяжує перебіг ПД. Наразі встановлено, що застосування одних специфічних препаратів, без корекції порушень циркадних ритмів, є терапевтично недостатнім. Названі коморбідні захворювання при ПД зустрічаються найбільш часто, а підвищення АТ при цих патологіях спостерігається у більшості вікових пацієнтів [6].

При поєднаному перебігу ПД, ОЖ і АГ або ЦД 2 типу спостерігаються підвищені показники добової динаміки АТ і погіршення якості життя пацієнтів за рахунок впливу додаткових патогенетичних складових [52]. Ці дані свідчать про необхідність корекції фармакотерапії ПД і ОЖ в результаті використання хронофармакологічних мультипотентних регуляторів, до числа яких у повній мірі відноситься і мелатонін [53]. Синтез останнього в організмі різко порушується не лише у осіб похилого віку, але й під час розвитку ПД на тлі ОЖ, МС і АГ. При цьому дефіцит мелатоніну порушує якість та тривалість сну, стає причиною дезорганізації ендогенних кардіопр-

текторних та антиоксидантних ефектів.

Таким чином, аналіз результатів багаточисельних комплексних досліджень свідчать про доцільність та необхідність застосування мелатоніну в комплексному лікуванні ПД, особливо в умовах розвитку супутніх або коморбідних захворювань (ПД з ОЖ або АГ) [31]. Слід підкреслити, що ефективність лікування пацієнтів з ПД, при використанні мелатоніну, об'єктивно та суб'єктивно краще в порівнянні з лікуванням аналогічної групи пацієнтів, ніж без використання даного гормону. Отже, можна зробити висновок, що даний підхід із використанням мелатоніну залишається недостатньо науково й клінічно розробленим. Це, в свою чергу, свідчить про необхідність подальшого вивчення питання раціонального підбору препаратів для пацієнтів, особливо вікових, що страждають на ПД, обтяжених розвитком і прогресуванням супутніх або коморбідних захворювань.

Вивчення та впровадження в клінічну практику принципів хронотерапії ПД, ПД і ОЖ, ПД та ССЗ може стати методом, що здатний суттєво покращити ефективність лікування даної групи пацієнтів. Застосування цього варіанту лікування, після його клінічної перевірки, здатен знизити частоту розвитку різних серцево-судинних ускладнень у більшості пацієнтів з ОЖ, МС і АГ та корекції патологічно зміненого хронотипу. Використання мелатоніна може обґрунтувати вибір специфічних антиатеросклеротичних, гіпотензивних або інших груп препаратів у випадку їх комбінованого призначення з даним гормоном. Це особливо важливо у пацієнтів з коморбідністю та підвищеним серцево-судинним ризиком. Такий підхід дозволяє оптимізувати лікування пацієнтів, знизити ризик розвитку життєзагрожуючих серцево-судинних ускладнень або відтермінувати наслідки й оптимізувати лікувальні тактики захворювань. У майбутньому це також дозволить покращити результати лікування осіб з ПД та супутньою патологією, позитивно вплине на перебіг коморбідних захворювань, якість життя пацієнтів, зменшить кількість ускладнень основного захворювання та попередження можливості виникнення їх фатальних наслідків.

### Висновки

1. Гальмування секреторної активності пінеальної залози супроводжується суттєвим порушенням багатьох функцій організму, зокрема підшлункової залози, ССС та періодичності циркадних ритмів. Ці процеси лежать в основі прогресування ПД, різних ССЗ, МС, ОЖ та інших патологій.

2. Мелатонін ефективно впливає на порушені метаболічні процеси та функції ендокринної системи в організмі. Це відбувається в результаті ефективної корекції, змінених під дією патологічних процесів, хронобіологічних ритмів функціо-

нування організму.

3. Застосування мелатоніну в комплексному лікуванні пацієнтів з ПД, особливо в умовах розвитку супутніх або коморбідних захворювань (ПД з ОЖ або АГ), є клінічно обґрунтованим. При лікуванні пацієнтів з ПД специфічними препаратами з мелатоніном ефективність виявилась більш високою, ніж без використання мелатоніну.

4. Призначення мелатоніну вважається більш доцільним у осіб похилого віку, які страждають на ПД та обтяжені розвитком і прогресуванням супутніх або коморбідних захворювань.

5. Вивчення та впровадження в клінічну практику принципів хронотерапії ПД, ПД і ОЖ, ПД та ССЗ може стати методом, що здатний суттєво покращити ефективність лікування даної групи пацієнтів.

### Особистий внесок

Берзін О.В. – д) аналіз та інтерпретація результатів; е написання рукопису; з) остаточне затвердження рукопису. Кондратюк В.Є. – а) концепція та дизайн; г) збір та узагальнення даних; д) аналіз та інтерпретація результатів; ж) редагування рукопису; з) остаточне затвердження рукопису.

### Конфлікт інтересів

Відсутній.

### References

- Kondratiuk VE, Tarasenko OM. Suchasny pohlyad na patohenetychni aspekty podahry (ohlyad literatury) [A modern view of the pathogenetic aspects of gout (review)]. *Ukrayins'kyi revmatolohichnyy zhurnal*. 2018;4:32-37. (Ukrainian).
- Zhdan VM, Lebid VG, Khaimenova HS, Isheikina GA. Podahra i arterial'na hipertenzija: osoblyvosti terapiyi [Gout and arterial hypertension: therapy peculiarities]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi*. 2020;20(1):100-105. (Ukrainian).
- Mannino G, Pernici C, Serio G, et al. Melatonin and Phytomelatonin: Chemistry, Biosynthesis, Metabolism, Distribution and Bioactivity in Plants and Animals-An Overview. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 16;22(18):9996. doi: 10.3390/ijms22189996.
- Chadt A, Al-Hasani H. Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease. *Pflugers Arch*. 2020 Sep;472(9):1273-1298. doi: 10.1007/s00424-020-02417-x.
- Mishchenko TV. *Khronobiolohichni aspekty rozvytku metabolichnoho syndromu pry hipopinealizmi* [Chronobiological aspects of metabolic syndrome development in hypopinealism] [dissertation]. Kyiv, V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Sciences of Ukraine; 2016. 28 p. (Ukrainian).
- Tobeiha M, Jafari A, Fadaei S, 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.
- Baker J, Kimpinski K. Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018 Aug;45(8):755-766. doi: 10.1111/1440-1681.12942.
- Hausenloy DJ, Garcia-Dorado D, Erik Bøtker H, et al. Melatonin as a cardioprotective therapy following ST-segment elevation myocardial infarction: is it really promising? Reply. *Cardiovasc Res*. 2017 Sep 1;113(11):1418-1419. doi: 10.1093/cvr/cvx137.
- Fu Z, Jiao Y, Wang J, et al. Cardioprotective Role of Melatonin in Acute Myocardial Infarction. *Front Physiol*. 2020 Apr 29;11:366. doi: 10.3389/fphys.2020.00366.
- Xiao WZ, Zhao L, Cao L, et al. Melatonin Alleviates Acute Gouty Inflammation In Vivo and In Vitro. *Curr Med Sci*. 2021 Aug;41(4):757-763. doi: 10.1007/s11596-021-2362-x.
- Simko F, Baka T, Krajcovicova K, et al. Effect of Melatonin on the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in I-NAME-Induced Hypertension. *Molecules*. 2018 Jan 29;23(2):265. doi: 10.3390/molecules23020265.

12. Zhang X, Zhu JX, Ma ZG, et al. Rosmarinic acid alleviates cardiomyocyte apoptosis via cardiac fibroblast in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Int J Biol Sci.* 2019 Jan 1;15(3):556-567. doi: 10.7150/ijbs.29907.
13. Khatoun R, Sarkar S, Chattopadhyay A, Bandyopadhyay D. The cardioprotective potential of melatonin on cardiac hypertrophy: A mechanistic overview. *Melatonin Research.* 2023;6(3): 313-344.
14. Sandoval-Plata G, Nakafero G, Chakravorty M, et al. Association between serum urate, gout and comorbidities: a case-control study using data from the UK Biobank. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Jul 1;60(7):3243-3251.
15. Hnatiuk VV. Tsyrykuaual'ni, vikovi ta statevi osoblyvosti syntezu epifizarnoho ta ekstrapineal'noho melatoninu pry hastral'nykh vyrazkakh [Circannual, age and sexual peculiarities of synthesis of epiphyseal and extrapineal melatonin in gastric] [dissertation]. Kharkiv, National Pharmaceutical University; 2017. 300 p. (Ukrainian).
16. Garaulet M, Qian J, Florez JC, et al. Melatonin Effects on Glucose Metabolism: Time To Unlock the Controversy. *Trends Endocrinol Metab.* 2020 Mar;31(3):192-204. doi: 10.1016/j.tem.2019.11.011.
17. Owino S, Sánchez-Breñaño A, Tchío C, et al. Nocturnal activation of melatonin receptor type 1 signaling modulates diurnal insulin sensitivity via regulation of PI3K activity. *J Pineal Res.* 2018 Apr;64(3):10.1111/jpi.12462.
18. Wang T, Wang J, Hu X, et al. Current understanding of glucose transporter 4 expression and functional mechanisms. *World J Biol Chem.* 2020 Nov 27;11(3):76-98. doi: 10.4331/wjbc.v11.i3.76.
19. Obayemi MJ, Akintayo CO, Oniyide AA, 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.
20. Zhu H, Zhao ZJ, Liu HY, et al. The melatonin receptor 1B gene links circadian rhythms and type 2 diabetes mellitus: an evolutionary story. *Ann Med.* 2023 Dec;55(1):1262-1286. doi: 10.1080/07853890.2023.2191218.
21. Pevet P, Challet E, Felder-Schmittbuhl MP. Melatonin and the circadian system: Keys for health with a focus on sleep. *Handb Clin Neurol.* 2021;179:331-343. doi: 10.1016/B978-0-12-819975-6.00021-2.
22. 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.
23. Zibolka J, Bazwinsky-Wutschke I, Mühlbauer E, Peschke E. Distribution and density of melatonin receptors in human main pancreatic islet cell types. *J Pineal Res.* 2018 Aug;65(1):e12480.
24. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018 Oct 1;98(4):2133-2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017.
25. Yarıbeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol.* 2019 Jun;234(6):8152-8161. doi: 10.1002/jcp.27603.
26. Otamas A, Grant PJ, Ajjan RA. Diabetes and atherothrombosis: The circadian rhythm and role of melatonin in vascular protection. *Diab Vasc Dis Res.* 2020 Mar-Apr;17(3):1479164120920582.
27. Guan Q, Wang Z, Cao J, et al. Mechanisms of Melatonin in Obesity: A Review. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 25;23(1):218. doi: 10.3390/ijms23010218.
28. Del Pinto R, Grassi G, Ferri C, et al. Diagnostic and Therapeutic Approach to Sleep Disorders, High Blood Pressure and Cardiovascular Diseases: A Consensus Document by the Italian Society of Hypertension (SIIA). *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2021 Mar;28(2):85-102. doi: 10.1007/s40292-021-00436-y.
29. John TM, Brown MC, Brown GM. An oral melatonin replacement regimen that re-establishes the normal circadian levels of urinary 6-sulphatoxymelatonin in functionally pinealectomized rats. *J Pineal Res.* 1992 Nov;13(4):145-50. doi: 10.1111/j.1600-079x.1992.tb00069.x.
30. Kondratiuk VE, Tarasenko OM, Natrus LV, Ponomarova IG. Hipourykemichna efektyvnist' sybniotyka v kompleksnomu likuvanni khvorykh na podahru [Hypouricemic effectiveness of sybniotic in the complex treatment in gout patients]. *Ukrayins'ky terapevtychnyy zhurnal.* 2019;1:75-84. (Ukrainian).
31. Pryplavko NM, Kravchenko EM. Khronoterapiya – novi mozlyvosti optymizatsiyi likuvannya khvorykh na arterial'nu hipertenziyu [Chronotherapy – new possibilities for optimizing treatment of patients with arterial hypertension]. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna.* 2022;3(21):28-33. (Ukrainian).
32. Smolensky MH, Hermida RC, Geng YJ. Chronotherapy of cardiac and vascular disease: timing medications to circadian rhythms to optimize treatment effects and outcomes. *Curr Opin Pharmacol.* 2021 Apr;57:41-48. doi: 10.1016/j.coph.2020.10.014.
33. Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, Shea SA. Chronotherapy for Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2018 Sep 28;20(11):97.
34. Grigoruk GV. Optymizatsiya likuvannya khvorykh na ozhyrinnya ta arterial'nu hipertenziyu u poyednanni z syndromom podraznenoho kyshechnyka z zakrepamy shlyakhom obhruntuvannya dotsil'nosti zastosuvannya blokatora alfa-1-adrenoretseptoriv i syntetychnoho analoha melatoninu [Optimization of the treatment of patients with obesity and arterial hypertension in combination with irritable bowel syndrome with constipation by substantiating the feasibility of using alpha-1-adrenoceptor blocker and synthetic melatonin analogue] [dissertation]. Ivano-Frankivsk, Ivano-Frankivsk National Medical University; 2020. 176 p. (Ukrainian).
35. Peneva VM, Terzieva DD, Mitkov MD. Role of Melatonin in the Onset of Metabolic Syndrome in Women. *Biomedicines.* 2023;11(6):1580. doi: 10.3390/biomedicines11061580.
36. Hadi A, Ghaedi E, Moradi S, et al. Effects of Melatonin Supplementation On Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res.* 2019 Mar;51(3):157-164. doi: 10.1055/a-0841-6638.
37. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, et al. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. *Biomolecules.* 2020 Aug 20;10(9):1211. doi: 10.3390/biom10091211.
38. Samanta S. Physiological and pharmacological perspectives of melatonin. *Arch Physiol Biochem.* 2022 Oct;128(5):1346-1367. doi: 10.1080/13813455.2020.1770799.
39. Amini H, Rezabakhsh A, Heidarzadeh M, et al. An Examination of the Putative Role of Melatonin in Exosome Biogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Jun 8;9:686551.
40. Imenshahidi M, Karimi G, Hosseinzadeh H. Effects of melatonin on cardiovascular risk factors and metabolic syndrome: a comprehensive review. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2020 Apr;393(4):521-536. doi: 10.1007/s00210-020-01822-4.
41. Pishak VP, Krychanska MI, Pishak OV. Pohlyad na efekty melatoninu. [A look at the melatonin effects]. *Suchasna hastroenterolohiya.* 2016;5(91):118-120. (Ukrainian).
42. Cardinali DP. Melatonin: Clinical Perspectives in Neurodegeneration. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Jul 16;10:480. doi: 10.3389/fendo.2019.00480.
43. Anghel L, Baroiu L, Popazu CR, et al. Benefits and adverse events of melatonin use in the elderly (Review). *Exp Ther Med.* 2022 Mar;23(3):219. doi: 10.3892/etm.2022.11142.
44. Ferlazzo N, Andolina G, Cannata A, et al. Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century? Antioxidants (Basel). 2020 Nov 5;9(11):1088. doi: 10.3390/antiox9111088.
45. Li TZ, Hu J, Sun JJ, et al. Synthesis and biological evaluation of paeoveitol D derivatives as new melatonin receptor agonists with antidepressant activities. *RSC Med Chem.* 2022 Jul 30;13(10):1212-1224. doi: 10.1039/d2md00156j.
46. Opie LH, Romero A, Morales-García JÁ, Ramos E. Melatonin: a multitasking indoleamine to modulate hippocampal neurogenesis. *Neural Regen Res.* 2023 Mar;18(3):503-505. doi: 10.4103/1673-5374.350189.
47. Sadanandan N, Cozene B, Cho J, et al. Melatonin-A Potent Therapeutic for Stroke and Stroke-Related Dementia. *Antioxidants (Basel).* 2020 Jul 28;9(8):672. doi: 10.3390/antiox9080672.
48. Wang J, Gao S, Lenahan C, et al. Melatonin as an Antioxidant Agent in Stroke: An Updated Review. *Aging Dis.* 2022 Dec 1;13(6):1823-1844. doi: 10.14336/AD.2022.0405.
49. Jia P, Liu C, Wu N, et al. Agomelatine protects against myocardial ischemia reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening. *Am J Transl Res.* 2018 May 15;10(5):1310-1323.
50. Aygun H, Gul SS. Cardioprotective effect of melatonin and agomelatine on doxorubicin-induced cardiotoxicity in a rat model: an electrocardiographic, scintigraphic and biochemical study. *Bratisl Lek Listy.* 2019;120(4):249-255. doi: 10.4149/BLL\_2019\_045.
51. Liu D, Xu L, Zhang X, et al. Snapshot: Implications for mTOR in Aging-related Ischemia/Reperfusion Injury. *Aging Dis.* 2019 Feb 1;10(1):116-133. doi: 10.14336/AD.2018.0501.
52. Sobko DI. Vplyv preparativ melatoninu na dobovyi profil' arterial'noho tysku ta yakist' zhyttya khvorykh na arterial'nu hipertenziyu y osteoartruz [Effect of melatonin drugs on the daily profile of arterial pressure and quality of life of patients with arterial]. *Klinichna ta eksperymental'na patolohiya.* 2021;20(4):74-80. (Ukrainian).
53. Sobko DI, Ilyashchuk TO, Navchuk IV. Melatonin and grhelin as "early" prognosis markers of progression of arterial hypertension and osteoarthritis in the case of their comorbidity. *Wiad Lek.* 2021;74(3 cz 2):697-701.



### Summary

PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF MELATONIN AND ITS POTENTIAL APPLICATION IN THERAPY OF GOUT AND ASSOCIATED DISEASES

Berzin O.V., Kondratiuk V.E.

Key words: melatonin, gout, comorbid diseases, chronobiological disorders, circadian rhythms, cardiovascular and metabolic diseases.

**Introduction.** The disturbance in biosynthetic activity of pinealocytes of the pineal gland and subsequent melatonin deficiency in the body are linked to the progression of certain chronic diseases. This has prompted research into correcting chrono-biological dysfunctions, particularly in conditions such as gout and its comorbidities. This study aims to analyze the potential use of melatonin in correcting metabolic disorders in gout and to justify its use as a pharmacotherapeutic agent for treating metabolic and cardiovascular diseases.

**Materials and methods.** We conducted a comprehensive analysis of modern scientific literature from specialized domestic and foreign sources. Emphasis was placed on studies exploring the pharmacological and pharmacotherapeutic aspects of melatonin use in both experimental and clinical settings, particularly those conducted in the last 5-6 years.

**Results.** The research data revealed three main aspects of the problem that must be addressed to understand the experimental, biological, pharmacological, and pharmacotherapeutic foundations for the long-term use of melatonin in clinical practice. The first part of the review highlighted the significant impact of melatonin homeostasis disruption on the pathogenesis of gout and its progression in comorbidity with other conditions such as hypertension, obesity, insulin resistance, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. The role of chronobiological disorders and desynchronization in the progression of these diseases was also established. Pharmacological studies demonstrated the pivotal role of melatonin, as an important factor in neuroendocrine regulation, in organizing the circadian rhythm of the body's vital functions under normal and pathological conditions. Melatonin was found to normalize the pathological processes underlying gout development and comorbid diseases, providing a scientific basis for its use in the treatment of gout, cardiovascular diseases, disturbed metabolic processes, and normalization of circadian rhythms in patients with these conditions.

**Conclusions.** This paper presents data on the causes of gout development and progression, as well as some comorbid diseases, from the perspective of chronobiological disruptions in the body's functions. The review sections delve into the pharmacological and pharmacotherapeutic aspects of melatonin's therapeutic action. The findings confirm the importance of melatonin in effectively treating gout and other comorbid diseases and metabolic disorders.