

SECTION 2. ENDOCRINOLOGY

DOI: 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.2.2.1

2.1 Інсомнія, метаболічний синдром та мелатонін

Важливість забезпечення фізіологічного сну зумовлена необхідністю підтримувати і зберігати фізіологічні процеси, когнітивні функції мозку, усувати порушення на клітинному і тканинному рівнях, забезпечувати синаптичну пластичність за допомогою процесу, відомого як “pruning”, і детоксикувати вільні радикали [52]. Порушення сну, раптове пробудження через нічні страхіння та скорочення повної фізіологічної тривалості сну внаслідок інсомнії є причиною виникнення багатьох патофізіологічних процесів [53]. Зокрема, диссомнії є важливим фактором ризику метаболічного синдрому (МС), цукрового діабету (ЦД) 2-го типу зі ступенем впливу, подібним до традиційних чинників. Труднощі із засинанням збільшують ризик ЦД 2-го типу на 55 %, а із підтриманням сну на 74 % [53, 54].

Зв'язок між тривалістю сну та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) досліджувався в багатьох обсерваційних випробуваннях. Однак причинно-наслідкові взаємозв'язки між тривалістю сну і багатьма захворюваннями, зокрема, МС, хронічним коронарним синдромом, серцевою недостатністю та інсультом, залишаються не вивченими. Накопичуються докази, що *короткотривалий сон* є причинним фактором ризику МС і ССЗ. Крім того, численні дані обсерваційних досліджень підтверджують, що надмірний сон пов'язаний з ризиком МС, ССЗ, інсульту та смертності [55]. Прагнення людини заснути, зумовлене циркадним ритмом. Циркадна система біологічного годинника створює і підтримує клітинну і системну ритмічність через тимчасову організацію і координацію багатьох фізіологічних і транскрипційних процесів в організмі [56, 57].

Головним ефектором центрального циркадного годинника є епіфіз і його біогенний амін, нейрогормон мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін, МЕЛ)

[58]. В останні роки спостерігається зацікавленість до вивчення особливостей взаємозв'язків між МС, порушеннями сну і МЕЛ [59].

Відомо, що існують дві основні фази сну, складного фізіологічного процесу. Це фаза швидкого сну (rapid eye movement, REM), що характеризується активним рухом очей та активністю мозку і фаза повільного сну (non-rapid eye movement, NREM) [60]. Організм людини неодноразово проходить через ці стадії протягом ночі й кожен цикл займає близько 90 хв [61]. Адекватна тривалість сну, необхідної для підтримки оптимального стану здоров'я та самопочуття, коливається від 7 до 9 год для дорослих та від 7 до 8 год для людей літнього віку протягом 24 год [62]. Огляд популяційних досліджень продемонстрував, що поширеність об'єктивно вимірюваного *короткотривалого сну* (≤ 6 год) коливається від 22,1 до 53,3 % дорослого населення США, в той час як 9,2 % повідомляють про надмірний сон (≥ 9 год) [63]. Причини *короткотривалого сну* включають тривалий робочий день, раннє ранкове пробудження через довготривалі поїздки на роботу, обов'язки по дому та догляду за дітьми, а також більш активне використання технологій у вечірній час [64].

Численні дослідження повідомляють про U-подібний розподіл між показниками у людей з фізіологічною тривалістю сну та з короткотривалим або надмірним сном і негативними наслідками для здоров'я ((ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу і артеріальною гіпертензією [65]. Зокрема, продемонстровано, що спостерігається значно підвищений ризик захворюваності та смерті внаслідок ССЗ та інсульту при короткотривалому сні, а при надмірному - підвищений ризик захворюваності та смерті від хронічного коронарного синдрому та інсульту [66]. Однак, має право на життя гіпотеза про те, що зв'язок між надмірним сном та несприятливими серцево-судинними наслідками є скоріше індикатором незадовільного стану здоров'я, ніж фактором ризику або потенційним механізмом негативних наслідків для здоров'я [55, 67].

Сон і вживання їжі поза межами фізіологічного циклу “світло-темрява” та поза фазою годинника центральної циркадної системи спричиняють дисбаланс її фізіологічного стану [68]. Тривалі порушення циркадного ритму пов'язані з

погіршенням контролю рівня глюкози, підвищенням рівня маркерів хронічного запалення низької інтенсивності, індексу маси тіла, розвитком цукрового діабету, ССЗ та інсульту [69, 70]. Ця невідповідність виникає через різницю у вимогах до часу сну і неспання, встановлених графіком у робочі дні, і часом сну і неспання, що базується на перевагах у вихідні дні [71]. У популяційній когорті населення Нідерландів серед осіб віком до 61 року, соціальний джетлаг тривалістю ≥ 2 год був пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку МС (згідно критеріїв Adult Treatment Panel III National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III) та цукрового діабету/предіабету ((коефіцієнт поширеності, prevalence ratio, PR) = 2,13, 95 % довірчий інтервал (confidence interval, CI) 1,3-3,4 та 1,75 (95 % CI 1,2-2,5 відповідно)) після поправки на стать, статус зайнятості та рівень освіти [72]. Повідомляється, що соціальний джетлаг асоціюється із значуще більшою інсуліновою резистентністю та ожирінням, а також зменшенням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і збільшенням тригліцеридів та інсуліну в плазмі крові [71]. Нарешті, позмінна робота часто передбачає денний сон і прийом їжі в пізній час доби, а також *короткотривалий сон*, що різко змінює стан циркадної системи і призводить до зловживання продуктами з високим вмістом жирів і калорій, а також погіршує толерантність до глюкози та чутливість до інсуліну [70, 73]. Незбалансований сон може змінити склад мікробіому кишечника, а нераціональне харчування порушує його ритмічну експресію, що сприяє інсуліновій резистентності, хронічному запаленню низької інтенсивності, розвитку ожиріння та МС [70, 74].

Інсомнія є одним з найпоширеніших розладів сну і характеризується специфічними скаргами на труднощі із засинанням, або погану якість сну, незважаючи на достатню кількість можливостей для сну, а також порушеннями денної активності. Показники поширеності інсомнії в загальній популяції коливаються від 4 % до 48 % залежно від критеріїв визначення [75]. Інсомнія може бути хронічною або гострою, залежно від тривалості труднощів зі сном, і часто є коморбідною з рядом захворювань, зокрема, кардіометаболічними та психіатричними розладами. Існують різні фактори ризику інсомнії, що

включають жіночу стать, старший вік, етнічні особливості, безробіття, депресію, тривогу, вживання та зловживання психоактивними речовинами, а також супутні захворювання [76]. Результати оцінки особливостей взаємозв'язку між інсомнією і МС (згідно критеріїв NCEP АТР ІІІ) серед 830 пацієнтів 50-64 років продемонстрували, що у 12,4 % обстежених діагностована інсомнія, визначена за показниками індексу тяжкості безсоння (Insomnia Severity Index score, ISI) $\geq 15,31$. Інсомнія незалежно збільшувала ризик МС ((відношення шансів, odds ratio, OR) 1,97, 95 % CI 1,00-3,86)) навіть при контролі за тривалістю сну та синдромом обструктивного апное (СОА). Крім того, у пацієнтів з безсонням спостерігався нижчий рівень ХС ЛПВЩ і вищий вміст тригліцеридів в крові [67]. Верифікація інсомнії серед 26 016 обстежених у віці 35 років і старше значно підвищує ймовірність одночасної присутності кожного компонента МС, зокрема, збільшення показників окружності талії, низького рівня ХС ЛПВЩ, високого вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів і глюкози в плазмі крові натщесерце [77].

У кількох перехресних дослідженнях вивчався зв'язок між МС і специфічними симптомами безсоння (труднощами засинання та підтримання сну, ранніми ранковими пробудженнями). Зокрема, результати популяційної виборки серед 4197 обстежених продемонстрували, що труднощі з засинанням (OR 1,24, 95 % CI 1,01-1,51) і труднощі з підтриманням сну (OR 1,28, 95 % CI 1,02-1,61) пов'язані з МС ((критерії Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF/Американської кардіологічної асоціації (American Heart Association, АНА)/Національного інституту серця, легень і крові (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI)) [78]. Повідомляється, що труднощі з підтриманням сну серед 6354 обстежених 65 років і старше незалежно пов'язані з МС (критерії NCEP АТР ІІІ) (OR 1,23, 95 % CI 1,06-1,43) і абдомінальним ожирінням (OR 1,20, 95 % CI 1,06-1,36) [79]. Результати випробувань, що вивчали статеві та вікові відмінності у взаємозв'язках між МС та інсомнією, суперечливі. Зокрема, обстеження 8017 дорослих осіб виявило значущий зв'язок між безсонням і МС (критерії IDF) тільки у чоловіків (OR 1,36,

95 % CI 1,02-1,77) і осіб 40-59 років (OR 1,40, 95 % CI 1,09-1,79). Однак не спостерігалось достовірного зв'язку між інсмонією і МС у жінок, а також у осіб < 40 років або ≥ 60 років [80]. Важкий перебіг безсоння у 624 дорослих пацієнтів з великим депресивним розладом супроводжувався значним збільшенням випадків МС (критерії АТР ІІІ) (OR 2,2, 95 % CI 1,3-3,9) та критерії IDF (OR 1,8, 95 % CI 1,1-2,9) у жінок, а не чоловіків. Крім того, жінки у віці понад 50 років спостерігався більший ризик розвитку МС [81]. Результати 5-річного лонгітюдного дослідження у вибірці з 242 дорослих осіб продемонстрували, що інсомнія значно підвищувала ризик виникнення ССЗ (OR 11,04, 95 % CI 2,57-42,49). Зокрема, безсоння було пов'язане з абдомінальним ожирінням (OR 5,83, 95 % CI 1,34-25,45) і низьким рівнем ХС ЛПВЩ (OR 6,97, 95 % CI 1,06-45,99) [82].

Синдром обструктивного апное, найпоширеніший розлад дихання, пов'язаний зі сном, характеризується повторюваними випадками повної (апное) або часткової (гіпопное) обструкції верхніх дихальних шляхів під час сну, що призводить до гіпоксії та частих пробуджень [83]. Найпоширеніші симптоми СОА включають дихальні паузи під час сну, гучне хропіння, пробудження від задухи або задишки, часті пробудження, ранковий головний біль та надмірну денну сонливість. До первинних факторів СОА відносять абдомінальне ожиріння та чоловічу стать, а у жінок частота розвитку СОА зростає під час менопаузи [84]. Ризик розвитку СОА збільшується з віком та збільшенням маси тіла і, як правило, є більш поширеним та тяжким серед осіб з абдомінальним ожирінням [85]. Метаболічні порушення при СОА мають різні, специфічні патогенетичні шляхи, однак, спільним для них є фенотип абдомінального ожиріння [83]. Пацієнти з СОА схильні до зайвої ваги і мають труднощі із схудненням [86]. Повторювані випадки утрудненого дихання призводять до повторних циклів гіпоксії-реоксигенації з подальшим порушенням сну протягом ночі. Це може призвести до нейрогуморальної активації, пов'язаної зі стресом і є потенційним механізмом метаболічної дисрегуляції при СОА. Повторювані цикли гіпоксії-реоксигенації впливають на різні органи та жирову тканину,

причому дисфункціональність жирової тканини відіграє важливу роль у схильності до розвитку МС [83, 87]. Співіснування МС з СОА, який іноді називають “синдромом Z”, підтверджено в численних дослідженнях [67]. Зокрема, випробування, проведене серед осіб з тяжким перебігом ОСА, виявило значно вищу поширеність МС у пацієнтів з надмірною денною сонливістю. Крім того, пацієнти з тяжким перебігом СОА та надмірною денною сонливістю відповідали більшій кількості діагностичних критеріїв МС порівняно з хворими без надмірної денної сонливості ($3,22 \pm 0,94$ проти $1,96 \pm 1,06$, $p < 0.001$) [88]. Результати мета-аналізу десяти досліджень із загальною вибіркою 2053 спостережень продемонстрували, що у хворих із СОА, порівняно з пацієнтами без діагностованого СОА, спостерігались значно вищі показники систолічного АТ, ХС ЛПНЩ і зменшення вмісту ХС ЛПВЩ (всі значення $p < 0.001$) [89].

Відомо, що секреція МЕЛ пов'язана з чітким циркадним ритмом. МЕЛ опосередковує свою дію через два різних G-білка (guanine nucleotide-binding proteins, G-proteins) спряжених рецепторів (G protein-coupled receptors, GPCR), а саме рецептор МЕЛ 1 (MT1, або Mel1A, або *MTNR1A*) та рецептор МЕЛ 2 (MT2, або Mel1B, або *MTNR1B*) [90]. Тривале зниження продукції МЕЛ часто асоціюється не тільки з порушеннями ритму сну/неспанья, але й зі значним збільшенням ваги [69].

Ендогенний МЕЛ виробляється з триптофану і серотоніну. Двонаправлені нейронні процеси від кишечника до мозку залежать від специфічних метаболічних реакцій, що залежать від перетворення триптофану в серотонін. Серотонін, багато в чому, забезпечує базис для зв'язку між віссю “кишечник-мозок”, оскільки безпосередньо впливає на подразник(и) та передачу сигналів у центральній нервовій системі (ЦНС). Прозапальні, запальні та імунні реакції, які ініціюють зміни функціонального стану кінуренінового шляху, безпосередньо впливають на метаболізм триптофану [91].

Сутінки, темрява є поштовхом для секреції біогенного аміну з епіфізу під контролем супрахіазматичного ядра (СХЯ). Епіфіз перетворює серотонін в N-ацетилсеротонін, який у темряві метаболізується у біогенний амін. Секреція

МЕЛ збільшується в сутінках, досягає піку всередині ночі та знижується до базових рівнів вдень [92]. Метаболізм нейрогормону відбувається в основному в гепатоцитах, де МЕЛ проходить процес гідроксилування, утворюючи 6-гідроксимелатонін, який сульфується і виводиться з сечею [93].

Вивільнення МЕЛ і регуляція циркадного ритму демонструють тісний зв'язок з численними нейромедіаторними системами в ЦНС. На мелатонінову систему можуть впливати різні нейромедіатори, зокрема серотонін, дофамін, норадреналін і гістамін, які виявляють як стимулюючий, так і гальмівний вплив. Крім того, існує тісна кореляція між холінергічною стимуляцією і СХЯ, хоча інтимні деталі цих нейронних проєкцій залишаються недостатньо вивченими. Кожен з цих шляхів є перспективною фармацевтичною мішенню в лікуванні багатьох захворювань, які опосередковуються ЦНС [94, 95]. МЕЛ виявляє міцні і передбачувані ритми секреції, які синхронізують численні фізіологічні процеси. Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) є основним гальмівним медіатором у мозку. Час секреції МЕЛ з пінеальної залози суворо пристосовується до *циркадного* ритму, що регулюється СХЯ шляхом посилення/пригнічення центральної *ГАМК-ергічної* нейротрансмісії [58]. Концентрація нейрогормону досягає високих рівнів вночі і низьких вдень, з піковими концентраціями в плазмі крові між 02.00 і 04.00 год, таким чином, збігається зі зниженням температури тіла, пильності, фізичної і розумової активності [96]. Біогенний амін, завдяки зв'язуванню з MT1 і MT2, виявляє ряд периферичних фізіологічних ефектів [96]. Крім того, нейрогормон може взаємодіяти з цитоплазматичними факторами і ядерними рецепторами. Завдяки цьому, МЕЛ модулює периферичні осцилятори і з'єднує вторинні молекулярні шляхи, в той час як численні інші ефекти біогенного аміну є рецепторно-незалежними [97]. Крім того, нейрогормон захищає ЦНС, оскільки надходить у субарахноїдний простір і, шляхом дифузії, проникає в паренхіму нервових тканин [98]. З іншого боку, біогенний амін безпосередньо впливає на активність СХЯ і механізми центральних циркадних "годинників". Таким чином, МЕЛ, через MT1/MT2, діє як модулятор електричної активності в нейронах СХЯ [99]. Крім того,

нейрогормон взаємодіє з “годинником” циркадних генів білків *Period circadian clock 1 (Per1)*, *Period circadian clock 2 (Per2)*, *Cryptochrome circadian clock 1 (Cry1)*, *Cryptochrome circadian clock 2 (Cry2)*, *Brain and muscle arnt-like (Bmal1)* і, таким чином, забезпечує модулювання циркадних ритмів і адаптацію до змін фотоперіоду [100].

МЕЛ є водо- та жиророзчинним (“амфіфільним”) і може вільно поширюватися між усіма тканинами організму, особливо через селективний гематоенцефалічний бар’єр. Імовірно, що МЕЛ є одним з найпотужніших антиоксидантів у ЦНС [101]. Крім того, біогенний амін - активний компонент глімфатичної системи, зокрема, сприяє елімінації продуктів метаболізму, в тому числі, накопичень амілоїду [98]. На сьогодні активно обговорюється концепція, згідно якій кінцевою метою призначення/дозування МЕЛ, з терапевтичної точки зору, є досягнення оптимального рівня біогенного аміну в спинномозковій рідині й глімфатичній системі. Однак ця концепція все ще перебуває в зародковому стані [91]. Ряд захворювань мають у своєму патогенезі мітохондріальну дисфункцію. Мітохондрії, як джерело клітинної енергії, також є мішенню окиснювального пошкодження. Чутлива природа мітохондріальних мембран, які можуть бути пошкоджені багатьма факторами, може знайти захист завдяки екзогенному надходженню МЕЛ. Важливим є те, що мітохондріальні мембрани вибірково поглинають біогенний амін, що не властиве іншим антиоксидантам [102].

Дисбаланс циркадного ритму сну і інсомнія - це стійкий зсув часу сну і неспання пізніше, ніж це передбачено соціальними нормами. Порушення фаз сну і неспання викликає симптоми, схожі на безсоння, труднощі з пробудженням вранці і надмірну денну сонливість. Цей стан найкраще лікується за допомогою адекватного дозування препарату МЕЛ, враховуючи бажаний час відходу до сну та пробудження. Результати рандомізованого дослідження, проведеного у пацієнтів із затримкою фаз сну та інсомнією продемонстрували, що низька доза МЕЛ (0,5 мг) за одну год до бажаного часу відходу до сну разом із поведінковими стратегіями протягом чотирьох тижнів сприяла більш ранньому засинанню,

покращенню ефективності сну протягом першої третини ночі та зменшенню суб'єктивних скарг [103]. Порушення циркадного ритму сну і неспання можуть бути внутрішніми або зовнішніми. Внутрішні розлади з'являються, коли біологічний годинник людини або зміщений від норми, як при затримці або просунутому розладі фаз сну і неспання, або нерегулярний, як при розладі ритму сну і неспання, що не відповідає 24-год циклу. Фактори способу життя можуть призводити до зовнішніх розладів циркадних ритмів, таких як розлади при позмінній роботі або розлади через зміну часових поясів [75]. Позмінна робота, особливо нічна, з її впливом світла вночі, може підвищувати ризик онкологічних захворювань, загострювати шлунково-кишкові та ССЗ, ускладнювати вагітність [64]. Таким чином, на більш макроскопічному рівні, дисбаланс МЕЛ може бути пов'язаний з “дефіцитом темряви”, або відсутністю достатньої вечірньої темряви, щоб ініціювати секрецію нейрогормону епіфізом [91]. Препарати МЕЛ доцільно використовувати з терапевтичною метою при внутрішніх і зовнішніх порушеннях циркадного ритму сну [75]. Численні дослідження та настанови пропонують МЕЛ як основну терапію для покращення стану здоров'я та сну при позмінній роботі [104].

Циркадні ритми людини залежать від тривалості світлового дня, в першу чергу, від освітленості, особливо на світанку і в сутінках [105]. Вживання МЕЛ, залежно від часу прийому, може модулювати циркадний ритм, зокрема, викликати його випередження або затримку. Отже, МЕЛ виявляє багатогранні хронобіотичні регуляторні ефекти. Вживання МЕЛ перед сном сприяє підвищенню рівня МЕЛ вночі, що підвищує біологічну схильність до сну. Екзогенний МЕЛ впливає на MT1 і MT2 і роль цього біогенного аміну як сомногену полягає в модулюванні функціональної активації саме цих рецепторів. Встановлено, що MT1 пригнічує функціональну активність нейронів СХЯ і, тим самим, сприяє ініціації сну через вивільнення системного ендогенного МЕЛ [90]. MT2 також впливає на СХЯ і відповідає за зміну фаз сну, що допомагає “прив'язати” або синхронізувати циркадний ритм до фізіологічного циклу “світло-темрява”. Продемонстровано, що препарати МЕЛ

ефективно впливають на скорочення часу засинання [83]. Призначення МЕЛ у різний час відносно правила “золотої середини кількості сну” сприяє зміщенню годинника організму людини [106]. Наприклад, 0,5 мг і три мг препарату МЕЛ, вжиті за 11 год до “золотої середини кількості сну”, спричиняють зсув фаз. У зв’язку з цим, людина прокидається раніше і відчуває сонливість. Обидві дози препарату МЕЛ, прийняті вранці, приблизно через шість год після “золотої середини сну”, викликають затримку фаз сну. Слід зазначити, що у випадках вживання МЕЛ за чотири год до “золотої середини сну”, тобто перед сном, низька доза 0,5 мг препарату МЕЛ не зміщує циркадний ритм, тоді як 3,0 мг МЕЛ викликає затримку фаз. Такий режим дозування може бути причиною періодичних скарг на парадоксальний вплив наслідків вживання препаратів МЕЛ на якість сну [91].

Ряд досліджень підтверджують користь МЕЛ для зменшення негативних наслідків зміни часових поясів і прискорення нормалізації циркадних ритмів. Зокрема, у Кокранівському огляді, дев’ять з десяти досліджень показали, що МЕЛ ефективно зменшує симптоми джетлагу у мандрівників, особливо при подорожах на схід або через п’ять часових поясів [91, 107]. Спеціальні протоколи зміни фаз підтримують фазу сну під час подорожей через часові пояси. Терапевтичні заходи включають призначення препаратів МЕЛ, точно синхронізоване з фізіологічним циклом “світло-темрява” [108].

МЕЛ певним чином став синонімом сну, однак, інші клінічні підходи слугують першочерговими втручаннями перед використанням препарату цього нейrogормону. Відомо, що дисфункціональний сон не володіє виключно одним механізмом, а саме зниженням рівня МЕЛ. Потенційно існують кілька причин, деякі або всі з них можуть впливати на рівень МЕЛ. Відомо, що існує понад вісімдесят причин розладів сну [75], отже, повна оцінка та діагностика є важливими для ефективного лікування. Отже, крім МС, СОА може знадобитися лікування захворювань, пов’язаних із хронічним запаленням низької інтенсивності тощо [109, 110]. Гормональний дисбаланс, пов’язаний з естрогенами, кортизолом та інсуліном також має важливе значення для його

оцінки та відповідної корекції [111, 112]. Крім того, може існувати зв'язок між токсинами навколишнього середовища, такими як важкі метали і порушеннями сну [113]. Необхідно забезпечити фізіологічну гігієну сну, практику здорового способу життя, в тому числі, утримання від вживання психостимуляторів, а також розслаблення за допомогою релаксаційних практик [114, 115]. З точки зору харчування, оцінка споживання макроелементів, особливо триптофанвмісних джерел білка [116], а також мікроелементів, таких як магній [117, 118], вітамін D і кальцій, має важливе значення для забезпечення біохімічної основи, яка сприятиме здоровому сну [119]. Таким чином, препарати МЕЛ повинні використовуватися переважно у тих випадках, коли інші лікувальні заходи вже впроваджені.

МЕЛ володіє гіпотермічною дією, а зниження температури тіла, як відомо, супроводжується снодійним ефектом [90]. Таким чином, екзогенний МЕЛ може мати прямий вплив на якість сну. Мета-аналіз використання МЕЛ в лікуванні первинних розладів сну проаналізував 19 досліджень за участю 1683 осіб. Продемонстровано, що препарати МЕЛ статистично значуще впливали на зменшення латентності та збільшення загальної тривалості сну [120].

Проведено мета-аналіз, метою якого була оцінка доказової бази терапевтичних ефектів екзогенного МЕЛ в лікуванні первинних розладів сну. Загалом було ідентифіковано 5030 досліджень, з них 12 було залучено до мета-аналізу на основі критеріїв включення: подвійне або одинарне сліпе, рандомізоване та контрольоване. Результати мета-аналізів показали, що найбільш переконливими доказами застосування екзогенного МЕЛ є інсомнія: один-три мг мелатоніну із формулою швидкого вивільнення за 30 хв до сну; мелатонін із формулою повільного (контрольованого) вивільнення може використовуватися при проблемах з підтриманням сну; МЕЛ із формулою контрольованого вивільнення корисний для зменшення часу засинання, а також збільшення загальної тривалості сну. Перевага цих препаратів полягає в більш тривалому періоді напіввиведення, що сприяє як ініціації, так і підтримці сну; регулювання сну у сліпих людей, які часто страждають на розлади ритму сну і

неспаннтя, що не обмежуються 24 год; відтворення фізіологічного ендogenousного патерну сну; затримка фаз сну [121, 122]. У перехресному дослідженні рандомізовано 24 здорових людей літнього віку, які, за 30 хв до вимкнення світла, два тижні отримували плацебо, низьку (0,3 мг) або високу (5 мг) дозу препарату МЕЛ. Встановлено, що 0,3 мг МЕЛ сприяли тенденції до підвищення ефективності сну (sleep efficiency, SE), однак, в цілому, це було пов'язано з впливом МЕЛ на сон впродовж біологічного дня. На противагу цьому, 5 мг МЕЛ значно підвищувало ефективність сну як вдень, так і вночі, головним чином за рахунок збільшення тривалості REM-фази сну [123].

МЕЛ виявився перспективним в лікуванні ідіопатичного розладу REM-фази сну (isolated REM sleep behavior disorder, iRBD), продромального біомаркера хвороби Паркінсона. Пацієнти з iRBD зберігають м'язовий тонус під час REM і можуть розігравати свої сновидіння. Повідомляється, що шість місяців вживання 2-х мг препарату МЕЛ в один і той же час (між 10-11 год вечора) призвели до зменшення вираженості симптомів iRBD протягом перших чотирьох тижнів лікування. Це покращення зберігалось протягом періоду спостереження $4,2 \pm 3,1$ року. Отже, тривале лікування низькими дозами препарату МЕЛ за годинниковим механізмом, згідно правила “золотої *середини* кількості сну” виявилось ефективним в лікуванні пацієнтів з iRBD [124].

Продемонстровано, що призначення пацієнтам з артеріальною гіпертензією і ожирінням 3 мг МЕЛ протягом чотирьох тижнів сприяло зниженню показників офісного систолічного і діастолічного АТ на 6,9 % і на 6,7 % ($p < 0,05$), а середньодобових систолічного і діастолічного АТ (за даними добового моніторингу АТ) - на 7,9 % і 6,7 % ($p < 0,05$). Крім того, відзначались позитивні зміни параметрів ліпідного та вуглеводного обміну, значуще покращення суб'єктивних характеристик сну та циркадного ритму “сон-неспаннтя” поряд з поліпшенням показників якості життя. Отже, вживання МЕЛ пацієнтами з АГ та ожирінням із порушеннями сну підвищує ефективність гіпотензивної терапії, позитивно впливає на глюкометаболічні параметри, суб'єктивне оцінювання якості сну та якості життя [125-127].

Агоністи рецепторів мелатоніну. Існує кілька агоністів МЕЛ, які можуть виявитися корисними для лікування проблем зі сном. Рамелтеон (*Ramelteon*) - неселективний агоніст MT1 і MT2, схвалений до застосування Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (Food and Drug Administration, FDA) для лікування інсомнії у дорослих. Рамелтеон - єдиний препарат, який не має прямого седативного ефекту, але ступінь клінічної користі невеликий [128]. Тазімельтеон (*Tasimelteon*) - селективний агоніст MT1 і MT2, з більшою спорідненістю до MT2. Тазімельтеон схвалений FDA для лікування нецілодобового розладу сну та неспання [129]. Агомелатин (*Agomelatium*) - атипичний антидепресант, що найчастіше використовують для лікування великого депресивного розладу та генералізованого тривожного розладу [128].

Наразі мелатонінергічні препарати отримали схвалення виключно для лікування інсомнії, корекції наслідків зміни часових поясів та депресії, що супроводжується розладами сну. Однак мелатонінергічна система потенційно володіє терапевтичними властивостями в лікуванні нейродегенеративних захворювань, посттравматичного стресового розладу, нервово-психічних розладів, деменції, аутоімунних, алергічних захворювань тощо [95].

Пероральний МЕЛ є комерційно доступним, однак через свій статус дієтичної добавки не регулюється FDA як лікарський засіб і, отже, виробництво препарату не вимагає дотримання суворих заходів щодо якості. Результати аналізу 31 комерційно доступних дієтичних добавок виявили, що вміст МЕЛ значно коливався від 8,3 % до 47,8 % від заявленого [130]. Крім того, 26 % дієтичних добавок містили серотонін, який, як відомо, може становити ризик для здоров'я. Це не дивно, оскільки вживання МЕЛ, відносно недорогої і легкодоступної дієтичної добавки, стало звичним явищем. Загалом, задокументоване зростання використання МЕЛ викликає занепокоєння щодо його безпеки внаслідок відсутності регулювання, особливо в контексті вразливих груп населення, таких як діти або люди літнього віку. Отже, вживання препаратів МЕЛ, ймовірно, слід застосовувати лише під безпосереднім контролем лікаря [92].

Таким чином, МЕЛ є інтригуючою сполукою, яка має плейотропну активність і реагує на цикли “світло-темрява”. З наукової точки зору, МЕЛ діє як потужний антиоксидант, здатний долати гематоенцефалічний бар’єр, пригнічувати оксидантний стрес, хронічне запалення низької інтенсивності та взаємодіяти з мікробіомом кишечника. З клінічної точки зору, дисбаланс МЕЛ може вказувати на “дефіцит темряви”. Препарати МЕЛ, до певної міри, не цілком вірно трактувати виключно як лікарські засоби для покращання перебігу сну. Доведено, що нейрогормон володіє системними ефектами завдяки своїм механізмам дії, що в підсумку має потенціал для впливу на перебіг багатьох хронічних захворювань. Ця концепція заслуговує на ретельне подальше дослідження за допомогою проведення рандомізованих клінічних випробувань, щоб краще зрозуміти вплив МЕЛ на організм через споживання їжі, вплив генів та рецепторів, а також метаболізм нейрогормону. Крім того, необхідні більш масштабні дослідження з довгостроковими результатами, щоб визначити, чи буде використання МЕЛ корисним для популяції хворих на МС в цілому.