А.І. Гоженко, Ю.М. Гришко

ФУНКЦІОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИЙ КОНТИНУУМ: ФІЗІОЛОГІЯ І ПАТОЛОГІЯ

Монографія

Полтава- 2020

УДК: 612.013.1+616-008.9

Рекомендовано до друку

Вченою радою ДП УкрНДІ медицини транспорту МОЗ України

(протокол № 8 від 27.12.2019 р.)

Рецензенти:

Корда М. М., доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України

Вастьянов Р.С., доктор медичних наук, професор

Функціонально-метаболічний континуум: фізіологія і патологія: монографія / А.І. Гоженко, Ю.М. Гришко. – Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2020. - 200 с.

В монографії обґрунтовується принципово нове запропоноване авторами поняття про функціонально-метаболічний континуум, що є головною умовою метаболічного забезпечення функції. Наведені дані щодо функціонально-метаболічного континууму в нормі та при патології. Показана роль порушень метаболізму у виникненні основних хвороб цивілізації, запропоновані методологічний підхід та методики діагностики порушень функціонально-метаболічного континууму. Монографія може бути корисною для патофізіологів, біохіміків та широкого загалу клініцистів та студентів медичних вузів.

ISBN 978-617-7464-50-0

ВСТУП

ФУНКЦІОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИЙ КОНТИНУУМ

Однією з найважливіших умов функціонування організму людини і тварин є сталість внутрішнього середовища, яка визначається як гомеостаз. Саме завдяки гомеостазу кожна клітина організму знаходиться у відносно постійному середовищі, яким є позаклітинна рідина. Раніше ми звертали увагу на те, що всі параметри позаклітинної рідини можна розділити на показники водно-сольового гомеостазу (осмоляльність, концентрації йонів Na, K, Ca, Ph) та інші, в першу чергу метаболізму [1]. Завданням водно-сольового гомеостазу є забезпечення водного балансу як внутрішньоклітинного вмісту води, так і загальної кількості в організмі. Ці показники відносяться до найбільш сталих і точно регулюємих.

Друга група показників гомеостазу представлена метаболітами (глюкоза, ліпіди, амінокислоти, білки, сечовина, креатинін, білірубін та ін.). В свою чергу вона включає субстрати та кінцеві продукти метаболізму. З одного боку показники метаболізму є також достатньо стабільними, що і дозволило віднести їх до гомеостазу, а з іншого, найважливішою їх особливістю є те, що вони, особливо субстрати, дуже тісно пов'язані з функціональним станом організму (органів, тканин, клітин) так як головним завданням метаболізму є адекватне забезпечення органів і тканин функціонуючих систем необхідною кількістю енергетичних та пластичних субстратів. Відповідно, при зміні функції, рівні головних метаболітів у позаклітинному середовищі також повинні змінюватись, щоб їх забезпечувати. При цьому головним критерієм адекватності метаболічного забезпечення функціонуючих систем є не гомеостатуюча їх концентрація в позаклітинній рідині, а відповідність потребам органів і тканин, що змінюються. Тобто, в організмі необхідно забезпечити достатньо сильний та постійний взаємозв'язок між функцією і метаболізмом. Такий функціональний взаємозв'язок ми визначили як функціонально-метаболічний континуум (ФМК) [2]. Важливо підкреслити, що ФМК є досить стабільним станом, особливо при відносному функціональному спокої. Тому показники метаболізму як правило

вимірюються натщесерце вранці, так як всі інші стани передбачають ті чи інші можливі функціональні і одночасно метаболічні зміни.

З цього випливає, що зі змінами функції повинні відбуватись відповідні зміни метаболітів, які спрямовані на її метаболічне забезпечення. Тому, сталість ФМК є обов'язковою умовою життєдіяльності організму. Разом з тим, це надзвичайно складне завдання, у зв'язку з тим, що, по-перше метаболіти, такі як компоненти їжі надходять до організму у змінному режимі, тоді як зміни функції як правило не пов'язані з харчовими метаболічними потребами функціонуючих систем і відбуваються в іншому режимі. При цьому ФМК досягається за рахунок системи, що складно регулюється, яка і забезпечує сполучення функції і метаболізма. Регуляторні механізми, які забезпечують ФМК організма представлені нейрогенними, гормональними, медіаторними метаболітними механізмами.

Відносно умовно основні функції ФМК можна підрозділити на енергетичне та пластичне забезпечення організму, які між собою дуже тісно взаємозв'язані. Однак, саме енергетичне забезпечення є як пріоритетним так і дуже терміновим та постійним. По-суті, кожна клітина (тканина, орган, система) повинні, відповідно до функції, бути постійно забезпечені енергетичними субстратами. Організація цього забезпечення така, що однією з важливих умов є відносна стабільність концентрації цих субстратів у позаклітинній рідині і в першу чергу рівень найбільш важливого енергетичного субстрату - глюкози. Відповідно, постійний рівень глікемії є однією з умов адекватного енергозабезпечення і критерієм функціонування енергетичного ФМК. Причому глюкоза забезпечує першу та швидку фазу енергозабезпечення клітин. Однак, всі клітини організму в функціональному відношенні можна умовно розподілити на дві групи: клітини органів і тканин, що функціонують у відносно стабільному режимі, які можуть активуватись, проте у відносно обмеженому діапазоні – клітини головного мозку, ендотелій, печінка, нирки, лімфоїдна тканина. Друга група - це м'язова тканина, функція якої в десятки разів може зростати при інтенсивній м'язовій роботі у порівнянні зі станом

спокою. У зв'язку з цим енергетичне забезпечення цих тканин відрізняється. Тому, всі тканини організму людини поділяють на інсулінонезалежні (перша група) та інсулінозалежні (друга група). Остання представлена не тільки м'язовою тканиною а й жировою, функції яких різко відрізняються. Енергозабезпечення м'язової тканини на першому етапі активації м'язової діяльності відбувається за рахунок мобілізації глікогену, що знаходиться в міоцитах, а також з наступним збільшеним надходженням глюкози до м'язової тканини шляхом стимуляції трансмембранного перенесення, що активується інсуліном. В жировій тканині інсулін збільшує надходження глюкози до адипоцитів і стимулює синтез нейтрального жиру, як запасного депо енергії. Такий інсулінозалежний шлях енергозабезпечення включається при гіперглікемії харчовій і тоді, як правило, і у м'язах і у жировій тканині глюкоза активно депонується у вигляді глікогену чи нейтрального жиру. В разі мобілізаційної гіперглікемії при системній соматичній активації (стрес) збільшення надходження глюкози до м'язів також у першу чергу забезпечує енергетичні потреби м'язового скорочення. Необхідна клітинам, у першу чергу інсулінозалежних тканин, кількість глюкози у період між прийомами їжі забезпечується в першу чергу за рахунок мобілізації глікогена печінки, що стимулюється контрінсулярними гормонами, особливо катехоламінами, глюкагоном. Для підтримання глікемії при тривалих періодах між прийомами їжі і, особливо, голодуванні, джерелом глюкози є глюконеогенез з амінокислот, що активується під впливом ефекту глюкокортикоїдів, які забезпечують ФМК.

У той же час, слід наголосити, що основна кількість енергії в клітинах утворюється при окисненні ліпідів, особливо в інсулінозалежних тканинах.

Поряд з цим, зокрема для інсулінонезалежних тканин, надзвичайно важливими субстратами є кетонові тіла. Важливо, що кетонові тіла не лише є енергосубстратами, а вони ж гальмують окиснення глюкози клітинами, особливо головного мозку. Це дуже важливо при голодуванні, коли запаси та джерела глюкози обмежені. Іншим джерелом енергії, особливо для тканин з інтенсивним метаболізмом (м'язи, що скорочуються) є жирні кислоти, які

вивільняються у тканинах (просвіті капілярів) з ліпопротеїдів під впливом ліпопротеїнліпази, яка фіксована на ендотелії капілярів, так як рівень вільних жирних кислот в плазмі крові надто низький і знаходиться в межах до 1ммоля. Треба враховувати, що ще один шлях надходження жирних кислот, це їх транспортування альбумінами. Відповідно, в організмі людини, в залежності від надходження енергетичних субстратів зовні (харчування) і функціональної активності тканин діє складна система регуляції, яка забезпечує отримання кожною клітиною того чи іншого органу необхідної кількості енергетичних субстратів. При цьому в плазмі крові рівень глюкози та ліпідів змінюються, хоча й утримуються в певних межах. Метою такого регулювання є не підтримка суворо постійного (гомеостатичного) рівня субстратів, а їх відповідність до потреб функцій органів і тканин, що і складає суть ФМК. (рис.1)

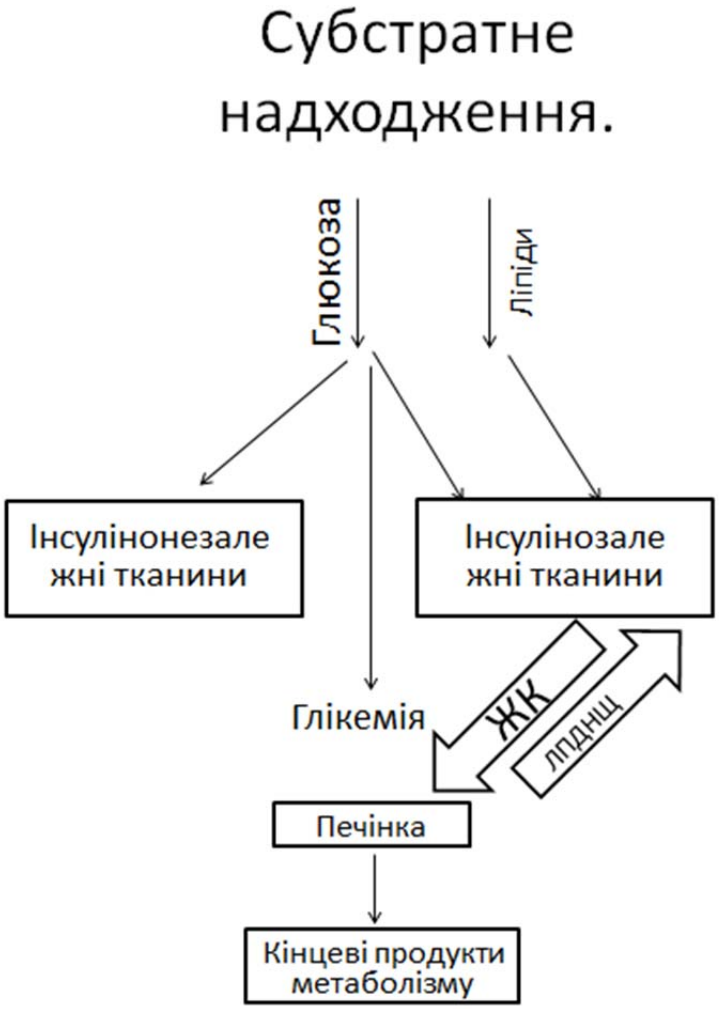

Рис.1 Загальна схема ФМК.

Якщо забезпечення енергетичних потреб клітин організму достатнє і ФМК зберігається, то можна говорити про фізіологічну відповідність. Недостатність ФМК в свою чергу є проявом патології чи призводить до неї. Можливі наступні варіанти функціонування ФМК:

1. Врівноважений функціональний стан – через 2-3-4 години після прийому їжі при звичайному функціональному навантаженні – стабілізований ФМК.

2. Надлишкове надходження з їжею енергетичних субстратів, що викликає:

А) фізіологічне депонування навіть до розвитку ожиріння, яке характеризується гіперглікемією, гіперінсулінемією;

Б) патологічний надлишок енергетичних субстратів, що спостерігається при метаболічному синдромі (МС) який супроводжується гіперглікемією, гіперліпемією, гіперінсулінемією, глікозуванням білків, інсулінорезистентністю мембран, цукровим діабетом (ЦД), артеріальною гіпертензією.

3. Надлишкова функціональна активність (інтенсивна м'язова активність), загальний адаптаційний синдром.

А) в умовах нормального енергетичного балансу;

Б) при енергетичному дефіциті (голодування);

В) при ожирінні і МС.

4. Енергетичний дефіцит – голодування.

5. Психоемоційні навантаження:

А) при нормальному енергетичному балансі;

Б) при дефіциті енергетичних субстратів;

В) при ожирінні і МС;

Г) гострий та хронічний психоемоційний стрес.

Можна припустити, що дисбаланс ФМК який може виникати в цих умовах можливо буде проявлятись стереотиповим порушенням у вигляді збільшення глікемії у плазмі крові, кетонових тіл, жирних кислот (загальних ліпідів) у позаклітинному середовищі з активацією ПОЛ. Ці зміни можуть призвести до пошкоджень клітин і в першу чергу структур судинної стінки, особливо ендотелію, з подальшим розвитком ендотеліальної дисфункції, а

потім і до ендотеліальної недостатності з розвитком атеросклеротичного враження судин. Тому, ендотеліальна дисфункція є одним із патогенетичних механізмів розвитку АГ, інших судинних уражень, (діабетична нефропатія, ретинопатія, судинні ураження нижніх кінцівок і т.д.) із виникненням як наслідок ХНН, інфаркту міокарду та інсульту.

Окремим питанням порушення ФМК є розвиток білкової недостатності внаслідок активації глюконеогенеза, що з рештою проявляється імунною недостатністю, зниженням регенеративних процесів з переходом навіть у органно-тканинну дистрофію.

Вищенаведене дозволяє відносно умовно виділити два стани ФМК – при фізіологічних умовах та при патології.

РОЗДІЛ І. ФІЗІОЛОГІЯ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ФМК

У фізіологічних умовах підтримка ФМК має досить складний характер, що залежить як від умов нерегулярного надходження в організм поживних речовин, так і особливостей функціонування організму при різних адаптивних процесах. При цьому першочерговим завданням ФМК є адекватне метаболічне і, особливо, енергозабезпечення організму.

ГЛАВА 1. ФМК ЕНЕРГЕТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

Відомо, що головною умовою існування людини є постійне енергозабезпечення кожної клітини організму. Тому в процесі спільної еволюції мозку і шлунково-кишкового тракту удосконалювалися центральні і периферичні механізми, спрямовані на максимальне збереження та ефективне використання енергетичних ресурсів. Чи продовжується генетично обумовлена схильність до запасання надлишкової енергії і в наш час як адаптивна перевага, обумовлена природною селекцією, залишається питанням, що обговорюється в рамках академічних дебатів. Безперечно, що «еволюція» характеру харчування (споживання великої кількості висококалорійної їжі), яка спостерігається протягом останніх десятиліть, може звести до мінімуму досягнення мільйонів років формування біологічної оптимізації, сприяючи стрімкій трансформації Homo sapiens в Homo obese. Дана трансформація спричиняє негативний вплив на здоров'я наступних поколінь шляхом епігенетичного програмування [3,4,5,6]. Тому, вивчення механізмів розвитку ожиріння та інших порушень метаболізму, розробка ефективних методів лікування з метою профілактики безлічі асоційованих захворювань відносяться до числа пріоритетних завдань сучасних біомедичних досліджень [3,4,5] .

Відомо, що системи регуляції забезпечують субстратну доставку до клітин як в різні періоди їх надходження до організму так і в залежності від видів та інтенсивності роботи.

Усі тканини організму людини поділяють на інсулінонезалежні (перша група) та інсулінозалежні (друга група). Остання представлена м’язовою

тканиною та жировою, функції якої різко відрізняються. Енергозабезпечення м’язової тканини на першому етапі відбувається за рахунок мобілізації глікогену, що знаходиться в міоцитах, з наступним збільшеним надходженням глюкози до м’язової тканини шляхом стимуляції трансмембранного перенесення інсуліном. В жировій тканині інсулін збільшує надходження глюкози до адипоцитів і синтез нейтрального жиру, як запасного депо енергії. Такий інсулінозалежний шлях енергозабезпечення включається при гіперліпемії харчовій і тоді, як правило, і у м’язах і у жировій тканині глюкоза активно депонується у вигляді глікогену чи нейтрального жиру.

В клітинах фізіологічними субстратами для синтезу АТФ in vivo є, в першу чергу, екзогенні жирні кислоти (ЖК) і в другу - глюкоза. Питома енергоємність ЖК більш ніж удвічі вища за таку для глюкози. Як енергетичний субстрат для багатьох клітин, і в першу чергу м'язових, ЖК є кращими. Однак не всі ЖК в рівній мірі забезпечують швидкість напрацювання мітохондріями АТФ. З двох основних ЖК в організмі людини, пальмітинової і олеїнової, з більш високою швидкістю мітохондрії піддають β-окисненню ω-9 C18: 1 олеїнову моно ненасичену жирну кислоту (МЖК) [7,8]. Аналогічна закономірність спостерігається і в модельних системах окиснення індивідуальних ЖК in vitro [9]. Тобто, при рівному енергетичному виході двох енергетичних субстратів напрацювання АТФ при окисненні олеїнової ЖК відбувається швидше.

Відомо, що активація в цитоплазмі ферментів піруватдегідрогеназного комплексу посилює утворення пірувату з лактату. Зниження в цитоплазмі вмісту молочної кислоти активує біохімічні реакції гліколізу і знижує концентрацію глюкози в цитоплазмі клітин. І тільки тепер, при збільшенні градієнта міжклітинне середовище - цитоплазма, спрацьовує фактор - поглинання глюкози, яку стимулює не інсулін, а гіперглікемія у зовнішньому середовищі і гіпоглікемія в цитоплазмі клітин. Блокуючи ліполіз в інсулінозалежних підшкірних адипоцитах, інсулін знижує вміст НЕЖК в міжклітинному середовищі. Одночасно в клітинах інсулін експресує утворення

і виставлення на мембрану рецепторів ГЛЮТ4, прискорюючи активоване поглинання глюкози по градієнту концентрації. Інсулін також активує поглинання клітинами глюкози з метою використовувати її для ендогенної ω-9 олеїнової МЖК, яку мітохондрії окиснюють з більш високою швидкістю [7,10,11].

З точки зору деяких авторів [12], біологічна роль інсуліну це регуляція in vivo метаболізму ЖК по забезпеченню біологічної функції локомоції і лише вторинно - регуляція метаболізму глюкози. Тому споживання вуглеводів при синдромі резистентності до інсуліну є оптимально необхідним, оскільки воно постачає субстрат для синтезу in vivo тих ЖК, які мітохондрії окиснюють з найбільш високою швидкістю.

Вищенаведене свідчить, що організм з точки зору забезпечення енергією в різних умовах повинен адаптуватися і ці процеси можуть суттєво відрізнятись.

Відмінності у поглинанні клітинами глюкози і жирних кислот

Незалежно від наявності рецепторів до інсуліну, більшість типів клітин in vivo практично не поглинають глюкозу з міжклітинного середовища і з плазми крові, якщо є можливість поглинати ЖК. Це зумовлено тим, що:

а) градієнт концентрації НЕЖК по обидві сторони плазматичної мембрани завжди високий: 0,5-0,8 ммоль/л поза клітиною і слідові кількості в цитоплазмі;

б) в той же час градієнт концентрації глюкози становить всього кілька десятих ммоль/л при невираженій активності глюкозних транспортерів ГЛЮТ1-3;

в) транспортер ЖК - CD36-транслоказа переносить ЖК при взаємодії з клатріном на мембрані із асоциатів з альбуміном; в цитоплазмі НЕЖК пов'язують білки, які переносять їх до мітохондрій; органели поглинають НЕЖК, метаболізують їх в ацетил-КоА і в біохімічних реакціях циклу Кребса

та фізико-хімічних реакціях дихального ланцюга напрацьовують макроергічні АТФ;

г) після поглинання клітиною глюкози через транспортери ГЛЮТ1-3 в цитоплазмі відбуваються реакції фосфорилювання при дії гексокінази (глюкокінази) і атомарного кисню; далі йдуть 9 реакцій гліколізу з утворенням молочної кислоти. Після цього з лактату в цитоплазмі утворюється піруват, і вже з нього клітини утворюють ацетил-КоА, який метаболізують мітохондрії з утворенням АТФ.

Виражені відмінності в шляхах метаболізму в клітинах ЖК і глюкози є основою того, що клітини поглинають глюкозу в ситуації, коли немає можливості використовувати з міжклітинного середовища ЖК. В біологічній функції трофології та в біологічній реакції екзотрофії інсулін, блокуючи ліполіз в підшкірних адипоцитах, знижує вміст НЕЖК в крові та міжклітинному середовищі і «змушує» клітини поглинати глюкозу [7]. Інгібуючи ліполіз, інсулін одночасно стимулює ліпогенез, сприяючи синтезу з глюкози олеїнової ЖК в адипоцитах і перипортальних гепатоцитах, що призводить до зниження концентрації глюкози в цитоплазмі цих клітин, і градієнт концентрації глюкози на їх клітинній мембрані зростає. Створюються умови для більш активного надходження глюкози в клітини, а активація цього процесу інсуліном за рахунок експонування на мембрані переносників ГЛЮТ4 різко підвищує ефективність захоплення глюкози саме пулом тих клітин, які експресують ГЛЮТ4. В результаті досягається краща адресна доставка глюкози в інсулінозалежні клітини і її переробка в оптимальну олеїнову ЖК. При енергетичному запиті організму ця олеїнова ЖК буде спрямована в цільову популяцію клітин через систему кровообігу. Посмуговані міоцити також будуть посилено поглинати глюкозу за допомогою ГЛЮТ4, проте в цих клітинах в нормі глюкоза переважно трансформується в глікоген для внутрішнього споживання - додаткового гліколітичного вироблення АТФ [7].

Енергозабезпечення при голодуванні

Інша ситуація, щодо енергозабезпечення, у разі зменшення зовнішнього надходження енергосубстратів. Здорова молода людина може витримати повне голодування протягом 45-60 діб. В цей період поступово зникає підшкірна жирова клітковина, зменшується маса тіла, м'язів, печінки, селезінки, шкіра обвисає, вкривається зморшками. Але рівень глюкози в крові, яка абсолютно необхідна для нормальної роботи мозку, зберігається незмінним (80-120 мг%) до самого кінця: це дає можливість людині навіть на порозі смерті шукати і находити щось їстівне, намагатись знаходити вихід зі стресової ситуації. Однак відомо, що короткочасне (3-5 діб) повне голодування за умови достатньої кількості питної води (краще мінеральної) активізує життєві процеси, розумову і фізичну діяльність, підвищує імунітет і загальну резистентність, роботу серця і дихання [13].

В період голодування зростає роль кетонових тіл в енергозабезпеченні. До кетонових тіл відносяться ацетоацетат, β-оксибутират і ацетон. Вони синтезуються в печінці з ацетил-КоА і утилізуються в периферичних тканинах для задоволення енергетичних потреб клітин [14]. У нормі в організмі утворюються ацетоацетат і β-оксибутират, а при цукровому діабеті (ЦД) і голодуванні виробляються всі три зазначені сполуки. Вміст в крові кетонових тіл в нормі невеликий (1-3 мг/дл), так як швидкість їх утворення врівноважується швидкістю їх утилізації. При ЦД і голодуванні концентрація кетонових тіл в крові зростає і становить при 2-добовому голодуванні 5-6 мг / дл, при тижневому голодуванні 40-50 мг / дл, при ЦД 300-400 мг / дл [14]. Щоб зрозуміти, як і чому розвивається кетоз при дефіциті інсуліну, необхідно розглянути механізми, що перешкоджають накопиченню кетонових тіл при нормальному метаболічному стані організму. Основними енергетичними субстратами для клітин у людини є глюкоза і ЖК, звідси переважними шляхами для отримання енергії в клітині є або окиснення глюкози (аеробний гліколіз), або бета-окиснення ЖК [15]. Включення того чи іншого субстрату в метаболізм для забезпечення енергією біологічних процесів визначається потребами

тканин в АТФ і гормональним статусом організму.

У нормі, в присутності інсуліну, в тканинах активно йде аеробний гліколіз (інсулін є активатором гліколізу), в результаті якого напрацьовується ацетил-КоА. Основна кількість ацетил-КоА, що утворюється, «згоряє» в циклі трикарбонових кислот (ЦТК, цитратному циклі, або циклі Кребса) і дає енергію для тканин. Але, щоб «згоріти» в ЦТК, ацетил-КоА повинен з'єднатися зі щавелевооцтовою кислотою (ЩОК). У нормі ЩОК утворюється з гліколітичного пірувату в реакції, що каталізується піруваткарбоксилазою, аллостеричним активатором якої є ацетил-КоА [14,15]. Реакція конденсації ацетил-КоА і ЩОК здійснюється під дією цитратсинтази. Таким чином, в умовах активного протікання гліколізу ацетил-КоА і оксалоацетат, що утворюється з пірувату, грають певну роль в регуляції швидкості утворення цитрату: підвищення концентрації ЩОК, а також надлишок ацетил-КоА сприяють активації цитратного циклу [16].

Оскільки в нормі, тобто в присутності інсуліну, гліколіз йде активно, то з глі колітичного пірувату утворюється достатня кількість ЩОК. Причому співвідношення між ацетил-КоА і ЩОК таке, що при наявності активної цитратсинтази ацетил-КоА активно «згоряє» в ЦТК і дає тканинам достатню кількість енергії. Тому немає необхідності в отриманні енергії шляхом β-окиснення жирних кислот [14].

В умовах утилізації в ЦТК переважної більшості ацетил-КоА відносно невелике число цих молекул використовується на синтез кетонових тіл. Швидкість утворення останніх врівноважується здатністю тканин до їх утилізації, тому в нормі концентрація кетонових тіл в крові не перевищує 3 мг / дл [14]. Гармонійне функціонування процесів, що забезпечують напрацювання енергії для клітин в нормальних умовах, порушується при нестачі інсуліну, що призводить до розвитку кетозу.

Нестача інсуліну призводить до зниження утилізації глюкози периферичними тканинами. Глюкоза не проникає в клітини інсулінозалежних тканин (перш за все, м'язової і жирової); в інсулінонезалежні тканини глюкоза

надходить, але в обох типах тканин гліколіз гальмується під час відсутності інсуліну. Тканини відчувають "енергетичний голод". Подразнюються хеморецептори, імпульси по аферентних нервових волокнах надходять до ЦНС, звідти по еферентних нервових волокнах - до ендокринних залоз, де стимулюють вироблення і секрецію антагоністів інсуліну, або контрінсулярних гормонів (головним чином, глюкагону і катехоламінів, а також кортизолу і гормону росту) [14]. Підвищення в крові концентрації антагоністів інсуліну призводить до активації: глікогенолізу, ліполізу, протеїнолізу, глюконеогенезу.

Внаслідок активації ліполізу в жировій тканині відбувається розщеплення тригліцеридів з утворенням жирних кислот, які надходять в кров, звідти - в тканини, де піддаються β-окисненню. При β-окисненні жирних кислот утворюються відновлені еквіваленти ФАДН2 і НАДН2. Окислення ФАДН2 і НАДН 2 в ланцюзі тканинного дихання призводить до утворення молекул АТФ, які частково задовольняють "енергетичний голод" клітин. Посилене окиснення жирних кислот в печінці супроводжується також напрацюванням значних кількостей ацетил-КоА, основним шляхом утилізації якого в нормі є ЦТК. Однак, щоб «згоріти» в циклі Кребса, ацетил-КоА повинен з'єднатися зі ЩОК. Але так як за відсутності інсуліну гліколіз загальмований, то зменшується утворення гліколітичного пірувату і, відповідно, знижується його перетворення в ЩОК.

При голодуванні, як і при ЦД I типу, знижений вміст інсуліну в крові. Однак, на відміну від ЦД, гіпоінсулінемія при голодуванні обумовлена зменшенням концентрації глюкози в крові (глюкоза є стимулятором секреції інсуліну) [14]. Механізм розвитку кетозу при голодуванні, в принципі, такий же, як і при ЦД. Проте, повної ідентичності в складній послідовності взаємопов'язаних метаболічних перетворень при зазначених станах не спостерігається. За метаболічної картини [14,16] голодування нагадує легку форму діабету.

Зазвичай при діабеті виникають метаболічні зрушення того ж характеру, що відбуваються при нормальній адаптації організму до

голодування, але вони надзвичайно посилені і призводять до більш тяжких наслідків [14].

Енергозабезпечення при надлишку надходження енергетичних субстратів

Цілком очевидно, що в розвитку ожиріння велику роль відіграє позитивний баланс енергії, який виникає при її недостатній витраті і надмірному споживанні їжі. На епідеміологічному рівні існує сувора кореляція між ожирінням і ЦД 2 типу. Цей зв'язок призвів до розуміння того, що рівень ІР у індивідуума підвищується паралельно з його жировою масою [17].

Мобілізація енергії з депо жирової тканини (жирні кислоти) в інші тканини знаходиться під контролем нервової системи і гормонів / цитокінів. Такі цитокіни, як ФНП-α, ІЛ-1, ІЛ-6 та інші, активують вихід енергетичних субстратів з адипоцитів шляхом посилення ліполізу, при якому з тригліцеридів внаслідок гідролізу утворюються вільні жирні кислоти (ВЖК) і надходять в системний кровотік. ВЖК потім в нормальних умовах окиснюються в мітохондріях з утворенням аденозинтрифосфату [18]. Підвищене утворення ВЖК може забезпечити посилене витрачання енергії. Однак, коли утворення ВЖК перевищує споживання, ВЖК можуть запасатися не тільки в адипоцитах, а також у формі ектопічних депозитів жиру. В умовах обмеження надходження калорій продукція ВЖК знижена як наслідок зменшення споживання калорій з відповідним ослабленням ризику формування депозитів ектопічного жиру. Така стратегія може попереджати розвиток атеросклерозу і жирової хвороби печінки [18].

Енергозабезпечення при стресі

Стрес є комплексною адаптивною реакцією, що потребує додаткових енергозатрат як для забезпечення локомоції так і активності інших систем. Швидкість напрацювання АТФ має важливе біологічне значення для забезпечення високого рівня рухливості організму. Способу депонувати в клітинах АТФ для тривалого використання не створено; якщо в біологічній

реакції стресу потрібно витратити велику кількість АТФ, він повинен бути синтезований в цей же проміжок часу. Підвищення «кінетичної ефективності» не тільки біологічної функції локомоції, а й біологічних функцій адаптації, біологічних реакцій стресу і адаптації є першочерговою біологічною відповідальністю інсуліну на рівні організму [7].

Потреби організму зростають при стресі. Стресіндукована гіперглікемія (СГ) - це збільшення вмісту глюкози в крові хворих або постраждалих до 6,1-11,0 ммоль/л і більше (без вказівок на наявність ЦД в анамнезі). СГ можлива і у хворих з ЦД, коли в результаті виникнення критичного стану у пацієнтів з компенсованими формами ЦД різко підвищується рівень цукру в крові аж до розвитку кетоацидозу, який може бути причиною розвитку коматозного стану та гострої церебральної недостатності [19].

Таким чином, гіперглікемія є важливою складовою стресу, зокрема при критичних станах організму.

Отже, патогенез гіперглікемії при критичних станах є наступним:

- гіпергліпемія є одним із проявів синдрому гіперметаболізму, характерного для критичних станів різної природи, обумовленого підвищенням рівня контрінсулярних гормонів, активацією ліполізу, протеолізу та циклу Корі;

- важливу роль у стабілізації гіперглікемії в умовах стресової відповіді на пошкодження відіграє резистентність до інсуліну клітин скелетної мускулатури, гепатоцитів, жирової тканини в поєднанні з відносною інсуліновою недостатністю, пов'язаної з обмеженою компенсаторною здатністю β-клітин підшлункової залози; [19]

Таким чином, у частини здорових осіб при стресі виявляються зміни метаболізму у вигляді порушення енергопродукції, що проявляється його парадоксальним зниженням у відповідь на пропоновані підвищені вимоги, що характеризує знижену здатність адекватно реагувати на стрес. Основним механізмом при цьому стані може служити генетично детермінована обмежена

здатність організму до адекватної енергопродукції при зростанні потреби в ній, що і супроводжується зниженням утилізації глюкози клітинами при підвищених навантаженнях. В цьому випадку організм забезпечує компенсаторне підвищення утилізації жирів як енергетичних субстратів. Однак, при короткочасному інтенсивному стресі енергетичний метаболізм не встигає переключитися на продукцію енергії за рахунок ВЖК, внаслідок чого і має місце падіння загального рівня енергопродукції [20].

Проведене дослідження показало, що різні види напруженої діяльності можуть сприяти прояву енергодисфункцій, які залишаються прихованими в умовах, характерних для основного обміну. Такий дисбаланс отримав в літературі назву гіпоергоз, коли швидкість ресинтезу АТФ відстає від зростання загального метаболізму в діяльному стані. У людини виникає хронічна втома, швидко падає працездатність, знижується стійкість до стресів, проявляється симптомокомплекс, що називається астено-вегетативним синдромом. Ці прояви спостерігаються при роботі в нав'язаному (примусовому) темпі, обумовленому нераціональним режимом діяльності, технологічним процесом та ін. Подібні розлади часто передують і супроводжують захворювання самої різної етіології, представляючи найбільш ранні неспецифічні прояви будь-якої патології [20].

Порушення циклу сон-неспання, пов'язані з цим зрушення в секреції гормонів і нейромедіаторів сьогодні розглядають як важливий фактор старіння мозку, розвитку стресіндукованих реакцій і, нарешті, як суттєвий компонент патогенезу різних неврологічних і психічних захворювань і, зокрема, неврозів, цереброваскулярної патології, метаболічних порушень, депресивних розладів та ін. [21,22,23].

Енергозабезпечення при фізичному навантаженні

Ще одним варіантом, коли зростають потреби в енергії є підвищена м’язова робота. Від її рівня (зростання чи зменшення) суттєво залежить стан та ефективність енергозабезпечення. Так, зниження фізичної активності - другий за значимістю після переїдання фактор зовнішнього середовища, що сприяє розвитку ожиріння і ІР. При гіподинамії відбувається уповільнення

ліполізу і утилізації тригліцеридів м'язової та жирової тканини та зниження транслокации транспортерів глюкози в м'язах, що й призводить до розвитку ІР. Спадкова схильність до ІР та ожиріння в поєднанні з низькою фізичною активністю і надмірним харчуванням визначає розвиток ожиріння і тканинної ІР, і, як наслідок, - компенсаторної гіперінсулінемії з подальшим розвитком порушеної толерантності до глюкози та формуванням метаболічного синдрому [24].

Фізичні тренування різної інтенсивності визначають специфічні зміни в складі субстратів, що використовуються. Відомо, що навантаження високої інтенсивності переважно забезпечуються вуглеводами, тоді як тривалі малоінтенсивні навантаження потребують значного залучення жирів в якості енергетичного субстрату. Відомо, що спортсмени відрізняються більш високим рівнем метаболізму у стані спокою. Як показали дослідження Суздальницького та співавторів [25], високий рівень метаболізму може бути наслідком підвищення рівня кортизолу. Кортизол викликає зростання катаболічних реакцій та мобілізацію субстратів у кров. Проте у стані спокою субстрати знову поступають на ресинтез глікогену та жирів. Тому ми розглядаємо обіг субстратів у крові, який вищий у спортсменів. Це забезпечує більш ефективне їх залучення до системи енергозабезпечення під час роботи. Так, наприклад у спринтерів, висока концентрація інсуліну знижує ліполітичну дію кортизолу і одночасно забезпечує ресинтез глікогену з глюкози крові. Кортизол одночасно активує процеси глюконеогенеза. У марафонців високий рівень кортизолу і дещо знижений рівень інсуліну призводять до високих показників концентрації ВЖК. Група стайєрів, що використовує порівну обидва субстрати, менш відрізняється за вмістом гормонів та субстратів у крові, проте демонструвала їх чітко виражені зміни у відповідь на фізичне навантаження. Основний модулюючий вплив на потоки субстратів спричиняє інсулін, як у стані спокою, так і при фізичному навантаженні. Його концентрація у спокої та зміни у відповідь на фізичне навантаження визначають високий кругообіг глюкози у стані спокою та її мобілізацію при фізичному навантаженні у спринтерів та

жирів – у групі марафонців. Це проявлялось у меншому падінні рівня глюкози в крові у спринтерів, стайєрів, марафонців [25].

На прикладі спортсменів-бігунів після впливу надмірних фізичних навантажень (ФН) у вигляді багатогодинного марафону показано, що більша частина жирів, що використовуються м'язами бігуна-марафонця, надходить з адипоцитів. Тригліцериди самі по собі не можуть покинути жирові тканини, але на початку виконання фізичних вправ, наприклад, під час розминки перед змаганнями, рівень активаційних ерготрофних гормонів (адреналін, норадреналін, глюкагон, соматоморфін) в крові підвищується, в той час як рівень інших трофотропних гормонів (інсуліну) знижується, сприяючи ліполізу, тобто розщепленню молекул тригліцеридів на чотири коплементарних молекули - одну молекулу гліцерину і три молекули жирної кислоти. У цей момент ВЖК можуть покинути адипоцити, перенесені в кров, а надалі молекулою білка (альбумін) через печінку і ЛПДНЩ і потім до робочих м'язів. Тут вони розщеплюються на два атома вуглецю, зв'язаних в коензим А, і надходять в мітохондрії де спалюються і виділяють частину енергії, необхідної робочим м'язам. Ці жирні кислоти використовуються, головним чином, м'язовими волокнами типу I [26].

Таким чином, результат спортсмена залежить не тільки від споживання кисню, а й від наявності вуглеводів і / або від кількості жирів, які м'язи можуть спалити. Сумарної кількості енергії, що отримується з вуглеводів, буде недостатньо для задоволення енергетичних потреб для всієї марафонської дистанції. Це положення вірне і для спортсменів, які не тільки споживають адекватну кількість вуглеводів під час забігу, а й дотримуються протягом декількох днів перед змаганнями дієти, що сприяє збільшенню запасів глікогену в м'язах і печінці [26]. Після надмірних ФН дослідники відзначають значні зрушення функціонально-метаболічного гомеостазу у спортсменів, що є причиною розвитку навіть патологічних змін в організмі [27].

Енергозабезпечення в різні періоди прийому їжі

В звичних умовах життя регуляторні системи забезпечують енергетичний гомеостаз в залежності від прийому їжі.

У біологічній функції трофології (харчування), в біологічній реакції екзотрофіі (після їжі) при дії інсуліну основна кількість ЖК (НЖК + МЖК) клітини поглинають шляхом рецепторного ендоцитозу в формі ТГ і полі-ЕХС в складі ЛП; в біологічній реакції ендотрофіі (при відсутності їжі) більшість клітин поглинають ЖК в формі полярних, неетерифікованних ЖК (НЕЖК) з комплексів з ліпідтранспортним білком альбуміном. Градієнт концентрації міжклітинне середовище → цитоплазма клітин для ЖК завжди високий, у багато разів вище, ніж для глюкози. У формі ацил-КоА всі ЖК поглинають мітохондрії; в формі ацетил-КоА після окислення в мітохондріях активована оцтова кислота надходить в цикл Кребса [28].

Під час біологічної реакції екзотрофіі після прийому їжі, при активній функції інсуліну і в біологічній реакції ендотрофіі при відсутності прийому їжі, поза дією інсуліну кількість і склад НЖК, МЖК і ННЖК в пулі НЕЖК плазми крові розрізняються. У біологічної реакції екзотрофіі це НЕЖК, які вивільняються при гідролізі пальмітинових і олеїнових ТГ в однойменних ЛПДНЩ при дії постгепаринової ліпопротеїнліпази (ЛПЛ). Кількість в кровотоці НЕЖК і їх якісний склад визначають багато чинників [28].

1. Переважання в крові секретованих гепатоцитами пальмітинових або олеїнових ТГ які знаходяться в складі однойменних ЛПДНЩ. Гідроліз олеїнових ТГ при дії постгепаринових ЛПЛ відбувається зі значно більшою константою швидкості реакції, ніж пальмітинових ТГ, особливо таких ТГ, як пальмитоїл-пальмитоїл-олеат гліцерин (ППО) і олеїл-пальмитоїл-пальмитат (ОПП); такі ТГ, як пальмитоїл-пальмитоїл-пальмитат (ППП), постгепаринова ЛПЛ не гідролізує взагалі. Більш повільно гідролізує постгепаринова ЛПЛ і олеїнові ТГ, такі як пальмитоїл-олеїл-пальмітат гліцерин (ПОП).

2. Вміст полярного ХС в полярному моношарі ЛПДНЩ на поверхні маси пов'язаних з апоВ-100 ТГ; при зниженому щодо фосфатидилхолін (ФХ) / ХС-моношар, володіючи високою гідрофобністю, практично роз'єднує фермент в

гідрофільному середовищі плазми крові від субстрату - ТГ в складі ЛПДНЩ; біодоступність субстрату для ферменту є низькою. Ліполіз пальмітинових ТГ, якщо кількість одноіменних ЛПДНЩ в крові не збільшено, відбувається нормально, але повільно. Пальмітинові ЛПДНЩ довго не формують ліганд, їх не швидко поглинають інсулінозалежні клітини при апоЕ / В-100-ендоцитозі. Якщо пальмітинових ЛПДНЩ в крові афізіологічно багато, вони, повільно збільшуючи свою гідратовану щільність, перетворюються в афізіологічні, малі, щільні пальмітинові ЛПНЩ.

3. Синтез пулу ХС, який разом з ФХ формує полярний моношар ФХ + ХС, в ЛПДНЩ інгібують статини; вони зменшують кількість холестерину в моношарі, підвищують відношення ФХ / ХС, активують ліполіз, знижують гіпертригліцеридемію, ХС-ЛПНЩ і число утворених ЛПНЩ; фізіологічно в крові не буває ні олеїнових, ні пальмітинових ЛПНЩ.

4. У біологічній реакції екзотрофіі після їжі при високій секреції інсуліну β-клітинами острівців гормон блокує ліполіз тригліцеридів у підшкірних, інсулінозалежних, філогенетично пізніх адипоцитах і зупиняє звільнення в кров НЕЖК.

5. Якщо в їжі домінує пальмітинова НЖК, пальмітинові ТГ і однойменні ЛПДНЩ в крові, коли звільнених при ліполізі в крові НЕЖК явно недостатньо для покриття потреб in vivo в АТФ, відбувається порушення біологічної функції гомеостазу. Згідно біологічної функції гомеостазу, для кожної з клітин завжди має бути достатньо всього. За дефіцитом синтезу АТФ через недостатню кількість субстрату для напрацювання мітохондріями АТФ слідує активація біологічної функції адаптації, реакції стресу. Так, надлишок пальмітинової НЖК після кожного прийому їжі формує in vivo біологічну реакцію стресу, дефіцит енергії через реалізацію in vivo мітохондріями неоптимального екзогенного субстрату - пальмітинової НЖК і прогностично потенційно малоефективного пальмітинового варіанту метаболізму ЖК.

6. Незалежно від етіології біологічної реакції стресу in vivo в першу чергу реакція забезпечує реалізацію всіх біологічних функцій; вона активує напрацювання мітохондріями АТФ. При цьому відбувається активація синтезу і

секреції адреналіну; катехоловий амін, філогенетично ранній гуморальний медіатор, активує гормонозалежну ліпазу і не в філогенетично пізніх підшкірних адипоцитах, а в ранніх вісцеральних жирових клітинах сальника; адреналін посилює гідроліз ТГ і звільнення в кров оптимальної кількості НЕЖК.

7. Нестачу НЕЖК в біологічній реакції екзотрофії після кожного прийому їжі компенсує біологічна реакція стресу, активація звільнення НЕЖК з вісцеральних жирових клітинах сальника, що фізіологічно відбувається тільки в біологічній реакції ендотрофіі. При надлишку в їжі пальмітинової НЖК після кожного прийому їжі недостатнє звільнення при ліполізі НЕЖК афізіологічно компенсує біологічна реакція стресу. При цьому адреналін підвищує ліполіз у вісцеральних жирових клітинах сальника. Підвищення в плазмі крові вмісту НЕЖК, як це завжди відбувається, зупиняє поглинання клітинами глюкози, ініціюючи гіперглікемію, гіперінсулінемію і синдром ІР [28].

У біологічних функціях трофології та реакції ендотрофії при відсутності прийому їжі і секреції інсуліну активація гуморальними медіаторами гормонозалежної ліпази в вісцеральних жирових клітинах звільняє в міжклітинне середовище і кровотік оптимальну кількість НЕЖК для покриття in vivo всіх потреб в енергії. Специфічним білком-переносником для полярних, але все-таки гідрофобних НЕЖК є альбумін. Основна функція альбуміну - перенесення до клітин головним чином НЖК + МЖК і в меншій мірі ННЖК. ПНЖК альбумін пов'язувати і переносити не може. Для цієї мети в пренатальному періоді функціонує інший білок α-фетопротеїн.

У біологічній реакції ендотрофіі частину звільнених з вісцеральних жирових клітин сальника НЕЖК поглинають гепатоцити, етерифікують до складу олеїнових ТГ і секретують в кровотік. Всі олеїнові і пальмітинові ЛПДНЩ з крові фізіологічно поглинають інсулінозалежні клітини шляхом апоЕ / В-100 ендоцитозу. І якщо натщесерце ми знаходимо в плазмі крові високий вміст ХС-ЛПНЩ і НЕЖК, це: а) пальмітинові ЛПНЩ, які залишилися в крові після останнього прийому їжі, і б) НЕЖК, які компенсаторно звільнені з вісцеральних жирових клітин сальника в умовах найбільш частого

метаболічного стресу при нестачі in vivo енергії, при низькому рівні синтезу АТФ через брак субстрату - ацетил-КоА [28].

Для забезпечення скелетних міоцитів і кардіоміоцитів субстратами для напрацювання енергії, синтезу АТФ глюкоза великого значення не має, так як: а) енергетична цінність її в порівнянні з ЖК низька; б) глікоген як полімер глюкози виражено гідрофільний (депонування його відбувається по суті в водному середовищі) і запасати глікоген не можливо в значній кількості так як у клітинах буде зростати кількість води, кількість глікогену, який відкладено в запас у Homo sapiens не перевищує 400-500 г, включаючи гепатоцити, скелетні міоцити і синцитій кардіоміоцитів; в) при низькому градієнті концентрації глюкози міжклітинне середовище → цитоплазма глюкозу клітини активованим способом за допомогою ГЛЮТ1-ГЛЮТ3 поглинають повільно; д) активного поглинання клітинами глюкози так і не створено. Якщо теоретично, еквіенергетично замінити всю кількість ТГ на глікоген, маса тіла при нормальному індексі маси може збільшитись приблизно на 25 кг [29].

Біофізичні дослідження показали, що енергію in vivo найбільш зручно зберігати в формі екзогенних (ендогенних) субстратів: ліпідів і вуглеводів. Виходячи з кінетичних параметрів, макроергічні сполуки служать безпосереднім джерелом енергії для енергозалежних біохімічних реакцій. Вільну енергію при використанні АТФ вдається отримати найбільш швидко, проте способів запасання самих макроергічних речовин в організмі не відпрацьовано.

Надлишок в їжі пальмітинової НЖК, високий рівень в плазмі крові в складі НЕЖК є майже синонімом синдрому резистентності до інсуліну. Це ж є і основною причиною зниження гіпотригліцеридемічної дії статинів, яка формується при низькій швидкості ліполізу пальмітинової ТГ в однойменних ЛПДНЩ при дії постгепаринової ліпопротеїнліпази. Причиною такої високої частоти "метаболічних пандемій" в популяції Homo sapiens протягом останнього століття є патологічний вплив факторів зовнішнього середовища. Основним з них є надмірна кількість тваринної їжі, що містить пальмітинову НЖК і транс-форми МЖК + ННЖК [29].

Афізіологічний характер харчування, який критично поки не оцінює біологічна функція інтелекту, як не оцінює і патологічну дію "біологічної зброї харчопрому" в формі транс-форм МЖК, ННЖК і пальмової олії (утримання пальмітинової НЖК в ньому перевищує 50% кількості всіх ЖК), є основою "розквіту метаболічних пандемій" в популяціях всіх розвинених країн світу. Не статини слід рекомендувати приймати пацієнтам, а думати про те, що ми їмо і прибирати з їжі інадлишок пальмітинової НЖК; кожній людині це треба робити самому. Чим менше в їжі вміст пальмітинів НЖК і вище рівень ω-3 ПНЖК [30,31,32], вище рівень фізичної активності - при цьому посилюється ліполіз і знижується липоїдоз клітин in vivo [33]; тим в більшій мірі створюються сприятливі умови для більш тривалого життя [29].

Таким чином, існуючі системи регуляції енергетичного гомеостазу забезпечують адекватні потреби організму в залежності як від надходження так і використання енергії. Причому організація енергозабезпечення має свої особливості в інсулінозалежних та інсулінонезалежних тканинах. Головне при цьому, щоб в організації енергетичного забезпечення досягався принцип відповідності функціональним потребам організму, тобто підтримувався функціонально-метаболічний континуум [1,17] .

РОЗДІЛ ІІ. ФМК ПРИ ПАТОЛОГІЇ

Ще більш складні проблеми енергетичного метаболізму виникають при підтримці ФМК в умовах патології, так як потреби пошкоджених органів і тканин та організму в цілому суттєво відрізняються.

ГЛАВА1. ФМК ТА ПАТОЛОГІЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ

Параметри гомеостазу первинно пов'язані з водним зовнішнім середовищем первинного океану, проте їх дія реалізується значною мірою в регуляції клітин і тому вони залежать від обміну речовин. У свою чергу, обмінні процеси зумовлюються станом і потребами функцій органів і систем. Отже, параметри метаболізму повинні обов'язково відповідати функціональним потребам, які багато в чому визначають стан і показники метаболізму. Сукуп- ність цих взаємопов'язаних механізмів визначають як функціонально-метаболічний континуум [1].

ФМК - це регуляція всіх інших параметрів пов'язаних з функією клітин і тканинно-органних утворень, і тому, незважаючи на важливість деяких з них, особливо глюкози, їх не слід відносити до гомеостазу, так як зміна цих параметрів залежить від функціональних потреб, і розглядати їх слід як частину функціонально-метаболічних взаємозв'язків [1,2].

Разом з тим, незважаючи на мінливість, зумовлену функціонально-фізіологічними причинами, система ФМК досить ефективно і постійно регулюється. При цьому слід підкреслити, що підтримується не суворо постійна константа позаклітинної рідини, а та концентрація метаболіту, яка адекватна до потреб функції (органу, клітин) в той чи інший період адаптивних реакцій організму.

Наявність системи ФМК є умовою динамічного адекватного забезпечення функції клітин, органів і систем шляхом метаболічних змін внутрішнього середовища. До основних принципів функіонування ФМК слід віднести взаємодію органів регуляторних і виконавчих [2].

Необхідно відзначити, що ФМК, з одного боку, свідчить про існування стійких зв'язків метаболізму і функції, але, з іншого, в залежності від особливостей адаптивних реакцій по відношенню до різних параметрів навколишнього середовища, механізми і параметри ФМК можуть певним чином змінюватися, адекватно до потреб організму.

У зв'язку з цим логічним є твердження про те, що взаємодія тканин, органів і систем здійснюється багато в чому через внутрішнє середовище організму, точніше - через позаклітинну рідину як гомеостазу, так і шляхом під- тримки необхідного для тієї чи іншої функції метаболічного забезпечення, яке і забезпечує відповідне функціонування всіх клітин, що формують більш складні структури організму - органи і системи [1].

Збільшення функції будь-якої клітини завжди супроводжується зниженням енергетичного потенціалу, що і є сигналом про необхідність збільшення продукції АТФ, в першу чергу мітохондріями.

Системне енергетичне забезпечення функції органів і систем базується на метаболічному компоненті енергетичного ФМК, який забезпечується в першу чергу за рахунок підвищення рівня глюкози в позаклітинній рідині, що досягається шляхом мобілізації глікогену печінки, а потім і глюконеогенезу з одночасним збільшенням у позаклітинній рідині рівня ліпідів, які забезпечуються за рахунок мобілізації з жирових депо і перетворюються в печінці, нирках [2].

Слід звернути увагу на те, що існує інший шлях зміни рівня метаболітів крові - надходження їх із зовнішнього середовища через органи травлення. Звичайно, органи депонування, в першу чергу печінка і жирова тканина, істотно модулюють швидкість надходження метаболітів їжі в позаклітинне середовище, однак цей шлях значущий. Він також з успіхом використовується в дієтотерапії або може призвести навіть до патології, наприклад при аліментарній гіперглікемії і гіперхолестеринемії з явищами ожиріння, атеросклерозу. Отже, порушення в енергетичному ФМК можуть призвести до

формування складних патофізіологічних синдромів, з яких найбільш значущим є метаболічний синдром [34,2]. При загальному дисбалансі в метаболізмі надходження енергопластичних речовин перевищує їх використання, виникає функціонально-метаболічний дисбаланс.

Ожиріння і метаболічний синдром (МС) є фактором високого ризику розвитку системних порушень в організмі, що визначає ожиріння як важливу міждисциплінарну проблему. Ожиріння представляє мультисистемну патологію з включенням майже всіх органів і фізіологічних систем. Ожиріння тісно корелює з розвитком захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету, порушень опорно-рухового апарату та інших [35] (рис.2) [36].

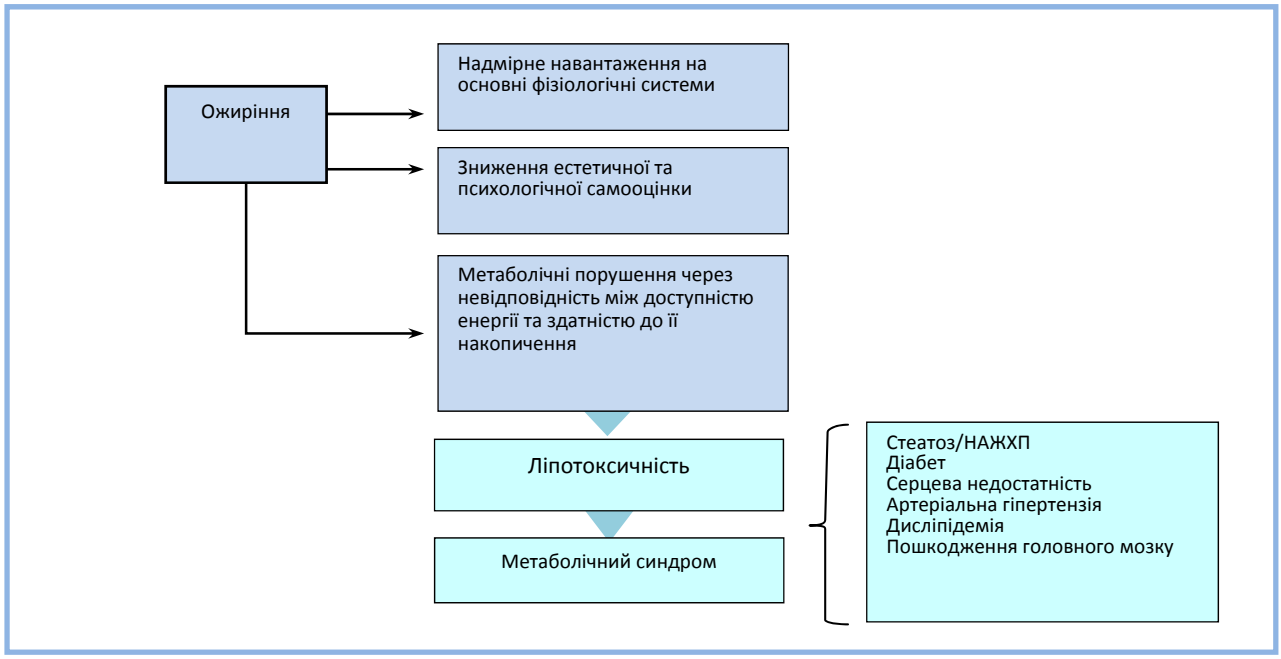

Рис.2 Ожиріння та його клінічні наслідки

(Ивашкин В.Т., Маевская М.В., 2010)[36]

Останнім часом дослідників найбільше приваблює концепція обмеження здатності жирової тканини до збільшення свого обсягу як фактора, що поєднує ожиріння з МС і неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Сенс цієї концепції в тому, що жирова тканина має обмежені можливості максимального збільшення своєї маси, що зумовлене генетичними факторами і впливом зовнішнього середовища. Коли у конкретного індивідуума збільшення обсягу жирової тканини досягає своєї межі і вона не в змозі збільшувати власну

масу, відбувається накопичення жирової тканини в органах, не пристосованих для даної функції, - в печінці, підшлунковій залозі (ПЗ), м'язах. Фактори, які можуть впливати на здатність жирової тканини до експансії - це генетично запрограмоване число преадипоцитів, програми адипогенеза, васкулогенез і т. д. [36].

В рамках цієї ж концепції розглядається значення відмінностей в наборах ядерних рецепторів, експресуємих в печінці здорових осіб або пацієнтів з НАЖХП. Зокрема, розвитку НАЖХП може сприяти надлишкова індукція ліпідами генетичних програм первинної жирової тканини в печінці. Така можливість показана на прикладі ізоформи ядерних рецепторів PPARg2. У фізіологічних умовах ця ізоформа експресується тільки в білій жировій тканині, але при позитивному енергетичному балансі вона активується ектопічно в печінці, що сприяє акумуляції жиру [36].

На підставі гіпотези про обмежену спроможність жирової тканини до експансії можна пояснити феномен масивного ожиріння, що не супроводжується тривалий час метаболічними ускладненнями. У публікаціях було показано, що надекспресія адипонектину у мишей AdTG-ob / ob призводить до безмежної експансії жирової тканини. Вага цих мишей на 50% більше, ніж у звичайних тварин ob/ob, але вони залишаються чутливими до інсуліну без ектопічного накопичення жиру в печінці та інших органах і тканинах. Велика частина їх жирової тканини розташовується підшкірно. Якщо провести паралель з людиною, то варто відзначити, що рівень адипонектину - специфічного білка жирової тканини, як правило, знижений у огрядних індивідуумів. Уже є дані про зниження вмісту адипонектину у 3 пацієнтів з мутацією PPARγ2 [36,37].

Коли жирова тканина втрачає здатність утримувати ліпіди для запобігання їх ектопії в інші органи, тип ліпідів стає більш важливий, ніж їх надмірна кількість. Відповідно привертає увагу концепція, що враховує значення специфічних типів ліпідів у розвитку метаболічних порушень у печінці, зокрема резистентності до інсуліну. Наприклад, накопичення тригліцеридів

може відображати зростання ліпідного навантаження і, отже, розглядатися як позитивний адаптаційний процес, що підвищує буферну ємність печінки щодо забезпечення запасу енергії в менш токсичній формі [36].

Високий рівень вільних жирних кислот (ВЖК) сприяє розвитку інсулінорезистентності (ІР) і хронічної гіперглікемії. Це положення обґрунтовано шляхом інфузії ліпідів здоровим добровольцям, що призвело до розвитку ІР. Так виникло поняття про ліпотоксичність [38,39]. Тобто в умовах ІР глюкоза перестає бути основним джерелом енергії. Це веде до активації ліполізу і утворення великої кількості ВЖК, що володіють потенціалом токсичності і реалізують метаболічні порушення в органах-мішенях [36].

Тобто, ключову роль у розвитку ожиріння відіграє ІР, яка формує складний комплекс метаболічних та функціональних порушень, що трансформується в МС [35]. Серед багатьох факторів, що ініціюють ІР основну роль відіграє споживання висококалорійної їжі та зниження фізичної активності. Але існує й інша думка щодо патогенезу ожиріння. Деякі науковці вважають, що головну роль у механізмі його розвитку відіграє характер розподілу жирової тканини [40], при цьому ІР не є необхідним діагностичним критерієм метаболічного синдрому або виникає вторинно [41].

Механізм розвитку ІР ще остаточно невідомий. Хоча зниження чутливості рецепторів до інсуліну, як правило, поєднується з ожирінням, але ІР може розвиватись і незалежно від ожиріння. В деяких випадках ІР спостерігається у людей з фізіологічною масою тіла [42, 35, 36].

Формуванню доказового уявлення про гетерогенність ожиріння стали наукові дослідження двох напрямків: одне з них було пов'язано з ретельним вивченням діаметра і числа жирових клітин і з виділенням на цій основі гіпертрофічної та гіперпластичної форми ожиріння [43,44,45], інше - з визнанням того, що можуть існувати групи людей як з надмірною масою тіла, але без ознак «звичайних» (тобто властивих багатьом випадків ожиріння) гормонально-метаболічних порушень, так і навпаки, - з нормальною масою

тіла, але з подібними порушеннями. Такі групи або стани були позначені в англомовній науковій літературі [46,47,48,49] відповідно МНО (metabolically healthy obese) і MONW (metabolically obese normal weight) [43].

«Метаболічно здорові» особи з ожирінням (МНО)

За наявними даними, частота виявлення подібної групи людей варіюється в межах 12-50% від обстежуваної популяції. Виявилося, що поряд зі збереженням чутливості до інсуліну групі осіб з ожирінням без ознак метаболічних порушень властиві менший обсяг вісцерального жиру і нерідко початок ожиріння відзначався у молодому віці. Групі МНО (як і раніше, переважно формується на підставі поєднання ожиріння + нормоліпідемія + збереження чутливості до інсуліну) при порівнянні зі «звичайним» ожирінням виявилися властиві: а) більш низький рівень в крові маркерів хронічного запалення типу інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини-α, С-реактивного білка, α1-антитрипсину; б) більш високий рівень адипонектину і відсутність помітних відмінностей по концентрації лептину в крові; в) менш виражені ознаки дисфункції ендотелію; г) раннього атеросклерозу; д) відносно низька концентрація в крові інсуліноподібного фактору росту 1-го типу; е) менший діаметр адипоцитів; ж) більш високий рівень природних кілерів (NK), а також емоційно-особистісні та психовегетативні розлади [43,50]. Отже, зв'язок МНО зі збереженням на визначеному рівні чутливості до інсуліну видається цілком реальним. [50]. «Сприятливість» МНО швидше за все відносна, і цей стан може займати проміжне положення між «звичайним» ожирінням і нормальною масою тіла [43].

Саркопенічне ожиріння (sarcopenic obesity)

Під саркопенією зазвичай розуміється зниження м'язової маси, і в той період, коли спочатку звернули увагу на такий варіант ожиріння, саме дефіциту м'язової тканини і приділялася увага. При цьому вбачалася аналогія з процесом старіння, якому поряд зі збільшенням кількості жиру в тілі нерідко притаманне зменшення маси скелетної мускулатури [43].

Метаболічні ознаки ожиріння в осіб з нормальною масою тіла (MONW)

Зростаючий інтерес до цього стану проявився після того, як з'ясувалося,що для 6-9% людей з ознаками МС характерна нормальна маса тіла [43]. Таким чином, навіть у людей без надлишкової маси тіла (ІМТ <25,0) або при дуже невеликому перевищенні зазначеної межі частота МС досить велика, що вже в чималому ступені виправдовує існування самого поняття MONW [47,49]. Для людей з ознаками MONW характерні збільшення окружності талії, помірне підвищення в крові концентрації прозапальних цитокінів; поєднання метаболічних ознак ожиріння та нормальної маси тіла частіше зустрічається в певних етнічних групах, зокрема у жителів Центральної і Південної Азії. Також є ознаки порушень адипогенезу, збільшення частки жиру в тілі навіть при нормальному ІМТ, і зниження витрати енергії, пов'язаного з фізичною активністю. Це відрізняє групу MONW від групи МНО і змушує замислюватися про наслідки для здоров'я людини всієї обговорюваної проблеми в цілому [43].

Що стосується питання про необхідність впливати на такі стани, як МНО, то він до теперішнього часу вирішується неоднозначно. Хоча як і раніше є чимало прихильників лікування ожиріння незалежно від його «типової приналежності», вже досить давно висловлюється точка зору про те, що подібний підхід до МНО може виявитися неефективним і навіть контрпродуктивним [46,48], оскільки, наприклад, на тлі дієти з обмеженою енергетичною цінністю у жінок з МНО-статусом зазначалося прогресування ІР [46]. Отже, вивчення проблеми клінічної гетерогенності ожиріння вважається за необхідне і вимагає продовження досліджень в цьому напрямку [43].

Синдром ІР розвивається в ситуації, коли в умовах гіперліпідемії, гіперглікемії і активного поглинання ЛПДНЩ клітинам не вистачає екзогенних жирних кислот для утворення ацетил-КоА і синтезу АТФ, що відбувається при реалізації пальмітинового варіанту метаболізму субстратів синтезу АТФ [35].

Ендогенні пептиди, що утворюються при надмірному протеолізі, викликають зміну конформації інтегральних мембранних білків та рецепторні

дисфункції. Але головну роль у зниженні чутливості тканин до інсуліну відіграють пострецепторні дефекти інсулінозалежного транспорту глюкози. ІР і МС тісно пов'язані з первинним клітинним дефектом сигнального шляху інсуліну. Виділяють декілька типів ІР: фізіологічний, метаболічний, ендокринний та неендокринний. Метаболічна ІР характерна для ЦД типу 2 та декомпенсації ЦД типу 1, а також для ожиріння [35].

До цього часу дискутується питання про те, яке значення має ІР – це реакція патологічна чи фізіологічна. Відомо, що фізіологічна ІР характеризується тим, що вона обмежується певними органами і тканинами і не має системного характеру [51,52]. Патологічна ІР відзначається стійкістю, тенденцією до прогресування та сприяє розвитку ЦД-2, МС, атеросклерозу і АГ. Підвищення апетиту та переїдання при ожирінні призводять до перевантаження інсулярного апарату. В огляді С. М. Генеса ще в 1974 році приведені дані про підвищення функції ПЗ у осіб з ожирінням: вміст імунореактивного інсуліну в крові після навантаження глюкозою в осіб з ожирінням був у 2-4 рази більший, ніж в осіб з нормальною масою тіла. Після зменшення маси тіла і об'єму адипоцитів цей показник нормалізувався [53]. Показано, що при ослабленні реакції людей на навантаження глюкозою спостерігається гіпертрофія острівцевої тканини ПЗ. У людини від народження до зрілості об'єм і число адипоцитів збільшується в 4-5 разів. Після зниження маси тіла у людей і тварин з надмірною масою тіла усуваються всі порушення ІР, що заперечує первинну ІР жирової та м'язової тканини. С. М. Генес [53] більш обґрунтованим вважає таке уявлення: первинна гіперфагія супроводжується гіперглікемією, гіперінсулінемією і гіпертрофією β-клітин ПЗ. Остання обумовлює гіперінсулінемію натщесерце і гіперсекрецію інсуліну після навантаження глюкозою. ІР виникає внаслідок гальмування передачі сигналу після зв′язування інсуліну з рецептором, що може розвиватися через підвищення концентрації глюкози в крові, яка знижує чутливість β-клітин до інсуліну. Глюкозотоксичність чітко корелює з ІМТ, ІР [35].

Більшість авторів розглядають МС як сполучення патогенетично взаємопов'язаних факторів, причиною розвитку яких є ІР. Патогенетичну

основу синдрому ІР складають взаємопов'язані порушення обміну ліпідів, вуглеводів, системне запалення, а також оксидативний стрес [54].

Підвищений вміст вільних жирних кислот в плазмі крові натщесерце є раннім маркером ІР. Механізм виникнення ІР обумовлений властивістю вільних жирних кислот блокувати фосфорилювання інсулінових рецепторів. Хронічне підвищення вмісту ВЖК у крові викликає зниження синтезу інсуліну, його секреції та індукує апоптоз бета-клітин ПЗ [35].

Високожирова дієта підвищує синтез ХС, фосфоліпідів і ТГ, що доведено експериментально після навантаження пальмітиновою кислотою. Жирні кислоти гальмують ферменти тканинного дихання, викликають дисфункцію рецепторів PPAR-γ, тобто потенціюють ІР та інші прояви ожиріння і МС [55]. Даний механізм впливу жирних кислот автори визначили поняттям «адипогенотоксикоз» [35].

У патогенезі ожиріння виділяють три основних механізми, а саме: переїдання, недостатню мобілізацію жиру із депо, надмірне утворення жиру із вуглеводів. Отже, моделювання ІР реалізує ці три механізми [35].

Важливим є розкриття механізмів розвитку ІР та її найбільш ранніх проявів. В експерименті ряд авторів моделювали ІР за допомогою дексаметазону (15 мг/кг) протягом 8 тижнів. При цьому розвивалась ІР системного і локального (в гепатоцитах) характеру [56]. Автори роблять висновок про те, що ІР може виникати первинно без попереднього ожиріння або гіперліпідемії. У відповідь на знижену чутливість тканин-мішеней до дії інсуліну розвивається гіперінсулінемія, яка носить компенсаторний характер, так як підтримує нормальний рівень глюкози [35].

Після першого періоду ожиріння (адаптації), настає другий, або патологічне ожиріння. Патологічне ожиріння, пов'язане з ІР, має характерну особливість. Цей жир має вісцеральне (абдомінальне) розташування, тобто відкладається в клітинах печінки, м'язів, серця, судинної стінки та інших органів, концентруючись в ділянці очеревини [57]. Навпаки, в нормі жири депонуються

в адипоцитах, і цей жировий прошарок розташовується підшкірно та набагато рівномірніше розподіляється в організмі. У зв'язку з цим, патологічні жирові відкладення прийнято називати ектопічними [58]. Встановлено, що поява саме ектопічного, але не вісцерального жиру веде до розвитку ІР та метаболічних змін [58]. Результати, отримані на тваринних моделях і з пацієнтами, показують, що ступінь вираженості ІР корелює з накопиченням жирів всередині клітин, а не в міжклітинному просторі [59]. Саме внутрішньоклітинні ліпіди порушують передачу сигналу від рецептора інсуліну і знижують інсулін-залежне захоплення глюкози в клітинах нежирових тканин, викликаючи розвиток ІР і ЦД2. Цей фізіологічний механізм узгоджується з уявленнями про те, що ІР розвивається раніше в печінці і скелетних м'язах, тоді як жирова тканина якийсь час залишається інсулін-чутливою. Швидше за все, ІР виявляється насамперед у печінці, і лише потім розвивається в інших органах, причому з різною часовою затримкою. Тривале ектопічне накопичення жирів у печінці (ожиріння) веде до розвитку НАЖХП [57].

В останні роки в загальних рисах з'ясовано механізм розвитку ІР в печінці. Він пов'язаний з активацією «нових» ізоформ протеїнкінази С (РКС) ліпідними метаболітами, але не іонами Ca2 +, як цього додатково вимагають типові ізоформи РКС. Прямо або опосередковано, «нові» ізоформи РКС порушують сигналізацію від рецептора інсуліну всередину клітини. Ектопічне накопичення ліпідів в гепатоцитах підвищує рівень діацилгліцеридів, які і є активаторами «нових» РКС. Вміст діацилгліцеридів у ліпідних краплях в цитоплазмі гепатоцитів огрядних людей чітко корелює з активністю РКСε і зі ступенем ІР. Слід особливо відзначити, що ліпідний механізм за участю РКС є головним, якщо не єдиним, що забезпечує розвиток ІР в печінці у людей [57].

Роль РКС в розвитку ІР в жировій тканині не продемонстрована. Особливості фізіології цієї тканини дозволяють припускати, що там реалізуються інші механізми. На відміну від міоцитів і гепатоцитів, адипоцити в нормі містять багато тригліцеридів і динамічно змінюють їх рівень і склад. Як наслідок, вони постійно мають високий рівень діацилгліцеридів, який значно

перевищує той, що необхідний для повної активації будь-яких РКС. Тому механізм розвитку ІР в цій тканині поки неясний. Можливо, він задіює запалення, стресові реакції або дисфункцію мітохондрій. Однак слід пам'ятати, що ІР в цій тканині виникає як продовження патологічних змін в печінці і м'язах [57].

Цілком очевидно, що в розвитку ожиріння велику роль відіграє позитивний баланс енергії, що виникає при її недостатній витраті і надмірному споживанні їжі. На епідеміологічному рівні існує сувора кореляція між ожирінням і ЦД. Цей зв'язок призвів до розуміння того, що рівень ІР у індивідуума підвищується паралельно з його жировою масою [36].

Сучасні уявлення про патогенез МС можливо представити з позицій трьох основних теорій – глюкоцентричної, ліпоцентричної, адипокінової, які в різні історичні періоди були основними патогенетично обґрунтованими. Згідно з глюкоцентричною теорією в основі розвитку ЦД 2 типу та МС лежить ІР периферичних тканин та компенсаторна гіперінсулінемія, яка є наслідком ІР. Гіперінсулінемія сприяє проліферації гладком'язових клітин, дисфункції ендотелію, гіперактивації іонообмінного транспорту кальцію та натрію, ожирінню, гіперлептинемії. Ці ефекти є пусковими механізмами формування та прогресування інших компонентів МС [60] .

Згідно з ліпоцентричною теорією, ключову роль у розвитку МС відіграє абдомінально-вісцеральна жирова тканина. Абдомінальне ожиріння (АО) розглядається як головний та обов’язковий компонент МС, тому що саме АО найбільш тісно корелює з іншими компонентами МС.

За науковими даними, у 88% хворих з АО зустрічається ІР, незалежно від ступеня ожиріння, у той час як при гіноїдному типі ІР виявляють у 32% хворих і частіше при ожирінні 2–3 ступеня. Абдомінальний жир володіє значною метаболічною активністю та є головним джерелом ВЖК, секретує велику кількість адипокінів, які безпосередньо надходять у портальну систему та печінку [60].

Жирова тканина є дифузною ендокринною залозою, яка синтезує ряд гормонів і біологічно активних речовин. Нормальні рівні адипокінів мають фундаментальне значення для підвищення активності гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи. Жирова тканина продукує адипоцитокіни, відіграє важливу роль у регуляції обміну речовин, а розвиток адипоцитарної дисфункції є одним із механізмів прогресування ІР [35] .

Ліпоцентрична теорія пов'язана з тим, що з ліпоцитів під впливом на них ліпопротеїнової ліпази вивільняється надмірна кількість ВЖК. Ефективно інгібувати ліполіз інсуліну не дозволяє ІР. Надлишок ВЖК знижує чутливість печінки та інших тканин до інсуліну вторинно, насамперед внаслідок порушень у пострецепторній передачі інсулінового сигналу, що обумовлює «хибне коло» в патогенезі МС. Як результат, ВЖК у печінці підвищують продукцію холестерину [60].

При ожирінні ліпоцити накопичують жир та гіпертрофуються, а щільність інсулінових рецепторів на поверхні ліпоцита знижується. За принципом зворотнього зв'язку це є сигналом до збільшення продукції інсуліну β-клітинами ПЗ. Ці механізми пояснюють закономірність – чим більше гіпертрофічне ожиріння, тим вище гіперінсулінемія. Після встановлення ендокринологічної активності жирової тканини, основних позицій гіпоталамо-гіпофізарної теорії й ролі лептину ліпоцентрична теорія трансформувалась в адипокінову, [61,62] згідно з якою не зміни енергетичного субстрату перебудови адипоцитів, а вплив на організм сигнальних молекул, що виробляються ліпоцитами, є основою формування дисметаболічних порушень, компонентів МС, які є взаємообтяженими "хибними" ланками патологічного процесу [60].

Таким чином, наявність системи ФМК пояснює динамічне адекватне забезпечення функції клітин, органів і систем шляхом метаболічної регуляції внутрішнього середовища. Отже, з’ясування ролі та механізмів ФМК можливо допоможе в майбутньому зрозуміти як функціональна адаптація до надлишку

енергетичних субстратів, що викликає регуляторні перебудови стає стійкою та патологічною.

ГЛАВА2. ФМК ТА БІЛКОВИЙ ОБМІН

Одним з функціональних блоків гомеостазу є функціонально-метаболічний континуум, який полягає в забезпеченні функцій організму (клітин) адекватною кількістю енергопластичних субстратів [1,2]. Основний зв'язок спостерігається між енергетичним обміном і функцією організму. Хоча в довготривалій адаптації зростає значимість білкового обміну в зв'язку з забезпеченням синтезу білка для процесів гіпертрофії і гіперплазії. У реакціях короткочасної адаптації білковий обмін виступає додатковим джерелом глюкози для енергозабезпечення швидко зростаючої функції [24,17, 21, 63,22,23,64] .

Так, наприклад, адаптивний ефект стрес-реакції полягає у мобілізації енергетичних і структурних ресурсів організму, що виражається у збільшенні в крові концентрації глюкози, жирних кислот, амінокислот, а також у мобілізації функції кровообігу й дихання. Цей ефект призводить до збільшення доступності субстратів окиснення, вихідних продуктів біосинтезу й кисню для органів, інтенсивність роботи яких підвищена. Оцінюючи цей адаптивний ефект стрес-реакції, слід мати на увазі, що головну роль у мобілізації резерву вуглеводів і збільшенні надходження в кров глюкози відіграють катехоламіни й глюкагон завдяки прямій активації глікогенолізу й гліколізу через аденілатциклазну систему в печінці, скелетних м'язах і серці. При цьому глюкагон виділяється при стресі трохи пізніше катехоламінів і мовби «дублює» і підкріплює ефект катехоламінів. Особливу значимість це набуває в умовах, коли дія катехоламінів реалізується не повністю через десенситизацію β-адренорецепторів, викликану надлишком катехоламінів. У цьому випадку активація аденілатциклази здійснюється через глюкагонові рецептори [65].

Іншим джерелом глюкози є активація гідролізу білків і збільшення фонду вільних амінокислот, які виникають під впливом глюкокортикоїдів і певною мірою паратгормону, а також активація глюконеогенезу в печінці й скелетних м'язах. При цьому глюкокортикоїди, діючи на свої рецептори на рівні клітинного ядра, стимулюють синтез ключових ферментів глюконеогенезу:глюкозо-6-фосфатази, фосфоетанолпіруваткарбоксикінази й ін. Підсумком активації глюконеогенезу є трансамінування амінокислот і

утворення з них глюкози. Важливо, що обидва гормональних механізми мобілізації глюкози при стрес-реакції забезпечують своєчасне надходження глюкози до таких життєво важливих органів як мозок і серце. При стрес-реакції, пов'язаній з гострим фізичним навантаженням, особливого значення набуває активація глюкозо-аденінового циклу, яка виникає під впливом глюкокортикоїдів у скелетних м'язах. Цей цикл забезпечує утворення глюкози з амінокислот безпосередньо в м'язовій тканині [65,66].

У мобілізації жирових депо при стресі головну роль відіграють катехоламіни й глюкагон, які опосередковано через аденілатциклазну систему активують ліпази й ліпопротеїнліпази в жировій тканині, скелетних м'язах, серці. У гідролізі тригліцеридів крові, очевидно, відіграють роль паратгормон і вазопресин, секреція яких при стресі, як вказувалося вище, зростає. Фонд жирних кислот, що з'явився в такий спосіб, використовується в серці й скелетних м'язах [65].

У цілому мобілізація енергетичних і структурних ресурсів виражена при стрес-реакції досить сильно й забезпечує «термінову» адаптацію організму до стресорної ситуації, тобто є адаптивним чинником. Однак в умовах тривалої й / або інтенсивної стрес- реакції, коли не відбувається формування «структурних слідів адаптації», іншими словами, не відбувається збільшення потужності системи енергозабезпечення, інтенсивна мобілізація ресурсів перестає бути адаптивним фактором і призводить до прогресуючого виснаження організму [65].

Згідно філогенетичної теорії загальної патології становлення однієї з семи біологічних функцій (функція трофології, гомеостазу, ендоекології, адаптації, продовження виду, локомоції і когнітивної функції інтелекту) - функції трофології - відбулося на ранніх етапах. Всі клітини тварин екзотрофи; їм необхідно споживати їжу як джерело пластичного матеріалу для побудови структур клітин і субстратів для напрацювання енергії. Біологічну функцію трофології реалізують три біологічні реакції: екзотрофії, депонування і ендотрофії [67]. У біологічній реакції екзотрофії in vivo засвоєння клітинами

гідрофобних жирних кислот (ЖК), амінокислот і гідрофільних моносахарів відбувається роздільно.

Ми розглянемо засвоєння ЖК і ліпідів; ними є ЖК і всі сполуки до складу яких вони входять і роль білкового обміну у підтримці цих процесів.

У біологічній реакції зовнішнього живлення відбувається наступне.

1. Гідроліз субстратів (ліпіди, білки, полісахариди) в шлунку і тонкому кишечнику.

2. Всмоктування ЖК у формі неетерифікованих жирних кислот (НЕЖК), глюкози, амінокислот, моносахарів у паракринні спільноти (ПС) ентероцитів.

3. Етерифікація в ентероцитах ненасичених ЖК з двома - трьома подвійними зв'язками (ННЖК) і поліенових ЖК з чотирма - шістьма подвійними зв'язками в ланцюги (ПНЖК) з гліцерином у полярні фосфоліпіди; всі їх апоА-і структурує в ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ). Далі йдуть секреція ЛПВЩ в кровотік і пасивне поглинання клітинами насичених жирних кислот (НЖК), мононенасичених жирних кислот (МЖК), ННЖК і ПНЖК при переетерифікації між ЛПВЩ і фосфоліпідами плазматичної мембрани клітин.

Етерифікація НЖК + МЖК в неполярні тригліцериди (ТГ), перенесення їх в ПС ентероцитів від клітин епітелію до жирових клітин РСТ і депонування в ТГ. Далі слідує секреція їх в лімфо- і кровообіг у формі філогенетично ранніх, первинних хіломікронів.

4. В лімфо- і кровотоці формуються вторинні хіломікрони; відбувається це при дії апоВ-48 і апоЕ. Всі хіломікрони шляхом апоЕ / В-48-ендоцитозу поглинають тільки гепатоцити.

5. Гепатоцити гідролізують ТГ, оптимізують ЖК (утилізують афізіологічні екзогенні ЖК), реетерифікують ЖК в пальмітинові, олеїнові, лінолеві і ліноленові ТГ; з них апоВ-100 формує 4 однойменних субкласи ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), які секретують у кровотік.

6. Поглинання жировими клітинами пальмітинових і олеїнових ЛПДНЩ (НЖК + МЖК) шляхом апоЕ / В-100 ендоцитозу. Цим біологічна реакція екзотрофії закінчується і починається реакція депонування [67].

У біологічній реакції депонування ЖК в ході фізико-хімічних і

біохімічних перетворень відбувається наступне.

1. Гуморальні медіатори біологічної реакції депонування на аутокринному і паракринному рівні, використовуючи механізми зворотного зв'язку, фізіологічно обмежують накопичення ТГ в соматичних клітинах, депонуючи ТГ тільки в жирових клітинах. Гуморальні медіатори зворотнього зв'язку на аутокринному, паракринному рівні не допускають накопичення ТГ в клітинах, які для цього не призначені. Гуморальні медіатори обмежують розміри «ліпідних крапель»; якщо ж вони перевищують оптимальні параметри, виникає небезпека формування «ендоплазматичного стресу». Гуморальні медіатори регулюють аутокринно і в ПС клітин біологічну реакцію депонування при реалізації реакцій гіпертрофії і гіперплазії.

3. Якщо все-таки жирові клітини перевантажені ТГ і розвинувся «ендоплазматичний стрес», гуморальні медіатори в ПС жирових клітин активують видалення з цитозолю надлишку ТГ.

4. Гуморальні медіатори зворотного зв'язку регулюють і кількість клітин, які депонують НЖК + МЖК шляхом регуляції біологічної реакції гіперплазії.

5. Гуморальні медіатори активують гідроліз раніше депонованих ТГ.

6. На ранніх етапах філогенезу в ВЖК депонування ЖК в ТГ реалізують багато гуморальних медіаторів; іменують їх адипокіни.

У біологічній реакції депонування ЖК у ВЖК бере участь більше 200 функціонально різних протеїнів.

Реалізуючи біологічну реакцію ендотрофії, клітини здійснюють:

- гідроліз депонованих у «ліпідних краплях» ТГ при дії гормонозалежної ліпази жирових клітин зі звільненням трьох НЕЖК і спирту гліцерину. Жирові клітини звільняють у міжклітинне середовище НЖК + МЖК у формі полярних НЕЖК;

- перетворення великих «крапель» ліпідів у цитоплазмі в дрібні, збільшення площі моношарової мембрани на поверхні, в якій на кордоні фаз (гідрофільна цитоплазма: гідрофобні ТГ) і відбуваються реакції ліполізу;

- білки, що переносять ліпіди цитозоля доставляють звільнені НЕЖК на плазматичну мембрану;

- в міжклітинному середовищі С16 і С18 НЖК + МЖК у формі полярних НЕЖК зв'язує білок альбумін, що переносить ліпіди; специфічно він зв'язує дві НЕЖК. Вміст альбуміну в плазмі крові становить 0,5-1,5 ммоль / л і збільшено бути не може ;

- по градієнту гідрофобності НЕЖК з комплексів з альбуміном дістає більш гідрофобні білки, що зв’язують ліпіди в клатинових ямках на плазматичній мембрані клітин. Далі клітини пасивно і активно поглинають НЕЖК шляхом рідинного ендоцитозу.

Ці реакції сформувалися на ранніх етапах філогенезу; поглинання клітинами ЖК відбувається пасивно або активно. Біологічна реакція ендотрофії призначена для забезпечення субстратами напрацювання енергії соматичних клітин у стані відносного спокою, коли протягом мільйонів років біологічної функції локомоції не було. Становлення функції локомоції на пізніх ступенях філогенезу «зажадало» більш ефективного перенесення НЖК + МЖК як субстрату для напрацювання енергії скелетними міоцитами і активного, рецепторного поглинання їх клітинами.

Серед всіх біологічних функцій in vivo функція харчування (трофології) є єдиною функцією, реалізація якої повністю визначена впливом зовнішнього середовища - кількістю і якістю їжі. Індукція кількістю і якістю субстрату визначає всі параметри сполучених біологічних реакцій трофології, депонування субстратів і ендотрофії. Кількісно індукція субстратом змінюється в широких межах: відсутність їжі (субстрату біохімічних реакцій) є причиною афізіологічно низького вмісту аналітів у міжклітинному середовищі і плазмі крові, порушення біологічної функції гомеостазу [67]; підтримання фізіологічних взаємин із зовнішнім середовищем - стану фізіологічної (оптимальної) індукції субстратом; надмірне споживання їжі з відчуттям явного задоволення або почуття переїдання [68]. Нерідко фізіологічне споживання їжі поєднується з афізіологічно низьким рівнем фізичної активності, реалізацією функції локомоції; це також може призводити до накопичення in vivo великої, часом, афізіологічної кількості субстратів, частіше ТГ, в жирових клітинах РСТ.

Автори вважають, що на етапах філогенезу протягом мільйонів років in vivo на рівні клітин (аутокринно), в ПС клітин і на рівні організму сформувалися механізми адаптації до надлишкової індукції субстратом [69]. При цьому адаптивні, компенсаторні реакції, сформовані на етапах філогенезу, є різними; вони відповідають частоті та вираженості в філогенезі порушень індукції субстратом [67,69].

У деяких роботах розглядають фізіологічне і патофізіологічне значення змін метаболізму у людини, в зв'язку з процесами адаптації та дезадаптації організму до екстремальних клімато-географічних факторів [70]. Наприклад, на стадії термінової адаптації до стресорного впливу Півночі відбуваються два протилежні процеси. З одного боку, в результаті активації симпатичного відділу нервової системи відбуваються катаболічні зрушення, що забезпечують організм необхідною енергією напередодні енергетичних витрат на адаптивні перебудови. З іншого боку, широкий спектр нейрогуморальних факторів безпосередньо впливає на метаболізм і активацію синтезу білка в різних органах і тканинах організму. Вважають, що сформований в результаті цього високий рівень білкового синтезу займає ключове положення щодо переходу термінових адаптаційних реакцій організму в повноцінний розвиток довготривалої адаптації [70].

Досягнення довготривалої адаптації в умовах північного стресу здійснюється перш за все перебудовою в організмі енергетичних обмінних процесів, що опосередковано численними ферментними системами. У цю фазу енергетичний обмін перемикається з вуглеводного на ліпідний. Є дані про те, що при розвитку довготривалої адаптації у жителів Півночі відбувається зниження секреції інсуліну і підвищення продукції глюкагону. Незважаючи на збережене при цьому підвищення рівня глюкокортикоїдів, катаболічні процеси в цій ситуації не превалюють над анаболічними. Організм переходить на більш економний і доцільний рівень регуляції. Енергетичне забезпечення адаптаційних реакцій в цей період починає відбуватися переважно за рахунок ліпідів. При зниженні концентрації інсуліну в крові окислення вуглеводів у

периферичних тканинах різко зменшується, і вони починають переважно використовувати жирні кислоти, які транспортуються в тканини у вигляді вільних жирних кислот, тригліцеридів і ліпопротеїнів [71]. В результаті посилення гліконеогенеза змінюється і обмін білків. Знижується потреба в ряді водорозчинних вітамінів і значно зростає потреба в жиророзчинних вітамінах [70].

Обгрунтовано говорити, що найбільш частим порушенням біологічної реакції харчування, біологічної реакції екзотрофії були періоди недоїдання і голоду, неможливість індукції субстратом через відсутність їжі [67].

Оптимальна загальна кількість білка, яке має надійти в організм, коливається в діапазоні 1,5-2,5 г на кг маси тіла на добу. Ця кількість повинна поповнювати як загальні витрати білка, так і потреби в незамінних амінокислотах, які не синтезуються в організмі і доставляються тільки з їжею.

Менше в порівнянні з необхідним надходження білка в організм людини, особливо раннього віку, призводить до синдрому недостатнього харчування. Основу цього синдрому становить білково-енергетична недостатність (БЕН). БЕН характеризується системним порушенням гомеостазу (зміною основних метаболічних процесів), водно-електролітного дисбалансу, порушенням нервової регуляції, ендокринопатією, імунопатологічними станами, дисфункцією системи травлення, інших органів і систем. Виявляється БЕН затримкою фізичного і нервово-психічного розвитку дитини, що поєднується зі зниженням ефективності механізмів системи імунобіологічного нагляду організму і толерантності до їжі. До найбільш клінічно значущих форм БЕН відносять квашиоркор і аліментарний маразм [72].

Ключовою ланкою патогенезу БЕН, крім аліментарної недостатності білка, є хронічний стрес. При БЕН зростає інтенсивність основного обміну, потреба в субстратах метаболізму і енергії. Змінюються механізми ендокринної регуляції, що зумовлює переважання процесів катаболізму над синтетичними. Це обумовлено, головним чином, підвищенням ефектів катехоламінів, глюкагону і кортизолу, що і призводить до посилення ліполізу, деструкції білка з мобілізацією амінокислот (в першу чергу, зі скелетної мускулатури), а також до активації глюконеогенезу в печінці. Наростають ефекти антидиуретичного і тиреоїдних гормонів, розвивається

гіперальдостеронізм, що порушує електролітний баланс в організмі. Одночасно наростає продукція і анаболічних гормонів, перш за все соматотропного (СТГ). Однак його рівень підвищується на тлі низького вмісту соматомединів і інсуліноподібного фактору росту, що нівелює ефекти СТГ. Вміст іншого анаболічного гормону - інсуліну - при БЕН зазвичай знижено. Крім того, розбудовуються його ефекти на рецепторному і пострецепторному рівнях. Причиною наростання інсулінорезистентності при БЕН є також надмірне підвищення ефектів контрінсулярних гормонів, високий рівень у сироватці крові неетерифікованних жирних кислот (в зв'язку з активацією ліполізу), електролітний дисбаланс (зниження в біологічних рідинах і тканинах вмісту хрому, калію і цинку). До найбільших змін при БЕН схильний білковий обмін. Загальний вміст білка в організмі дитини з БЕН знижується на 20-30% в порівнянні з нормою, в основному за рахунок його м'язового (до 50% більше) і вісцерального пулу. Рівень альбуміну в організмі може падати більш ніж на 50%, проте позасудинний альбумін мобілізується і надходить в циркуляцію. У плазмі крові зменшується концентрація більшості транспортних білків: трансферину, церулоплазміну, ретинолзв’язуючого білка. Знижується рівень фібриногену і більшості факторів згортання крові (II, VII, X, V). Змінюється амінокислотний склад білка: питома вага есенціальних амінокислот знижується на 50%, зменшується частка амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом, значно знижується вміст валіну. Внаслідок придушення катаболізму лізину і гістидину їх рівень залишається практично незмінним, а рівні аланіну та інших глюкогенних амінокислот значно збільшуються за рахунок розпаду м'язових білків і підвищення активності трансаміназ м'язів. Важливо, що зміни білкового обміну при БЕН розвиваються відносно повільно. Організм адаптується до зниженого надходження білка з їжею: у дитини з БЕН гальмується інтенсивність обміну білка. Поряд з пригніченням синтезу відзначається уповільнення розпаду альбуміну (в середньому на 50%). Період напіврозпаду альбуміну збільшується. При БЕН зростає ефективність реутилізації амінокислот в тканинах - нерідко до 90-95% (в нормі цей показник становить не більше 70-75%). Підвищується ферментативна активність печінки при одночасному пригніченні синтезу та екскреції сечовини (до 35-65% від нормального рівня). Активується протеоліз у м'язах, що дозволяє підтримувати рівні

сироваткового і печінкового пулу білка. При цьому в м'язовій тканині пригнічується синтетична активність. Закономірним для БЕН є порушення функцій органів травлення, серцево-судинної та імунної систем організму [72].

Найбільш часта причина недостатнього надходження білка в організм з розвитком БЕН - голодування. Патологія кінцевих стадій катаболізму білка характеризується порушенням утворення і подальших змін, включаючи виведення з організму, небілкового (син .: залишкового) азоту. Залишковий азот включає в себе сечовину, аміак, креатинін, індикан. Концентрація креатину і креатиніну в крові і сечі, як правило, істотно змінюється при нирковій недостатності, гіпотрофії м'язів, міозитах і міастенії, тривалому голодуванні, цукровому діабеті [72].

Кетонові тіла (КТ) - специфічний, що не депонується в цитоплазмі жирових клітин, а циркулює в кровотоці, компенсаторний пул С4 (4 атома вуглецю) жирних кислот (ЖК); в їх склад входять: ацетоацетат (діацетат), β-гідроксибутират (окислений метаболіт С4 олійною ЖК) і ацетон. Метаболізують кетонові тіла всі організми: еукаріоти і прокаріоти, археї - анаеробні екзотрофи, фотосинтезуючі аероби автотрофи, всі багатоклітинні і ссавці з найбільш ранніх ступенів філогенезу. Синтезують КТ тільки гепатоцити з ацетил-КоА (з активованої оцтової кислоти) - кінцевого продукту β-окислення ЖК в мітохондріях. Кровотік переносить КТ до клітин всіх тканин; останні: а) окислюють КТ в матриксі мітохондрій з утворенням АТФ, води і CO_2; б) КТ служать субстратом в синтезі довголанцюжкових С16-С18 ЖК; а можливо, і компенсаторному синтезі глюкози як один із варіантів глюконеогенезу [73].

У фізіологічних умовах вміст КТ в плазмі крові пацієнтів незначний, менше 0,5 ммоль / л. При патофізіологічних станах (тривале голодування, інтенсивне фізичне навантаження, цукровий діабет 1-го типу (ЦД1)) вміст КТ підвищується більш значно, до 3-20 ммоль / л. Кетонемія, ацетонемія формуються в ситуаціях, коли мітохондрії гепатоцитів синтезують КТ більше, ніж клітини in vivo їх поглинають і метаболізують.

Клітини використовують КТ як субстрат для окислення в

мітохондріях, для синтезу АТФ і як ранній на ступенях філогенезу гуморальний медіатор у підтримці балансу субстратів для напрацювання енергії. КТ - субстрат для напрацювання енергії (синтезу АТФ) в скелетних міоцитах, епітелії нирок та ендокринних залозах. Одночасно КТ виконують і функцію гуморального медіатора в реакції зворотного зв'язку в фізіологічних біологічних реакціях голодування і переїдання при реалізації когнітивної біологічної функції.

КТ як гуморальний медіатор механізму зворотного зв'язку можуть запобігати мобілізації зайвої кількості ЖК з жирових клітин. При голодуванні КТ служать компенсаторним джерелом енергії для всіх клітин центральної нервової системи (ЦНС) [73].

Гепатоцити, синтезуючи КТ, самі як субстрат окислення в мітохондріях їх не використовують; клітини печінки не мають необхідних ферментів. У клітинах тканин β-оксимасляна кислота окислюється до ацетооцтової кислоти, яка активована в реакції з тіоефір коензимом-А; в кінцевому підсумку утворюється активна форма ацетату - ацетил-КоА. При декарбоксилюванні ацетоацетата і β-гидроксибутирата утворюється ацетон, який не використовується жодною тканиною організму [73,74] .

Природно, що організм не буде залишати в крові непотрібні йому речовини, або такі, що знаходяться у кількості, яка перевищує фізіологічні потреби. Не піддаючись метаболізму, ацетон виводиться разом з сечею (кетонурія) і з видихаємими парами повітря.

КТ володіють великим енергетичним потенціалом. При їх окисленні утворюється 26 молекул АТФ. Це менше, ніж при розщепленні жирів, але більше ніж глюкози. [75]

У нормі процеси синтезу і використання КТ врівноважені. Регуляцію їх співвідношення здійснює ГМГ-КоАсинтаза. Цей фермент синтезується при підвищенні концентрації глюкагону і адреналіну в крові.

Так як цей фермент активується при низьких значеннях ацетил-КоА, то при великих витратах коферменту в синтезі КТ, його концентрація збільшується і

відбувається активація ферменту. Цей фермент так регулює швидкість синтезу КТ, що при його накопиченні вона зменшується.

КТ, що утворилися, окислюються в мітохондріях по реакції:

Ацетоацетат + сукциніл-КоА → ацетоацетил-КоА- КоА + Сукцинат.

Цю реакцію ферментує сукцинил-КоА-ацето-ацетат-КоА-трансфераза. Як вже говорилося, при цьому утворюється 26 молекул АТФ. [76]

Можна сказати, що роль КТ в регуляції метаболізму дуже висока. В умовах стресу або короткочасного голодування вони служать запасними джерелами енергії для всього організму. Однак тривале голодування може вивести цю систему з рівноваги і будуть розвиватися небезпечні наслідки.

Кетоацидоз - це значне накопичення КТ в крові, більш 3мг / дл або більше 0,2 ммоль / л. При такому стані відбувається зменшення лужного резерву (компенсований ацидоз) або зрушення pH в кислу сторону (некомпенсований кетоацидоз). Це пояснюється тим, що кетонові кислоти розчинні у воді і дисоціюють з утворенням протонів водню, які і викликають зміну pH. Накопичення протонів у крові порушує зв'язування кисню гемоглобіном, впливає на іонізацію функціональних груп білків, порушуючи їх конформацію і функцію. Дуже важкі форми ацидозу є причиною смерті при ЦД. [77]

Звичайно, кетоацидоз виявляється не тільки при ЦД і тривалому голодуванні.

Розрізняють також первинний (успадкований) кетоацидоз і ацетонемічний (вторинний). При цьому схильність до ацетонемії можна розглядати як ензимопатії при недостатності деяких ферментів:

• глюкозо-6-фосфатази;

• зниження етерифікації НЕЖК в цитоплазмі клітин в реакції з КоА-SH;

• порушення освіти ацил-КоА і далі ацетил-КоА;

• порушення в мітохондріях синтезу оксалацетату (щавелевої кислоти), яка необхідна в циклі Кребса;

Такий кетоацидоз можуть спровокувати гострі захворювання, розвиток цукрового діабету, порушення харчування і функції ендокринних залоз, наприклад, гіпертиреоз. Будь-яка з цих причин супроводжується порушенням поглинання мітохондріями субстратів на рівні внутрішньої мембрани [78,79].

Останнім часом вважають, що КТ одночасно зі специфічним субстратом для мітохондрій нервових клітин для напрацювання енергії, синтезу АТФ [73] є і гуморальними медіаторами когнітивної біологічної функції. КТ разом з лептином (гуморальний медіатор інсулінонезалежних вісцеральних жирових клітин сальника) і адипонектином (медіатор інсулінозалежних підшкірних адипоцитів) реалізують механізми зворотного зв'язку, спрямовані на обмеження поїдання їжі. Вважають, що в цих процесах задіяний і універсальний модулятор афізіологічних процесів мелатонін, нейросекрет пінеальної (шишкоподібної) залози гіпоталамуса мозку. Одночасно активовані дослідження, які виявляють регуляцію метаболізму депонованих в жирових депо ТГ механізмами зворотнього зв'язку в рамках когнітивної біологічної функції. Вони хоча і малоефективно, але все-таки регулюють механізми обмеження поїдання надмірної кількості їжі [80]. Однак вирішити цю біологічну проблему, ми вважаємо, можна тільки шляхом залучення до реалізації когнітивної біологічної функції - соціально значущої функції інтелекту [73] .

Люди часто думають, що вони розумніші за природу. Використовуючи радикальні методи схуднення, вони позбавляються від зайвої ваги, але отримують проблеми зі здоров'ям. В організмі людини закладено, що на будь-яке втручання він відповідає протидією. Так, для відновлення енергії не отриманої з їжею, організм синтезує власні енергетичні субстрати. В результаті, відбувається і зміна pH, яка негативно впливає на організм. За допомогою цього механізму природа намагається зберегти сталість гомеостазу, але не завжди справляється. Для того, щоб не випробовувати свій організм, кожна людина повинна стежити за своїм харчуванням і способом життя.

Мухамеджанов Е. К. і співавтори акцентують увагу на тому, що утворена при катаболізмі глюкози енергія АТФ витрачається на процес синтезу білка. Дане положення цікаве тим, що на рівні утворення і утилізації АТФ проявляється залежність між обміном глюкози і амінокислот. Дана залежність проявляється в тому, що при зниженні вмісту в раціоні вуглеводів відбувається зниження швидкості синтезу білка через недостатнє забезпечення анаболічного

процесу енергією [81]. У цьому випадку зменшується величина включення амінокислот у білки і відбувається їх накопичення в крові - розвивається гіпераміноацидемія.

Навпаки, при малобілковому харчуванні або при його якісній невідповідності відзначається зниження швидкості синтезу білка внаслідок недостатнього субстратного забезпечення. У цих випадках зменшується споживання АТФ на синтез білка, внаслідок чого знижується швидкість утворення АТФ в системі гліколізу. Гальмування засвоєння глюкози веде до накопичення її в крові (гіперглікемія) і збільшення секреції інсуліну (гіперінсулінемія), а значить, до прискорення «скидання» вуглецевого скелета глюкози в жири - розвивається гіперліпідемія. Таким чином, невідповідність в раціоні харчування співвідношення між макронутрієнтами призводить до розвитку метаболічних порушень, які можуть бути скориговані за допомогою зміни в раціоні кількості білків, жирів і вуглеводів. При захворюваннях, пов'язаних з порушенням енергетичного гомеостазу, зокрема, при ожирінні і діабеті, відзначається дисбаланс у використанні екзогенних харчових потоків (ЕКХП) і ендогенних харчових потоків (ЕНХП). Наприклад, при ожирінні відзначається активація метаболічних конвеєрів, що беруть участь в утилізації ЕКХП, про що свідчить підвищення в крові концентрації інсуліну і зниження глюкагону, тоді як при діабеті, навпаки, переважає активність ферментів, які беруть участь в утилізації ЕНХП, тобто спостерігається зниження інсуліну і підвищення глюкагону [81].

Білковий обмін є регулятором утилізації енергії глюкози на анаболічний процес в абсорбтивному періоді. Тому зниження синтезу білка є важливою причиною розвитку гіперглікемії. Навпаки, прискорення синтезу білка шляхом збільшення білка в дієті або введенні в раціон лейцину, тобто амінокислоти анаболічної дії, призводить до підвищення толерантності до глюкози і зниження рівня глікемії. На високобілковій дієті відзначається також посилення секреції інсуліну і підвищення термогенезу [81].

Показано, що розгалужені амінокислоти (РАК), особливо лейцин, активують mTOR і збільшують фосфорилювання субстрату інсулінового

рецептора-1 (IRS-1) [81]. З іншого боку, лейцин призводить до відновлення інсулінового сигналу в жировій тканині у db / db - мишей. Збільшення в дієті дози лейцину сприяло підвищенню толерантності до глюкози, запобігання стеатозу печінки і зниження запалення в жировій тканині у мишей на високожировій дієті [82]. У зв'язку з цим лейцин повинен бути охарактеризований як значимий фактор навколишнього середовища (він міститься у всіх продуктах харчування), який відіграє важливу фізіологічну роль в регуляції mTOR кінази.

Однак надмірна кількість РАК, стимулюючи анаболічний процес, призводить до посилення включення амінокислот у білки і тим самим до розвитку дефіциту амінокислот і, як наслідок, до зниження величини синтезу білка в окремих органах і швидкості утилізації глюкози, тобто до розвитку ІР [81].

Запропонована модель пояснює причини розвитку ІР як в разі зниження синтезу білка при дефіциті його субстрату або зниженні анаболічного стимулу (наприклад, при зниженні з віком рівня статевих гормонів), так і в разі активації синтезу білка різними агентами (анаболіки, гормон росту, РАК) на тлі нестачі субстрату.

Таким чином, процеси постачання і витрачання енергії в клітині перебувають під контролем кінази mTOR, яка активується адипонектином і IGF-1 та інгібуєтьс я TNF-α, IL-1, IL-6. При цьому або поліпшується засвоєння глюкози, або, навпаки, гальмується її окислення і розвивається ІР. Отже, в патогенезі розвитку ІР або ЦД2 велика роль належить порушенню взаємозв'язку між процесами постачання та утилізації енергії глюкози, які знаходяться під прямим контролем mTOR. Тому фактори, що мають активуючий вплив на цю кіназу, сприятимуть поліпшенню утилізації глюкози і, відповідно, профілактиці та лікуванню ЦД2[81].

Згідно філогенетичної теорії загальної патології, всі паракринно регульовані спільноти, в тому числі ВЖК і адипоцитів, складаються з трьох пулів клітин: а) клітини, які визначають специфічну функцію ПС; б) локальний перистальтичний насос - артеріола м'язового типу і в) пул РСТ, який реалізує

всі функції життєзабезпечення ПС, в тому числі і регуляторні. Найбільш важливою філогенетично ранньою біологічною реакцією адаптації до порушень біологічної функції трофології, до відсутності їжі, до голоду стало формування в пулі РСТ всіх ПС жирових клітин; покликані вони депонувати субстрати - ЖК в неполярних ТГ. Для цього сформувалася біологічна реакція депонування з експресією синтезу всіх протеїнів, які реалізують біологічні реакції екзотрофії і реакцію депонування ЖК. Відповідно до теорії «економних генів», на рівні ПС і організму експресія генів у біологічній реакції екзотрофії забезпечує поглинання і депонування клітинами максимальної кількості субстратів після кожного прийому їжі [67,83]. In vivo немає фізіологічних інгібіторів, які б обмежували біологічну реакцію екзотрофії і депонування субстратів; цю функцію (без достатніх підстав) приписують апоС-iii [84].

У постпрандіальній гіперглікемії і гіперліпідемії експресія генів in vivo активована максимально; організм не знає, чи буде взагалі наступний прийом їжі; до кожного прийому їжі ставлення, як до останнього. І це можна зрозуміти; голод, порушення біологічної реакції екзотрофії - одна з основних причин загибелі в філогенезі популяцій видів тварин особливо за часів природних катастроф [85]. Прагненню організму накопичити, депонувати якомога більшу кількість ЖК сприяє і бажання особин виду homo sapiens добре і смачно поїсти, аж до хронічного переїдання. В даний час це є основною проблемою порушення біологічної функції трофології, основою патогенезу метаболічного синдрому [24,67].

Таким чином, в реалізації ФМК і його найголовнішої складової - енергетичної, яка не тільки є пріоритетною, але і найбільш швидкою, особливо при короткочасній адаптації беруть участь усі види обміну - вуглеводного, ліпідного та білкового. Для цього в організмі людини сформовані регуляторні механізми, в першу чергу за рахунок ендокринної системи. При цьому, хоча основні джерела забезпечення клітин енергією представлені вуглеводами та ліпідами, білковий обмін є важливим додатковим джерелом, який підтримує рівень глікемії, особливо у разі зменшення депо вуглеводів, у великих проміжках часу після прийому їжі, та при голодуванні. Треба

зазначити, що ці реакції давно сформувалися в еволюції, коли доля вуглеводів у раціоні харчування людини була значно меншою. В організмі сучасної людини, особливо у цивілізованих країнах, не дивлячись на наявність великих ліпідних депо, все ж, особливо при стресі, відмічається значна роль білкового обміну у підтримці необхідної глікемії, яка стає ще більш важливою при недостатності ліпідних депо [17,27]. Така участь білкового обміну у забезпеченні енергетичного ФМК у подальшому впливає на стан пластичного забезпечення організму, що необхідно враховувати, особливо при формуванні довготривалих реакцій адаптації, тим більше у поєданні з явищами хронічного стресу.

ГЛАВА3. ФМК ТА БІОРИТМИ

Найважливішими проблемами сучасної медицини продовжують залишатися профілактика і лікування захворювань людини. Безсумнівно, що перспективи прогресу в медичних технологіях залежать не тільки від досягнень фундаментальних наук, а й особливо від розуміння сутності життя людини в його двох основних станах - здоров'я і хвороби. У зв'язку з цим останнім часом магістральним напрямком медицини стає здоров'я, його підтримка, особливо шляхом його управління [1].

Проблеми фізіології і патофізіології циркадних ритмів, аналізу їх ролі в патогенезі різних захворювань, як і питання хронобіології і хрономедицини в цілому, є сьогодні одними з найбільш актуальних з точки зору клінічної практики. Інтенсивне вивчення механізмів циклічності процесів життєдіяльності організму на молекулярному, клітинному і системному рівнях дозволило наблизитися до розуміння можливостей їх спрямованої регуляції при самих різних формах патології та, перш за все, захворюваннях ЦНС.

Порушення циклу сон-неспання, пов'язані з цим зрушення в секреції гормонів і нейромедіаторів сьогодні розглядають як важливий фактор старіння мозку, розвитку стресіндукованих реакцій і, нарешті, як суттєвий компонент патогенезу різних неврологічних і психічних захворювань і, зокрема, неврозів, цереброваскулярної патології, депресивних розладів та ін. [86].

Уявлення про ритмічність у живій природі є ключовим. Ритми присутні в організмі з моменту його зародження до смерті, набуваючи при цьому особливих рис. Під біологічними ритмами розуміють фізіологічні процеси, що повторюються через рівні проміжки часу, що відрізняються інтенсивністю і складністю задіяних структур (періодично повторювані зміни характеру і інтенсивності біологічних процесів та явищ, властиві живій матерії на всіх рівнях її організації - від молекулярних і субклітинних). Залежно від походження індукуючого агента біологічні ритми поділяються на екзогенні,

викликані періодичним впливом ззовні, і ендогенні, автономні, обумовлені активними процесами в самому організмі [87].

Встановлено, що добові зміни запрограмовані генетично і забезпечують особливості протікання всіх біохімічних, молекулярних і фізіологічних процесів в організмі гомойотермних тварин, до числа яких належить і людина. До теперішнього часу виявлено понад 300 функцій, які мають добову синхронність. Серед величезного числа показників, які схильні до циклічності протягом 24 год, можна виділити наступні: масу тіла, кількість еритроцитів і лейкоцитів у крові, рівень гормонів у плазмі, артеріальний тиск, фізичну витривалість, температуру тіла, больовий поріг чутливості та ін. [88].

Біоритмологія ввела принципово нове в клінічному плані поняття «десинхроноз», яке практично не застосовувалося в клінічній практиці, незважаючи на закладене в ньому розуміння стану живого організму і, звичайно, організму людини. Тільки за допомогою цього поняття можна пояснити зміни в організмі, що викликаються десинхронозом, які можна передбачити і попередити. Під десинхронозом розуміють неблагополуччя організму, патологічний синдром, що супроводжує десинхронізацію ритмів. Розрізняють зовнішній і внутрішній десинхроноз, ступінь його вираженості - початковий, помірний, виражений. Причиною зовнішнього десинхроноза найчастіше є перебудова звичного заданого часу, що веде до конфліктів з циркадіанними ритмами, їх перебудова (наприклад, при трансмеридіанних перельотах, змінній і нічній роботі і т. д.). Десинхроноз може також виникати як порушення адаптації при різній патології, старості. За механізмом розвитку десинхроноз є стресом [87].

Циркадіанний ритм закріплений генетично і підлаштований під зміну дня і ночі. Його порушення клінічно проявляється втомою, нездужанням, порушенням сну, нерідко загостренням захворювання або навіть його виникненням. Для наочності практичним прикладом виникнення десинхроноза може служити стан, що викликається перельотом на далекі дистанції зі зміною часових поясів, так званий Джет Лаг (від англ. Jet Lag). Люди, за родом своєї

діяльності змушені здійснювати трансмеридіанне переміщення (бізнесмени, туристи, військові, спортсмени, льотчики, залізничники) добре знайомі з цими розладами, ступінь вираженості яких нерідко є серйозною перешкодою для успішного здійснення їх професійних обов'язків [89].

Для забезпечення циркадіанної ритміки організму - найдавнішої адаптаційної системи - в організмі людини існує система, що складається з сітківки ока (світло, темрява), супрахіазматичного ядра (СХЯ), гіпоталамуса, епіфіза. Ця система по суті і визначає цілодобовий і відповідно сезонні ритми організму. Саме вони є визначальними у функціонуванні організму і виникнення десинхроноза [87].

Роль мелатоніну в регуляції циркадних ритмів організму

Основним синхронізатором біологічного годинника організму є світло, що досягає СХЯ від фоторецепторів сітківки через спеціалізовану систему провідних шляхів [86,90]. Подальша реалізація регуляторних хронобіологічних процесів здійснюється через залучення в цей процес іншого ядра гіпоталамуса - паравентрикулярного (ПВЯ), від якого провідні шляхи йдуть до епіфізу, де здійснюється синтез і продукція «гормону сну» - мелатоніну - головного чинника гуморальної регуляції циклу сон-неспання і одного з ключових чинників, що визначають адаптаційні можливості ЦНС і всього організму [86]. За даними В. Я. Бродського і співавт. [87,91], мелатонін - маркер прямих міжклітинних взаємодій. Синхронізація ритму - важливий процес функціонування органів ссавців, показник прямих міжклітинних взаємодій [87].

Роль і функції мелатоніну в організмі дійсно унікальні і в найзагальнішому вигляді включають [86,92]:

а) регуляцію циркадіанних і сезонних ритмів; б) регуляцію психоемоційної і когнітивної сфери; в) антиоксидантну, нейро- і геропротекторну дію; г) імуномодулюючу дію; д) вегетостабілізуючу дію; е) онкопротекторну дію;ж) універсальну стреспротекторну дію. Свої ефекти мелатонін реалізує двома шляхами:1) через систему специфічних мелатонінових рецепторів (MT1, MT2,

МТ3), різних за функцією (збуджуючі і гальмівні) і локалізації (мембранні та ядерні) і широко представлених в ЦНС і периферичних органах; 2) шляхом взаємодії (за рахунок свого вільного проникнення через всі тканинні і гістогематичні бар'єри) з іншими ядерними рецепторами і субклітинними структурами [86,93].

Мелатонін бере участь у створенні та коригуванні циркадного ритму, здійснюючи його синхронізацію з циклом «світло-темрява». Це досягається за рахунок його впливу на СХЯ, а також шляхом зміни секреції інших гормонів і біологічно активних речовин. Мелатонін вважається контролером роботи багатьох залоз внутрішньої секреції. Під його регуляцією знаходяться такі процеси організму, як «сон-неспання», локомоторна активність, температура тіла і деякі інші. Встановлено, що синтез гормону епіфізу має добові особливості і починається за кілька годин до сну. При цьому найвищий рівень його в крові відзначається до середини ночі, а до моменту пробудження його кількість поступово зменшується [88]. Будучи природним хронобіотіком, який синхронізує циркадіанні біоритми, мелатонін забезпечує нормалізацію різних сторін діяльності ЦНС, виведених з рівноважного стану, тобто десинхронізованих. У клінічній практиці це відображається в наявності гіпногенного ефекту мелатоніну, який є основою для провідного клінічного показання до його застосування - інсомнія різної природи [86]. Порушення клітинної взаємодії призводить до включення механізмів клітинної загибелі. Мелатонін визначає ритмічну діяльність, тобто, по суті є універсальним адаптогеном, який «підлаштовує» функції (внутрішній годинник) організму до постійно мінливих умов зовнішнього і внутрішнього середовища. Ця обставина є ключовою у питанні виживання організму, ефективності його функціонування незалежно від рівня його організації. Крім того, антиоксидантні властивості мелатоніну визначають його протективні здатності при вільнорадикальних ураженнях ДНК, ліпідів, білків. Мелатонін може впливати на вільнорадикальні процеси в будь-якій клітині організму. Не менш значимими видаються й імуномодулюючі властивості мелатоніну, обумовлені регуляцією як продукції

самих імунокомпетентних клітин, так і секреції ними цитокінів. Доведено, що мелатонін є месенджером не тільки основного ендогенного ритму, але і його коректором щодо навколишнього середовища. У зв'язку з цим, будь-яка зміна продукції мелатоніну, що виходить за рамки природних фізіологічних коливань, може призвести до неузгодженості біологічних ритмів як організму між собою (внутрішній десинхроноз), так і з ритмами навколишнього середовища (зовнішній десинхроноз). Зокрема, порушення продукції мелатоніну є причиною синдрому раптової смерті, ідіопатичної кишкової коліки новонароджених, сезонних афективних розладів [87].

Як було сказано, будь-яке захворювання супроводжується десинхронозом і чим воно важче протікає, тим яскравіше він виражений. Це було показано на прикладі хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), гіпертонічну хворобу (ГХ), виразкову хворобу та інші захворювання. Маркером ступеня десинхроноза служать кількість і ритм продукції мелатоніну протягом доби. Встановлено, що чим важче протікає захворювання, або чим частіше настає загострення, тим менше стає продукція мелатоніну, тим більше згладжується різниця між нічною і денною його продукцією, яка зменшується і у важких випадках практично стає однаковою. У період ремісії крива продукції мелатоніну повертається до тієї, яка була до загострення. Проте вона не буде відповідати нормальній, що підтверджує точку зору про те, що хворий з хронічним захворюванням в більшій чи меншій мірі залишається в стані нестійкої рівноваги. Важливими виявилися дослідження, які показали прогресивне зниження продукції мелатоніну епіфізом зі збільшенням віку, що призводить до значного зменшення різниці між нічним і денним рівнем гормону. Особливий інтерес представляють сезонні загострення захворювань внутрішніх органів. У період біологічної весни і осені параметри циркадіанних ритмів організму знаходяться в процесі підйому або зниження їх амплітуди, тобто в протифазі. Цей момент, з нашої точки зору, є одним з вирішальних у патогенезі сезонних загострень захворювання, так як призводить до стану, який можна назвати сезонним фізіологічним десинхронозом [87].

Наявність циркадіанної ритміки артеріального і венозного тиску у людей свідчить про участь мелатоніну в регуляції функцій серцево-судинної системи. На користь цього також свідчить присутність рецепторів до мелатоніну в міжм'язовому шарі і ендотелії судин. У більшості досліджень на тваринах в умовах підвищеного тонусу артеріальних судин in vitro і in vivo продемонстровано, що як фізіологічні, так і фармакологічні дози мелатоніну дають судинорозширювальний ефект, однак вплив мелатоніну на судинний тонус неоднозначний і залежить не тільки від стану судин. Механізми, за допомогою яких мелатонін впливає на судинний тонус, включають в себе зв'язування мелатоніну з власними рецепторами гладком'язових клітин і ендотелію судин, впливаючи на адренергічні і пептидергічні закінчення периваскулярних нервів і на вторинні месенджери в ланцюзі адренергічної стимуляції м'язового скорочення, а також пригнічення секреції серотоніну структурами центральної нервової системи, вазопресину, гіпоталамусу і норадреналіну наднирниками. Роль мелатоніну в канцерогенезі, старінні, порушеннях сну і при певних захворюваннях надзвичайно важлива. Не менш важлива роль в організації праці і відпочинку. Таким чином, в багатьох сферах життя людини, будь-то праця, відпочинок, хвороби, вік, лікування і т. ін., - в усьому ключову роль відіграє ритмічна організація людини; вона є фундаментальною основою [87]. Аналіз результатів недавніх досліджень дозволив зробити висновок, що існує тісний взаємозв'язок між системою синхронізації і процесами регулювання обміну речовин і енергії [88,94]. Це пов'язано в першу чергу з тим, що робота циркадних ритмів допомагає ссавцям регулювати такі фізіологічні етапи як прийом їжі під час неспання, а також голодування і відновлення сил в момент сну. Одними з найбільш важливих процесів в організмі є метаболічні циркадні ритми. Встановлено, що існує пряма залежність між синхронозом і процесами регуляції синтезу, всмоктування і секреції ліпідів [88,95,96]. При цьому зв'язок відзначається на декількох рівнях: біохімічному, молекулярному і генетичному. Крім мелатоніну існують і інші гормони, які демонструють циркадні коливання і впливають на

метаболізм ліпідів (наприклад, адипонектин, кортикостерон, лептин і грелін) [88].

Молекулярно-генетичні аспекти циркадних ритмів

Нобелівська премія в галузі фізіології і медицини в 2017 р. присуджена за відкриття генів, що визначають роботу біологічного годинника - внутрішньоклітинного механізму, який управляє циклічними коливаннями інтенсивності різних біологічних процесів, пов'язаних зі зміною дня і ночі. Добові або цілодобові (циркадні) ритми присутні у всіх живих організмах від ціанобактерій до вищих тварин [97]. Кожна клітина на молекулярному рівні має спеціальні білки і транскрипційні ланцюги, які в певний час необхідно «вмикати» або «вимикати» для забезпечення їх належного функціонування. Молекулярні циркадні годинники можуть контролювати метаболічні процеси, ритмічно активуючи або пригнічуючи гени, задіяні в обміні речовин [88,98]. Тисячі годинних генів володіють циркадним характером експресії тривалістю приблизно 24 год., але насправді тільки близько третини з них виявляють циклічність в конкретних тканинах [88,99]. Безліч білків-осциляторів, які перебувають під контролем циркадних ритмів, помітно різняться в тканинах. Однак це вказує на те, що програма транскрипції є тканиноспецифічною і визначається експресією певних генів [88,98]. Найбільші циклічні коливання експресії відзначаються в таких білках годинних генів (clock-genesproteins) як period (годинні білки Per1, Per2, Per3), cryptochrome (фоторецерторні білки Cry1, Cry2), CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput і його функціональний дублер білок NPAS2), BMAL1 (Brain and Muscle Arnt-likeprotein 1, або Arnt1), TIMELESS, PGC-1α (ко-активатор PPARγ), які взаємопов'язані петлями позитивних і негативних зворотних зв'язків [88]. Clock-білки здатні виконувати такі функції: регулювання обміну речовин і енергії і формування метаболічних циркадних ритмів; формування добових ритмів рухової активності, сну і неспання; взаємодія з іншими осциляторами циркадіанного ритму і деякі інші [88]. Білки-активатори BMAL1 і CLOCK зв'язуються з регуляторною ділянкою ДНК (E-box), при цьому "включаються в

роботу" годинні гени Per в Cry (Cryptochrome). Це відбувається рано вранці. Через 2 години після активації годинних генів в клітині спостерігається пік концентрації відповідних мРНК, а до полудня напрацьовується максимальна кількість білків PER і CRY. Ці білкові молекули спочатку накопичуються в клітинній цитоплазмі, а в нічний період поступово повертаються в ядро і пригнічують активність білків BMAL1 і CLOCK, утворюючи з ними міцний комплекс, що призводить до блокування генів Per і Cry. Потім білки PER і CRY поступово розпадаються, і молекули BMAL1 і CLOCK вивільняються, щоб почати новий добовий цикл у клітині. Сумарна тривалість такого циклічного процесу становить близько 24 годин. Ця транскрипційно-трансляційна петля сприяє підтримці чіткого прояву циркадіанної ритміки у ссавців [100,101]. Показано, що світло безпосередньо впливає на експресію деяких генів, які забезпечують циркадіанний ритм. Ці гени регулюють функції клітин, контролюючих експресію генів ключового клітинного циклу і генів апоптозу. Мутації в деяких годинних генах драматично позначаються на багатьох функціях організму і призводять до розвитку патологічних процесів і скорочення тривалості життя. Багато проблем зі сном обумовлені неможливістю правильно «налаштувати» циркадіанний годинник відповідно до добового чергування дня і ночі [102]. Встановлено також роль білкового комплексу CLOCK / BMAL1 в регуляції довголіття клітин. Вчені виявили, що ядерні рецептори REV-ERBα і REV-ERBβ в клітинах мишей мають значення для підтримки нормального сну і циклів прийому їжі, а також метаболізму поживних речовин. Дослідження L. Solt і співавт. [88,103] підтвердили, що зв'язування рецепторів REV-ERBs з лігандами призводить до зміни експресії генів, що регулюють обмін ліпідів і глюкози, а його блокування стимулює гіперглікемію. Відзначено зв'язок між синхронозом і ліпогенезом, який включається через рецептор REV-ERBα. Так, REV-ERBα контролює сигнали SREBP і гомеостаз жовчних кислот. Обидва ці процеси мають важливе значення для ліпідного обміну. Годинні гени також побічно регулюють ліпогенез через PPARs [88,103]. Слід зазначити, що під добовим контролем знаходяться також всі члени сімейства рецепторів PPAR [99], в тому числі і

PPARα, який сприяє транспортуванню, а також мітохондріальному β-окисленню жирних кислот. PPARα є членом сім'ї ядерних рецепторів, який регулює транскрипцію генів, залучених в обмін жирів і глюкози. Ритмічність виробництва PPARα є прикладом взаємозв'язку між циркадними і метаболічними процесами. У ссавців вираженість PPARα досягає свого піку на початку ночі. PPARγ (рецептор, що активізує проліферацію пероксисом γ) регулює процеси зберігання жирних кислот і метаболізму глюкози. Активовані за допомогою PPARγ гени стимулюють поглинання ліпідів жировими клітинами, а також кодують мітохондріальні, пероксисомальні і деякі ферменти метаболізму жирних кислот у печінці [88].

Метаболізм ліпідів та добові ритми

Одними з найбільш важливих процесів в організмі є метаболічні циркадні ритми. Відомо, що цикл сон-неспання впливає на основний обмін, харчову поведінку, фізичну активність [104]. (Рис.3) [105]. Встановлена пряма залежність між синхронозом і процесами регуляції синтезу, всмоктування і секреції ліпідів [88,96].

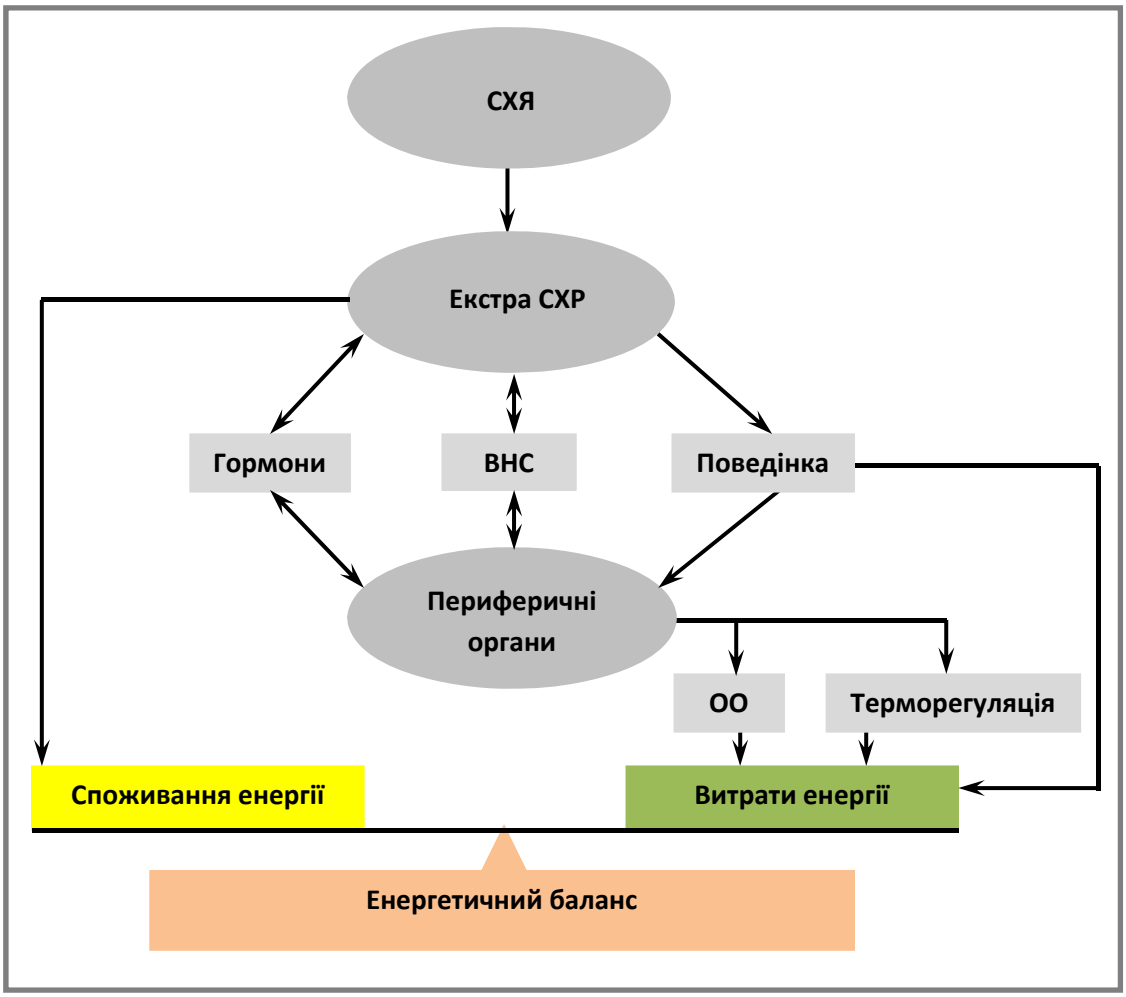

Рис.3. Циркадний контроль енергетичного обміну. СХЯ – супрахіазмальне ядро гіпоталамусу. Екстра СХР –додаткові екстра-супрахіазмальні регіони гіпоталамуса: дугоподібне ядро, паравентрикулярне ядро, латеральне ядро і дорсомедиальне ядро;ОО–основний обмін;ВНС–вегетативна нервова система.

(Wenyu Huang J et al., 2011)[105]

M. Sotak і співавт. [106] в дослідженнях на гризунах встановили, що годинні гени жирової тканини (Bmal1 і Per2) регулюють гідроліз триацилгліцеролів в жировій тканині і забезпечують ритмічне вивільнення вільних жирних кислот і гліцерину з адипоцитів. При цьому порушення їх роботи знижує загальну ліполітичну активність і зменшує відповідь на голодування. Таким чином, мобілізація триацилгліцеролів у жировій тканині і вивільнення вільних жирних кислот у кров має вирішальне значення для виживання в період тривалої фізичної активності. У людини встановлені два

окремих стрибка рівня триацилгліцеролів у плазмі крові: перший - через 8 годин після пробудження, другий - через 20 год. При цьому показано, що експериментальний десинхроноз не впливає на перший стрибок, але призводить до втрати другого. На підставі цього L. Morgan і співавт. [107] висунули припущення, що перший пік в основному залежить від ендогенного циркадного регулювання, а другий, ймовірно, від більш тонко налаштованих циклів сну. З цього випливає, що внутрішній циркадний годинник є головним регулятором коливань ліпідного профілю плазми. Отже, зміни в графіку сну або прийому їжі не можуть впливати на цю систему. Ряд дослідників встановили, що молекулярний годинник бере участь у контролі ліпогенезу. Так, F. W. Turek і співавт. [95] довели, що у мишей з мутацією в годинному гені можливий розвиток гіпертриацилгліцеролемії. Як пізніше встановлено J. E. Baggs і співавт. [108], це пов'язано в першу чергу з впливом ритмів на печінку і кишечник. Відомо, що для багатьох функцій кишечника, таких як синтез ДНК, оновлення епітеліальних клітин, всмоктувальна моторика і ін., характерна циркадність. Досліди на тваринах показали, що у гризунів всмоктування ліпідів ентероцитами було вище вночі і нижче вдень. При цьому ключову роль у контролі цих процесів відіграє ген Clock. Clock-гени здатні не тільки контролювати процес всмоктування ліпідів, а й брати участь в регуляції їх біосинтезу. Так, процес синтезу холестеролу в печінці і кишечнику має циркадні особливості (вище вночі і нижче вдень), які досягаються за рахунок експресії β-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази) і CYP7A1. У ссавців добові зміни спостерігалися також в коливанні концентрації кількох ключових білків, що беруть участь в регуляції метаболізму триацилгліцеролів (ліпофільні ферменти, ApoAIV і PPAR). При цьому в жировій тканині й печінці відзначалися коливання в синтезі жирних кислот (FaS), ацетил-CoA- карбоксилази (AcC), SREBP1c і FABP4 [109]. За даними J. Baggs і співавт. [22], добові коливання таких речовин як лептин, глюкоза, тригліцериди, вільні жирні кислоти і холестерин ЛПНЩ в плазмі крові знаходяться під контролем годинних ритмів адипоцитів. Циркадні ритми в жировій тканині підтримують її стан і енергетичний гомеостаз [88,108].

Метаболізм глюкози та добові ритми

Передбачається, що одним з можливих механізмів добових коливань показників вуглеводного обміну у здорових і хворих людей може бути циркадіанна ритмічність змін периферичної рецепції інсуліну. При ЦД як гетерогенному захворюванні порушуються практично всі види обміну речовин, виникає десинхроноз, який пов'язаний не тільки зі зменшенням або відсутністю секреції ендогенного інсуліну, але і з індукуванням штучного ритму вуглеводного обміну гіпоглікемічними препаратами [110]. Піки рівня глюкози мають ритмічний характер і визначаються, з одного боку, екзогенним надходженням глюкози з їжею, всмоктуванням вуглеводів з шлунково-кишкового тракту і складними метаболічними процесами глікогенолізу і глюконеогенезу, а з іншого боку - засвоєнням глюкози периферійними тканинами (окиснення, синтез і т. д.) [110]. Крім того відомо, що циклічна чутливість до екзогенного інсуліну залежить від ритму прийому їжі, стану кишкового всмоктування, біоритмів ферментативної активності організму і ряду інших чинників.У ряді експериментальних робіт встановлено, що в крові здорових людей рівень глюкози протягом доби істотно не змінюється, а у хворих на ЦД відзначені добові підйоми і падіння концентрації глюкози в крові з урахуванням хронобіологічного ритму і прийому їжі. Також можна припустити, що зміна рівня глюкози в крові у хворих, що дотримуються суворої дієти, залежить від толерантності до глюкози і від стану процесів всмоктування та обміну глюкози [110]. Добовий і сезонний вуглеводний баланс залежить від взаємодії інсуліну і контрінсулярних гормонів, серед яких найбільше значення мають глюкокортикоїди, катехоламіни, глюкагон, соматотропний гормон, тиреоїдні гормони, кожен з яких має свої добові ритми секреції з акрофазами, які охоплюють практично всю добу. Дані про достовірне підвищення рівня глюкози та інсуліну в денні години і їх зниження в нічний час доби у здорових людей, які отримують їжу три рази на день, знайшли своє підтвердження в роботах дослідників, де відзначена тимчасова узгодженість акрофаз секреції інсуліну і С-пептиду, які на кілька годин передують акрофазі добового ритму вмісту рівня глюкози в крові і активності ферментів травного

тракту. Одним з механізмів змін толерантності до глюкози протягом доби може бути добовий ритм секреції кортизолу. Відомо, що одноразове пероральне призначення здоровим людям гідрокортизону в дозі 100 мг супроводжувалося швидким зниженням секреції інсуліну без зміни вмісту в крові глюкози, проте через 4-6 годин рівень інсуліну збільшувався і зберігався підвищеним протягом 16 год [110]. Добовими коливаннями толерантності до глюкози обумовлений так званий феномен «ранкової зорі» (down phenomenon), який полягає в підвищенні рівня глюкози в крові в ранні ранкові години. Механізм розвитку феномена «ранкової зорі», властивого як здоровим людям, так і хворим на ЦД, прийнято вважати вплив ряду гормональних контрінсулярних гормонів (соматотропного гормону, кортизолу та ін.), акрофаза секреції яких припадає на зазначений час доби. Для здорових людей характерна індивідуальна добова чутливість тканин до інсуліну. Встановлено, що потреба в інсуліні з розрахунку на одиницю введеної глюкози зростає в денний час доби і знижується у вечірні та нічні години [110]. Як було відзначено, ЦД значно впливає на добову динаміку показників вуглеводного обміну. Так, у хворих на ЦД 2 типу, а також у осіб з ожирінням можуть зникати властиві здоровим людям добові коливання толерантності до глюкози. Встановлено взаємозв'язок фізичної активності у хворих на ЦД 1 і 2 типу та рівня глюкози в крові в залежності від часу доби: в денний час цей показник вище, ніж в ранкові години. З численних і часто суперечливих досліджень, присвячених хронобіологічним аспектам ЦД і хронозмінам регуляції глюкози у хворих на ЦД, можна зробити висновок, що для людей з ЦД характерні два види змін. По-перше, збільшення толерантності до глюкози з ранку до вечора у хворих на ЦД пов'язано з підвищенням чутливості тканин-мішеней до інсуліну. Даний факт знаходиться в протиріччі зі станом вуглеводного обміну в здоровому організмі, коли толерантність до глюкози і чутливість до інсуліну максимальна вранці, а не ввечері. По-друге, швидкий підйом рівня глюкози в крові в кінці періоду сну, тобто так званий феномен «ранкової зорі», можна спостерігати найбільш часто у пацієнтів з інсулін-незалежним ЦД і гіперглікемією, що має сприяти продовженню терміну утримання в прийомі їжі перед сном [110].

ПОЛ та добові ритми

Відомо, що процес ПОЛ знаходиться під контролем ферментативних та неферментативних систем клітини. Вивчення циркадного ритму показників системи перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) - антиоксидантного захисту (АОЗ) показало, що ферментативні і неферментативні ланки АОЗ мають узгоджений ритм роботи, спрямований протягом доби на підтримку стаціонарного рівня [111]. Так, згідно даних деяких авторів [111], максимальна концентрація фермента каталази спостерігалась о 7 год., СОД – о 12 год. Протягом доби концентрація ферментів поступово знижувалась і найнижче значення каталази відмічалось о 17 год., СОД – 2 год. Максимальним заначенням показників ПОЛ протягом доби відповідали мінімальні значення ферментативної антиоксидантної системи [111]. Розвиток окисного стресу може бути пов'язаний зі зниженням рівня мелатоніну в організмі, який крім різноманіття біологічних регуляторних ефектів володіє і антиоксидантною активністю. Крім прямої дії на вільні радикали мелатонін впливає на активацію ферментів системи АОЗ, таких як СОД, каталаза, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктаза і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, а його дефіцит в організмі сприяє розвитку окисного стресу [112]. Біологічне значення природних добових коливань фізіологічних функцій полягає в забезпеченні високої активності, витривалості і працездатності вдень і, відповідно, відпочинку і відновлення вночі. Однак слід уважно звертати увагу на порушення в циркадному годиннику, які призводять до дисбалансу циркадних ритмів (ЦР), що є серйозною проблемою, яка зачіпає основні функції живих організмів [100,113]. Напрямки хронобіологічних досліджень дуже численні і включають дослідження в області порівняльної анатомії, фізіології, генетики, молекулярної біології та біології поведінки організмів. У здоровому стані годинна організація організму людини характеризується фазовою синхронізацією в області довгохвильових ритмів; з іншого боку, вона відрізняється впорядкованою дією автономних ритмів в середньо- і короткохвильовому діапазоні спектра (частотна і фазова координація).

Зовнішні та внутрішні порушення синхронізації ЦР зі зміщенням фаз і відхиленням від 24-годинного циклу періодично спостерігаються при різних захворюваннях, наприклад депресіях, онкологічних захворюваннях, кардіоваскулярній патології. Порушення частотної та фазової координації автономних ритмів в середньохвильовому діапазоні характеризується відхиленнями нормальної реакційної готовності вегетативних функцій і розладами регуляторної економії [100]. Крім того, зміни ЦР в коротких тимчасових масштабах призводить до порушення добової активності, втоми, безсоння і дезорієнтації. Такі захворювання як маніакально-депресивний психоз, а також багато порушень сну, асоційовані з патологічними розладами ЦР. Тривалі порушення ЦР можуть призводити до погіршення стану внутрішніх тканин і органів, наприклад, серцево-судинних захворювань (ССЗ). Необхідно вказати, що неузгодженість біологічних ритмів та порушення їх природного перебігу може бути не тільки предикторами розвитку патології, але і наслідком вже наявного захворювання. Це, в свою чергу, стає ще більш несприятливим, оскільки порушення ЦР може сприяти виникненню цілого ряду ускладнень первинної патології. Провідну роль в координації циклічних процесів в організмі відіграють циркадні коливання функціональної активності нервової системи. Добові коливання ВНС тісно пов'язані з циклом світло-темрява, неспання-сон. Тонус симпатичного відділу ВНС переважає в період денної активності, парасимпатичної частини - під час нічного сну. Крім того, разом з ВНС за циркадні зміни у здорових людей протягом доби відповідальні: фізична активність, положення тіла в просторі, барорефлекси [100].

Зараз відомі базові механізми циркадних ритмів, але безліч деталей залишаються незрозумілими. Наприклад, як в одному організмі одночасно співіснують кілька «годинників», як реалізується кілька процесів, що йдуть з різним періодом? Вивчення циркадних ритмів важливо і для розуміння функціонування організму в екстремальних умовах [97]. Той факт, що порушення тимчасової координації функцій організму є одними з перших свідчень розвитку патологічного процесу, робить дослідження змін біоритмів важливими в оцінці передпатологічних станів, діагностиці передхвороби, в

організації профілактичних заходів, а також в прогнозі перебігу та результату захворювань, розвитку їх ускладнень і адекватного лікування вже наявної патології з урахуванням хронотерапевтичних принципів [100].

Таким чином, вивчення циркадних ритмів відкриває можливості для пошуку нових шляхів обмеження і попередження негативних наслідків впливу абіотичних факторів на експресію генів, біохімічні параметри, функціональний і структурний стан органів і тканин, що виконують специфічні функції. Це дозволить здійснити цілеспрямовану профілактику та лікування при виникненні патологічних процесів, особливо орієнтуючись на ті зміни, які відбуваються в ФМК [88].

ГЛАВА 4

ЗАГАЛЬНИЙ АДАПТАЦІЙНИЙ СИНДРОМ (СТРЕС)

ФМК ПРИ ГОСТРОМУ СТРЕСІ

Ще більш різноманітні порушення ФМК спостерігаються при патології, починаючи з типових патологічних процесів аж до окремих патологій. Провівши численні дослідження на експериментальних тваринах у 40-х роках 20-го століття, Ганс Сельє здійснив низку відкриттів і встановив, що у відповідь на дію стресорів різної природи в організмі активується секреція передньою часткою гіпофізу адренокортикотропного гормону (АКТГ) та його вплив на ефекторні мішені, зокрема епінефроцити коркової речовини та хромафінні клітини мозкової речовини наднирників, що призводить до викидання в кров кортикостероїдів та катехоламінів (Рис.4) [114].

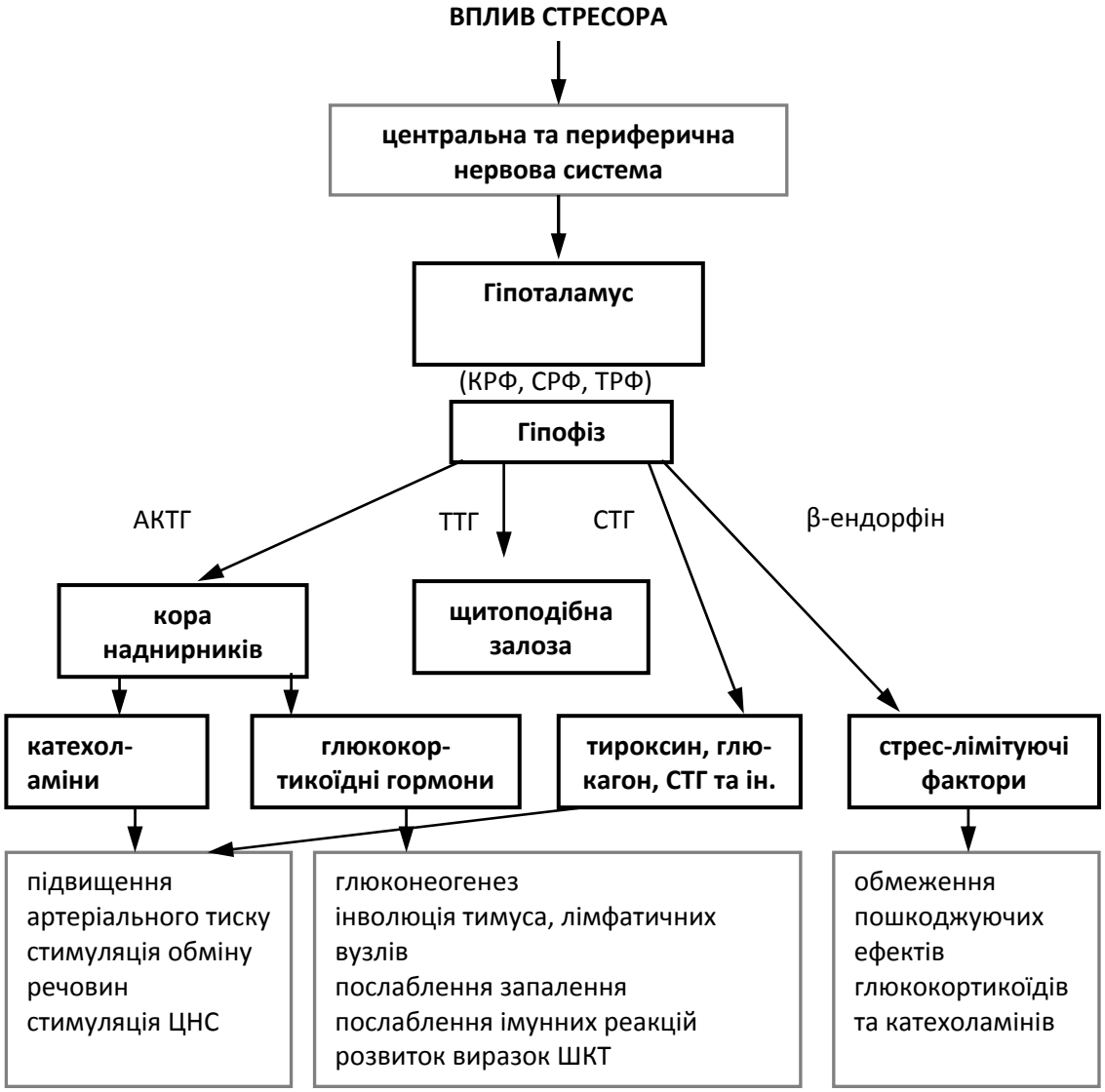

Рис.4 Схема патогенезу стресу [114]

Таким чином, учений першим описав механізм функціонування системи “гіпофіз–наднирники”. В численних публікаціях Ганс Сельє зауважував, що дослідники часто вживають термін “стрес” (“холодовий стрес”, “ефірний стрес”) для позначення впливу лише одного стресора, а це неправильно, оскільки при цьому неможливо віддиференціювати зміни, викликані специфічними подразниками, наприклад, холодом або гіпертермією, від неспецифічних нейрогуморальних наслідків впливу стресорів. Саме тому, наголошував Сельє, біологічним стресом слід вважати реакцію організму на вплив двох і більше стресових факторів різної природи – фізичних, хімічних, біологічних, соціальних тощо, які діють одночасно. Таке визначення перевірене часом. Поширеними та всесвітньовідомими експериментальними моделями біологічного стресу є моделі водно-іммобілізаційного стресу [115], а також соціального стресу з іммобілізацією тварин та щоденною зміною їх групування [115,116]. Дослідження впливу біологічного стресу на функціонування органів ендокринної системи стають дуже популярними. Однак дотепер маловідомою залишається робота Ганса Сельє, опублікована в журналі “Nature” 1949 року, у якій викладено результати дослідження впливу стресу на буру жирову тканину, що, згідно з новітніми даними, є важливою ланкою контролю енергетичного обміну і функціонує упродовж цілого життя. Учений стверджував: бура жирова тканина виконує функції ендокринного органа і зазнає макро- та мікроскопічних патоморфологічних змін під дією стресорів будь-якої природи, що полягають у втраті бурими адипоцитами суданофільних ліпідних гранул, подібно до реакції епінефроцитів на біологічний стрес, появі набряку та гіперемії, а також забезпечує активування ретикуло-ендотеліальної системи, наслідком чого є посилення фагоцитозу в організмі [117]. Новітні дослідження показали, що адипокіни бурої та білої жирової тканини відіграють важливу роль у балансі про- і протизапальних реакцій, формуванні ектопічного жиру, спричиняючи численні метаболічні порушення, наприклад, цукровий діабет II типу (ЦД2), ожиріння, неалкогольну жирову хворобу печінки тощо. Секреція адипокінів в постнатальному періоді визначається пренатальним програмуванням, на що безпосередньо впливає спосіб життя матері під час

вагітності (стресові впливи, характер харчування, фізична активність тощо) [118].

Сучасні експериментальні дослідження на субклітинному рівні показали, що вплив стресорів, зумовлюючи пошкодження тканин різної локалізації, здатний трансформовувати зрілі соматичні клітини (паранефральний епітелій, клітини проксимальних звивистих канальців нефрона, епітелій трахеї, шлунка) в стовбурові плюрипотентні, ембріональні, цей процес отримав назву “дедиференціація”[119]. Такі спостереження розширюють уявлення про регенераторний потенціал організму та відкривають нові горизонти для лікування та профілактики багатьох хвороб.

В організмі людини функціонує низка фізіологічних антистресових механізмів, важливим серед яких є система L-триптофан-серотонін-мелатонін, що, крім того, є ключовим регулятором циркадіанних ритмів. Її основні компоненти – серотонін і мелатонін центрального і периферійного походження володіють плейотропною протизапальною та антиоксидантною діями, а також потужним регулювальним впливом на секреторну, моторну і сенсорну функції травної системи [115, 120].

Стадії загального адаптаційного синдрому (ЗАС) описують також і за умов впливу на організм надмірних фізичних навантажень (ФН) [121,122,123] з сучасною інтерпретацією цих стадій і особливістю їх розвитку та реалізації. Перша стадія ЗАС – «реакція тривоги» характеризується «мобілізацією» соматичних захисних сил організму. За даними Г. Сельє (1936, 1960), а також Л. Х. Гаркаві, Є. Б. Квакіної та М. А. Уколової (1977, 1979) ця стадія розвивається через 6 годин і триває 24-48 годин [121]. П. Д. Горизонтов (1980) стверджує, що найбільш ранні неспецифічні зміни з'являються через 3-12 годин після впливу стресового фактору. Изатулин В. Г. (2000), при вивченні розвитку запальних реакцій, а також Smith J. E. et al. (2004), при дослідженні біохімічних та гематологічних маркерів після граничних ФН, стверджують, що стадія «тривоги» наступає уже через одну годину. Разом з тим, в дослідженнях деяких авторів доведено, що стадія «тривоги» розвивається ще швидше, так як у

спортсменів за умов граничних ФН «до відмови» суттєві зміни гемограми (у вигляді вираженої другої стадії лейкоцитозу із зростанням в два рази кількості лейкоцитів, лімфопенією, моноцитозом, анеозинофілією та зсувом формули крові вліво) були відмічені відразу після ФН, а через 30 хв. вони лише посилювались [121]. Відразу після граничного ФН були відмічені зміни метаболізму (посилення процесів пероксидації з одночасним пригніченням антиоксидантних реакцій, зниження активності окремих ферментів, зростання лактату та β-ліпопротеїдів). Дослідженнями на тваринах також доведено, що у щурів після надмірних ФН, у вигляді плавання «до відмови» з вантажем 10 % від маси тіла, стадія тривоги наступала вже через 10-15 хв., оскільки в цей час спостерігались значні зміни структури клітинних елементів міокарду: кардіоміоцитів, ендотеліоцитів і перицитів; втрата контурності сарколеми і мембран різних органел: мітохондрій, ендоплазматичної сітки, апарату Гольджі. При цьому різко знижувалась активність сукцинатдегідрогенази (СДГ, КФ 1.3.99.1) (на 45 %, $P < 0,05$) – одного з важливих ферментів енергетичного обміну [121].

Отже, очевидно, що вираженість і тривалість «стадії тривоги» залежить від сили подразника, яка через активацію симпатичної ланки автономної нервової системи та системи гіпоталамус - гіпофіз - надниркові залози впливає на глибину нейро-гуморальних реакцій, призводить до розвитку гемодинамічних і метаболічних змін в організмі людини. Симпато-адреналова активація в поєднанні з пригніченням вагусної активності посилює роботу серцево-судинної системи, підвищуючи при цьому артеріальний тиск (АТ), частоту скорочень серця, об'єм серцевого викиду, кровопостачання скелетних м'язів, величину міокардіального і церебрального кровотоку, посилює також інтенсивність метаболізму з підвищенням рівня глюкози і вільних жирних кислот в крові внаслідок їх мобілізації з печінки та жирових депо. При цьому також підвищується активність системи ренін - ангіотензин - альдостерон, що призводить до затримки солі, збільшення об'єму циркулюючої крові та інтерстиціальної рідини і збільшення венозного припливу крові до серця.

Aguilera G. (2000) стверджує, що ключову роль у цьому відіграє вазопресин, який на додаток до своєї ролі - збереження водних ресурсів, має вирішальне значення для адаптації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи і регулює секрецію гіпофізом адренокортикотропного гормону (АКТГ) потенціюючи стимулюючий ефект кортикотропін рилізинг-гормону. Дані дослідження показують, що вазопресергічне регулювання гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи має вирішальне значення для підтримки кортикотропної реакції в присутності високих рівнів циркулюючих глюкокортикоїдних гормонів [121,124].

Вивчення перебігу обмінних процесів у стадії тривоги відзначає різке підвищення (у 7-8 разів) вмісту в головному мозку лабораторних тварин аміаку, підвищення (на 60-90 %) вмісту глютаміну і зниження вдвічі глютамінової кислоти, накопичення макроергічних фосфатів (АТФ, КФ), а також різке зростання анаеробного (на 60-70 %) та аеробного (в 2-2,5 рази) синтезів. Тобто, в стадії тривоги, реакції «стрес», створюється стан напруги обміну. В цей період на електроенцефалограмі вдається виявити відсутність регулярності зміни ритмів і низьку амплітуду коливань. Первинне різке зростання збудливості (зниження порогу на 70-90 % від вихідного) досить швидко змінюється значним її зниженням (підвищення порогу на 70-90 % від вихідного). На думку авторів «загальної теорії адаптаційних реакцій» Л. Х. Гаркаві та співавторів (1979) до кінця стадії тривоги реакції «стрес» в організмі розвивається позамежне гальмування, що знижує чутливість організму до сприйняття наступних впливів [121].

Саме з позамежним гальмуванням («крайнім заходом захисту» - за І. П. Павловим) пов'язують Л. Х. Гаркаві із співавторами (1979) перехід стадії тривоги реакції «стрес» у стадію резистентності. На стадії резистентності виникає змішана активація симпатико-адреналової і парасимпатичної нервової системи, що призводить до вазоконстрикції і підвищення АТ в поєднанні з вагусною брадикардією і такими ознаками вагусної активації травного тракту як підвищення шлункової секреції, що часто поєднанні з пошкодженням

слизової оболонки шлунка і кишечника та порушеннями їх моторики. У цій стадії (через 48-72 години після стресового впливу) «можна констатувати в кістковому мозку явні ознаки стимуляції або мієлоїдного, або еритроїдного кровотворення, вибіркова активація якого може розглядатися як спеціалізована реакція, спрямована на підвищення резистентності організму до певного виду впливу» [121]. Стадія резистентності добре ілюструється на прикладі адаптації спортсменів до тривалих ФН аеробного характеру, так як за цих умов відмічена стимуляція еритропоезу [125]. Успішність переходу до стадії резистентності, згідно з сучасними уявленнями про загальні механізми розвитку патологічних станів за участю вільних радикалів і активних форм кисню (АФК), значною мірою залежить від уміння організму зберігати кисневий гомеостаз і підтримувати про- та антиоксидантну рівновагу, зсув якої вправо чи вліво обов'язково провокує перехід до стадії виснаження, хронічного стресу, що клінічно проявляється розвитком глибоких хронічних станів при різних ураженнях, а у випадку надмірних і неадекватних ФН веде до стану перетренованості. Оскільки стадія резистентності розвивається після стадії тривоги, що протікає з великими енергетичними витратами, елементами ушкодження та пригніченням захисних сил організму, то підвищення резистентності при стресі, відповідно до думки вчених, в тому числі Г. Сельє (1960), відбувається дорогою «ціною» [121].

Стадія резистентності при достатній тривалості дії пошкоджуючого агента і його силі переходить в третю стадію - «виснаження», в якій прогресують нейро-ендокринні зміни, що ведуть до інволюції тимуса, оскільки тимоцити чутливі до кортикостерон-індукованого апоптозу, відбувається пригнічення імунної системи і підвищення сприйнятливості до інфекцій. Стадія виснаження, що розвивається внаслідок тривалої дії стресора може бути представлена на прикладі, який, на жаль, достатньо часто зустрічається в клініці - стадії декомпенсації патологічних процесів. Ці поняття не тотожні, але стадію виснаження стресу наближено можна уявити як генералізовану нейро-ендокринну декомпенсацію. Smith L. L. (2000) вважає, що теоретично стадію

виснаження можна розглядати на прикладі синдрому перетренованості спортсменів, при якому має місце розвиток нейро-ендокринно-імунного дисбалансу та формування у спортсменів різноманітних патологічних станів і захворювань [121,126], або на прикладі періоду відновлення спортсменів-бігунів після впливу крайніх ФН у вигляді багатогодинного марафону.

Після надмірних ФН дослідники відзначають значні зрушення функціонально-метаболічного гомеостазу у спортсменів, які супроводжуються активацією коагуляції і фібринолізу [123], що є причиною розвитку патологічних змін в організмі. Дослідженнями встановлено, що активація гемостазу з утворенням значної кількості тромбіну, яка мала місце і за умов граничних ФН, і в умовах «чистого» ГДТ, спричиняла значні пошкодження структури і функції міокарду, а також призводила до зниження активності ключового ферменту циклу Кребса – СДГ, при чому коефіцієнт кореляції між динамікою змін СДГ в різні періоди після дії стимулу за умов впливу обох чинників був надзвичайно високий (r = 0,93), тобто пошкодження ці мали коагуляційний генез. Крім того, було відзначено, що стадії ЗАС за цих умов протікали набагато швидше, ніж це описують вищезгадані науковці Г. Сельє (1960), П. Д. Горизонтов (1980), Л. Х. Гаркаві та співавтори (1977), Изатулин В. Г. (2000) [121].

Розвиваючи думку про адаптаційні механізми, як перехід від «термінового етапу адаптації» до «довготривалого», Ф. З. Меєрсон і М. Г. Пшеннікова, (1988), стверджують, що «реакція на будь-який новий і досить сильний вплив середовища - на будь-яке порушення гомеостазу - забезпечується системою, яка специфічно реагує на цей подразник, і, по-друге, стрес-реалізуючими адренергічною та гіпофізарно-адреналовою системами, які неспецифічно реагують у відповідь на різноманітні зміни в середовищі існування» гострофазовою реакцією з формуванням первинної адаптаційної відповіді на основі базового метаболізму [121].

Певна роль в становленні стрес-реакції належить глюкагону, секреція якого підвищується під впливом катехоламінів. У той же час надлишок КХ

гальмує продукцію іншого гормону підшлункової залози - інсуліну. При стресі закономірно відзначається підвищення рівня паратгормона, завдяки якому відбуваються мобілізація з кісток кальцію і збільшення його рівня в крові і клітинах, де він є універсальним стимулятором внутрішньоклітинних процесів.

В останні роки показано, що в стрес-реакцію залучений ряд біологічно активних речовин, що потенціюють або опосередковують ефекти основних реалізуючих ланок стрес-системи. Це такі речовини, як ангіотензин II, деякі інтерлейкіни, нейропептид Y, субстанція Р. Механізми дії перерахованих вище речовин в реакціях адаптації поки мало вивчені. Яким же чином глюкокортикоїди підвищують резистентність організму, виконуючи свою адаптивну роль при дії різних стресових чинників? Основними механізмами термінової адаптації, що забезпечуються ГК, є:

1. Мобілізація і спрямований перерозподіл енергетичних ресурсів організму. ГК разом з КХ здійснюють швидке енергетичне забезпечення тканин, що беруть участь в адаптації до даного стресору. Рівень енерговитрат організму при сильному стресі може перевищити основний обмін у 2 рази. Енергетичне підкріплення адаптаційних реакцій здійснюється перш за все за рахунок того, що ГК і КХ активують глюконеогенез у печінці (в 6-10 разів) - утворення глюкози з невуглеводистих продуктів - амінокислот і жирних кислот. М'язові білки і жирні кислоти стають основними ендогенними джерелами енергії. Таким чином, переводиться пластичний будівельний матеріал, яким є білки і жири, в енергетичний. ГК і КХ (особливо адреналін) також послаблюють вплив інсуліну на поглинання глюкози інсулінозалежними органами і тканинами, що сприяє гіперглікемії. КХ, активуючи фосфорилазу, прискорюють процеси глікогенолізу і виділення глюкози, особливо з печінки, в системний кровообіг. У той же час ГК, на відміну від КХ, викликають накопичення глікогену в печінці, попереджаючи тим самим виснаження енергоресурсів печінкових клітин. Під впливом ГК і КХ посилюється мобілізація жирів з жирових депо, відбувається активація ліполізу в жировій тканині, що призводить до підвищення рівня неетерифікованих жирних кислот

в плазмі. Це дозволяє деяким органам і тканинам почати їх використання в якості енергетичного субстрату. При стресі зростає β-окиснення жирних кислот в міокарді, скелетних м'язів, нирках, нервовій тканині [127].

Таким чином, у кров викидаються значна кількість глюкози, жирних кислот, основних джерел енергії, таких необхідних в даний момент для забезпечення підвищених функцій організму з ліквідації наслідків дії стресового чинника.

2. Мобілізація і спрямований перерозподіл білкового резерву організму. У тканинах, які не беруть участі в адаптації, особливо в лімфоїдній, м'язовій, сполучній і кістковій, спостерігається пригнічення синтезу білків, частковий лізис клітин. У печінці, ЦНС і серці обмеження синтезу білка не відбувається. Звільнені в реакціях катаболізму амінокислоти направлються головним чином до печінки, де вони використовуються в реакціях глюконеогенезу, а також для синтезу ферментних білків. Завдяки регуляції активності та синтезу ферментних білків ГК беруть участь в широкому спектрі метаболічних процесів. Крім того, частина амінокислот йде на синтез структурних білків в клітинах органів і тканин, відповідальних за адаптацію до дії стресора. Це призводить до формування в них структурних змін (наприклад, гіпертрофії серцевого, скелетних м'язів при фізичному навантаженні), які істотно підвищують потужність систем, що реагують.

3. Потенціювання дії КХ. ГК, посилюють вплив КХ і тим самим підвищують ефективність пристосувальних реакцій, опосередкованих ними. Завдяки своїй потенціюючій (пермісивній) дії ГК здатні гальмувати судинні розлади, спричиняти тонізуючий вплив на судини, сприяти підвищенню загального периферичного опору судин і системного кров'яного тиску, перешкоджати розвитку гострої судинної недостатності.

4. Підвищення стабільності і потужності роботи йонних насосів клітин. Під впливом ГК посилюється синтез ферментів, що забезпечують трансмембранне переміщення йонів, підвищується активність основних ліпідзалежних мембранних білків, рецепторів і каналів йонного транспорту. Ефективний

транспорт йонів є виключно важливим фактором високої працездатності і стійкості клітин організму.

5. Стабілізація клітинних і субклітинних мембран всіх органів і тканин, за винятком лімфоїдної. Тим самим під впливом ГК клітини стають більш стійкими до альтерації.

Однак стрес-реакція - це не тільки спосіб досягнення резистентності. У ряді випадків можлива трансформація реакції адаптації в реакцію дезадаптації, пошкодження, коли стресорна реакція сприяє розвитку хвороб, так званих «хвороб адаптації», за Г.Сельє. Хвороба буде тією ціною, за яку розплачується організм в боротьбі з факторами, що викликають стрес. Хвороби адаптації - це захворювання, що виникають в результаті недосконалості механізмів ЗАС, його відносної доцільності, це результат або недостатньої стресової відповіді або тривалої і вираженої гіперфункції стресових механізмів. На думку Г. Сельє, хвороба являє собою стан життя, що вийшов за межі адаптації. Захворювання не виникає, якщо організм має добре розвинені адаптивні механізми. Умовою виникнення захворювання і серйозного його перебігу є, за Г.Сельє, "дефіцит адаптаційної енергії, виснаження механізмів захисту". Перехід стресорної реакції в свою протилежність відбувається, якщо вона є надто сильною, дуже тривалою, що часто повторюється або якщо адаптивні механізми організму спочатку слабкі. Тривала гіперліпідемія є ще одним з несприятливих факторів стресу. При стресі підвищена мобілізація жиру з жирового депо. Активація ліполізу веде до утворення вільних жирних кислот - донаторів енергії для інтенсивно функціонуючих органів. Однак використання жирних кислот пов'язане з підвищенням споживання кисню. При його дефіциті в умовах дії стресового чинника, утилізація вільних жирних кислот порушується, відбувається їх накопичення, що ініціює ряд патологічних процесів: жирове переродження печінки, підвищення згортання крові і тромбоз судин, розвиток атеросклерозу, гіпертонічної хвороби. Крім того, стрес-реакція характеризується активацією фосфоліпаз, що супроводжується перерозподілом фосфоліпідів, утворенням лізофосфоліпідів, що володіють детергентними

властивостями. В результаті цього змінюються структурна організація, фосфоліпідний і жирно-кислотний склад ліпідного шару мембран, змінюється ліпідне оточення мембранозв'язаних білків, що виконують роль ферментів, рецепторів. Такі зміни помірного ступеня збільшують активність цих білків. Однак при надмірно тривалій та інтенсивній стрес-реакції надлишкова активація фосфоліпаз призводить до пошкодження клітинних мембран, до інактивації мембранозв'язаних рецепторів клітин, йонних каналів і насосів. Тривала гіперпродукція ГК може супроводжуватися вираженою атрофією лімфоїдної тканини. Оскільки лімфоїдна тканина є основою імунної системи, то результатом її атрофії повинні бути недостатність імунних механізмів захисту, зниження ефективності імунного нагляду, що полегшує злоякісну трансформацію клітин.

Таким чином, стрес-реакція при певних умовах може перетворитися з ланки адаптації організму до різних факторів в ланку патогенезу різних захворювань. В даний час показана роль стресу як головного етіологічного чинника виразкових уражень слизової шлунка і 12-палої кишки, ішемічній хворобі серця, гіпертонічної хвороби, атеросклерозу [127].

Г.Сельє писав, що повна свобода від стресу означає смерть. Стрес - це не несприятливі життєві обставини, а захисна реакція на ці обставини, при цьому стрес може не заподіяти ніякої шкоди організму. Стрес не обов'язково і не в кожному випадку призводить до патологічних явищ. Сам Г.Сельє запропонував розрізняти 2 типу стресу - еустресс і дистрес (англ.distress - виснаження, нещастя). Еустресс - це фізіологічний стрес, адаптаційний, він мобілізує і тренує захисні ресурси організму, не завдаючи йому шкоди. Дистрес - це патологічний, шкідливий або неприємний стрес, що призводить до розвитку патології. Саме дистрес служить патогенетичною основою розвитку хвороб - хвороб адаптації, по Г.Сельє (Г.Сельє, 1979). Людина має ряд механізмів, що перешкоджають надмірній активації стрес-системи і відповідно реалізації ушкоджуючих ефектів надлишкових концентрацій стрес-гормонів. Це так звані стрес-лімітуючі механізми (Меерсон Ф.З., 1986) Інтенсивність стрес-реакції

якраз і визначається співвідношенням ступеня стимуляції стрес-реалізуючих механізмів при дії стресора на організм і активації стрес-лімітуючих факторів. Стрес-лімітуючі системи можуть бути поділені на центральні, головне завдання яких полягає в обмеженні активації центральних ланок стрес-системи, і периферичні, дія яких спрямована на підвищення стійкості клітинних структур і органів до пошкоджень. До числа периферичних стрес-лімітуючих механізмів відносяться простагландинова, антиоксидантна системи і система захисних стрес-білків теплового шоку.

Не менш важливим фактором природної профілактики стресових ушкоджень є антиоксидантна система, безпосередньо захищає клітинні мембрани від шкідливої дії вільних радикалів. Головними елементами захисту організму від дії токсичних чинників метаболізму кисню є антиоксидантні ферменти - супероксиддисмутаза, каталаза, глютатіонпероксидаза, що розщеплюють головні активні форми кисню та відновлюють окиснені молекули.

Таким чином, розвиток ЗАС і його результат залежать від ступеня вираженноості стрес-реалізуючих та стрес-лімітуючих систем і характеру їх взаємодії [127].

Наслідком ІР скелетної мускулатури є хронічна енергетична недостатність останніх у вигляді виснаження міоцитів, пулу креатинфосфату і зростання внутрішньоклітинної концентрації лактату внаслідок активації анаеробного шляху утворення АТФ. Паралельно відбувається пригнічення активності ферментів, які забезпечують аеробний шлях енергетичного метаболізму, що супроводжується зменшенням кількості мітохондрій, загальної площі мітохондріальних крист і збільшення гліколітичних міофібрил ІІ типу з одночасним зменшенням міофібрил І типу. Зростання концентрації Н+ внаслідок накопичення лактату викликає дисфункцію Са2+ -насоса, завдяки якому забезпечується узгодження між розслабленням і скороченням міофібрил [128].

Інсулін активує надходження глюкози в клітини скелетних м'язів і жирової тканини. Ці клітини містять багато глюкозного транспортера (GLUT - glucose transporter) 4 типу. Інсулін викликає його появу на клітинній поверхні, тим самим запускаючи транспорт глюкози в клітини. В м'язових клітинах ця глюкоза запасається у вигляді глікогену, а в клітинах жирової тканини вона надходить у гліколіз, а з його продуктів синтезуються жири. Інсулін діє і на гепатоцити - клітини основного метаболічного органу - печінки. У них він також стимулює синтез глікогену і перетворення глюкози в ліпіди. На відміну від жирової тканини, печінка не є депо жирів. Вона активно експортує їх в інші тканини, в тому числі жирову, за допомогою ліпопротеїдних частинок.

Гепатоцити не мають інсулін-залежного переносника GLUT4 і тому інсулін діє на них за механізмом, відмінним від такого в міоцитах і адипоцитах. Він пов'язаний зі зміною активності ферментів трьох метаболічних блоків, але не з транспортом глюкози в клітини. По-перше, інсулін пригнічує глікогенфосфорилазу, що гальмує розпад і підсилює синтез глікогену в печінці і м'язах. По-друге, він активує ферменти гліколізу і прискорює розщеплення глюкози до ацетил-коферменту А - субстрату для синтезу жирних кислот. Паралельно, інсулін інактивує ферменти глюконеогенезу, гальмуючи зворотний синтез глюкози. По-третє, інсулін знімає блок з ключового ферменту синтезу жирних кислот - ацетил-КоА-карбоксилази, тим самим стимулюючи утворення Малоніл-КоА. До того ж, інсулін пригнічує активність ліпази, що розщеплює тригліцериди, сприяючи їх утворенню з жирних кислот. Таким чином, сумарна дія інсуліну на всі тканини-мішені спрямована на зрушення метаболічної рівноваги в бік перетворення глюкози на глікоген і ліпіди [128].

Разом з тим, для організму важливо зберігати баланс між поглинанням, синтезом і виведенням ліпідів з печінки. Зрушення цього балансу в бік накопичення ліпідів веде до системної реакції, що зачіпає всі інсулін-залежні органи, і призводить до розвитку ІР.

Протягом тривалого часу вважалося, що інсулінові сигнальні механізми реалізуються переважно на периферії, проте доведено, що інсулін спричиняє

нейромодулюючу дію у мозку. Доведено, що інсулін безпосередньо забезпечує метаболізм глюкози в структурах ЦНС. Стимульований інсуліном транспорт глюкози в нейронах збільшує активність холінергічних синапсів в ЦНС, які створюють субстрат для реалізації вищих мозкових функцій. Інсулін бере участь в реалізації численних церебральних функцій, включаючи пізнання і пам'ять.

Системна координація інсулін-залежних тканин здійснюється ЦНС спільно з гіпоталамо-гіпофізарною системою. Ці органи також відносять до інсулін-залежних тканин. Вони отримують аферентні стимули від шлунка від греліну, підшлункової залози від інсуліну і жирової тканини від лептину. Інсулін і лептин діють в одному напрямку, стимулюючи запасання енергії у вигляді глікогену в печінці і м'язах і тригліцеридів у жировій тканині. При цьому інсулін викликає короткочасні, а лептин - довготривалі реакції. Гормони гіпоталамуса, такі як меланокортин, нейропептид Y, агутіподібний білок та ін., діють на гіпофіз, переводячи аферентні стимули в еферентні. За еферентну регуляцію відповідають симпатична і парасимпатична нервові системи.

Перша контролює мобілізацію енергетичних запасів, друга - їх накопичення за рахунок вагусної регуляції секреторної активності β-клітин підшлункової залози і периферичних ефектів інсуліну. Інші периферичні гормони також беруть участь в системній координації інсулін-залежних тканин. Найбільш значимі з них мають адипоцитарне походження - адипонектин, резистин інші адипокіни, або є місцевими прозапальними цитокінами, зокрема TNF-α, IL1 і IL-6 та інші [128].

Важливо підкреслити, що гормональна, та взагалі системна функціональна активація відбуваються за рахунок адаптованих змін метаболізму, в першу чергу енергетичного. Раніше нами було показано, що між змінами функції та метаболізму існує тісний зв'язок, який отримав назву функціонально-метаболічного континууму (ФМК) [1,22,23,24,21]. Інтегруючим механізмом відповідності метаболізму функціям є внутрішньоклітинні показники енергетичного обміну.

Надмірне харчування і низька фізична активність ведуть до підвищення в клітині рівня АТФ і зниження його метаболітів - АМФ. В результаті падає активність АМФ-активованої протеїнкінази (АМРК – AMP activated protein kinase). Цей фермент відіграє роль метаболічного сенсора клітини, підтримуючи енергетичний гомеостаз. Про важливість функцій АМРК говорить той факт, що вона (або її гомологи) присутні у всіх клітинах від дріжджів до людини, включаючи клітини рослин. АМРК контролює активність mTORC1.

Саме цей комплекс є головним перемикачем між катаболізмом і анаболізмом у клітині. В активному стані він стимулює анаболічні процеси, що ведуть до синтезу білка, росту і поділу клітин, ліпогенезу, а також адипогенезу - збільшення ліпідних депо організму за рахунок диференціювання преадипоцитів в адипоцити. Отримуючи сигнал від АМРК, mTORC1 втрачає активність і клітина переходить в режим катаболізму і утилізації запасів або джерел енергії, що надходять. Мабуть, цей перехід якось пов'язаний з реципрокною активацією mTORC2. Саме mTORC2 відповідає за вихід глюкозного транспортера GLUT4 на клітинну мембрану і інсулін-залежний транспорт глюкози всередину адипоцитів і міоцитів. При фізичному навантаженні йде інтенсивний гідроліз АТФ у міоцитах. Фермент аденілаткіназа регенерує АТФ в реакції 2 АДФ> АТФ + АМФ, а утворений АМФ активує АМРК. Та вимикає mTORC1 і запускає утилізацію енергетичних запасів.

Таким чином, система АМРК є також сенсором фізичного навантаження. За відсутності останньої активність АМРК знижується, а mTORC1 - зростає. Разом ці події є фізіологічно скоординованою реакцією клітин на надмірне харчування і відсутність фізичного навантаження [128].

Незважаючи на те, що гіперліпідемію розглядають як причину ІР, ІР в свою чергу прискорює подальший набір ваги і сприяє ожирінню, формуючи «хибне коло». Обмежувальна дієта і втрата ваги відновлюють чутливість до інсуліну у людей з малорухливим способом життя.

Ступінь вираженості ІР корелює з накопиченням жирів в середині клітин, а не в міжклітинному просторі. Саме внутрішньоклітинні ліпіди порушують передачу сигналу від рецептора інсуліну знижують інсулін-залежне захоплення глюкози в клітинах нежирових тканин, викликаючи розвиток ІР і ЦД 2 типу. Цей фізіологічний механізм узгоджується з уявленнями про те, що ІР розвивається раніше в печінці і скелетних м'язах, тоді як жирова тканина якийсь час залишається інсулін-чутливою. Швидше за все, ІР виявляється насамперед у печінці, і лише потім розвивається в інших органах, причому з різною часовою затримкою.

В останні роки в загальних рисах з'ясовано механізм розвитку ІР в печінці і скелетних м'язах. Вважається, що в клітинах печінки і міоцитах за виключення IRS відповідає РКС. При цьому сама РКС не фосфорилює IRS1 / 2, а лише тільки ініціює каскад зворотного зв'язку, що веде до серин-треонінового фосфорилювання IRS1 / 2. У м'язах цю функцію виконують «нові» ізоформи РКС, а саме РКС-θ, а в печінці - РКС-ε. Обидві ізоформи не вимагають йонів Ca2 + для активації, але значно більш чутливі до ліпідних метаболітів, ніж класичні ізоформи РКС. У той же час активація різних сигнальних шляхів спостерігається не тільки в умовах патології, але і є частиною нормальної фізіологічної реакції клітини. Наприклад, у здорових людей і у пацієнтів з ожирінням, але без ЦД, фізичне навантаження в аеробних умовах стимулює експресію цитокінів у скелетних м'язах (MCP1 і IL-6) і веде до активації сигнального каскаду за участю NF-kB. Однак у пацієнтів з ЦД активність цього каскаду початково висока і суттєво не підвищується при фізичному навантаженні. Разом з тим, порушення ендотеліальної функції судин патогенетично пов'язане з розвитком ІР. Виділяють роль дисфункції ендотелію як причини розвитку ІР і пов'язаних з нею станів таких як гіперглікемія, АГ і дисліпідемія. Для того, щоб з'єднатися зі своїми рецепторами, інсулін повинен перетнути ендотелій і потрапити в міжклітинний простір. У разі первинного дефекту ЕК, трансендотеліальний транспорт інсуліну порушується. Отже, може

розвинутися стан ІР. В такому випадку ІР буде вторинною по відношенню до порушення ендотеліоцитів [128].

Таким чином, загальний адаптаційний синдром, особливо стадії активації та резистентності супроводжуються суттєвими змінами ФМК, що відображають зростання енергетичного забезпечення функціональних систем, які беруть участь у стресі. Разом з тим, ці зміни ФМК можуть викликати в подальшому ряд порушень, які особливо збільшуються при хронічному стресі.

ГЛАВА 5

ФМК ПРИ ХРОНІЧНОМУ СТРЕСІ

Адаптація організму людини до дії стрес-факторів настає в результаті зміни фізіологічних констант зі збереженням рівня метаболічних процесів (фізіологічна адаптація), що забезпечується одночасними змінами біохімічного, в першу чергу енергетичного забезпечення тканин [129]. Незалежно від природи стрес-індукуючого впливу він володіє універсальністю. Організм реагує на стрес стереотипним набором біохімічних і фізіологічних процесів, протікання яких забезпечує неспецифічну або строкову адаптацію [129].

Фактори зовнішнього середовища, до яких адаптується організм, діючи різними шляхами, в кінцевому результаті призводять до одного і того ж загального комплексу порушень - дефіциту енергозабезпечення, збільшення потенціалу фосфорилювання і мобілізації енергетичних ресурсів. В результаті описаних подій ланцюг метаболічних реакцій призводить до експресії генів, що визначають чутливість клітин до дії стресорів і тривалість життя еукаріотичних організмів [130,131]. Однак, фенотипові прояви експресії генів при стресі у вигляді змін показників метаболізму є більш доступними, що знайшло широке застосування при дослідженні проблеми взаємозв'язку стресу і метаболічного синдрому [129,132,24].

Хронічний психоемоційний стрес є наслідком безперервної або періодичної тривалої дії емоційно негативних факторів. До таких належить монотонна, нецікава, одноманітна праця, наприклад біля конвейєру, стрес, в результаті психосоціальної дезадаптації і т.п. Відсутність зацікавленості і недостатня платня посилюють негативну реакцію, зумовлюють підвищення артеріального тиску. Так діє і систематична нічна праця. Тривале перебування в обмеженому просторі, спільно з несимпатичними, неприємними людьми складає важку хронічну психоемоційну атмосферу і т.д. [13]. Не втратили свого впливу, а лише змінили характер і чинники навколишнього середовища: на зміну холоду, голоду і прямій загрозі життю прийшли перенаселення, шум, гіподинамія,

незбалансованість харчового раціону, велика кількість ксенобіотиків. Дія цих факторів обумовлює з одного боку підвищення енергопотреб функцій життєдіяльності, а з іншого - для регулюючих механізмів, в тому числі клітин - тиміко-лімфатичної системи [133].

Хронічний психоемоційний стрес викликає тривалу пероксидацію ліпідів серця, активацію ліпаз і фосфоліпаз, а також сприяє розвитку атеросклерозу судин, ішемічній хворобі серця, гіпертонічній хворобі. Важливим ризик-фактором стресорного ураження міокарду, навіть у молодих людей, є так звана поведінка типу А : вона характеризує людей надзвичайно цілеспрямованих, честолюбних, амбіційних, цілком орієнтованих на кар'єрний успіх; вони не дозволяють собі розслабитися, відпочити. В них високий рівень холестерину, посилене згортання крові, рано розвивається атеросклероз і ішемічна хвороба серця, існує великий ризик інфаркту міокарду. Іншою причиною смерті при хронічному психоемоційному стресі нерідко стає аритмія шлуночків серця як наслідок збудження вагоінсулярної системи.

Нещодавні дослідження американських учених на 90 тис. людей довели, що в тих, хто постраждав від стресу на роботі, рівень холестерину в крові був на13-17% вище, ніж у контрольній групі. Паралельно з цим виявлено дуже низький рівень антиатерогенних фракцій ліпопротеїнів. Також у них збільшений ризик внутрішньосудинного тромбоутворення.

Поряд із традиційними ризик-факторами цієї патології: курінням, високим рівнем холестерину в крові, гіпертензією, діабетом психоемоційний стрес відіграє важливу причинну роль. Агресивна поведінка, яка може бути наслідком психоемоційного стресу, позитивно корелює з курінням, споживанням алкоголю, солі, високою калорійністю дієти за рахунок тваринних жирів – все це фактори атерогенезу, які діють синергічно. Цікаві дані надало епідеміологічне дослідження 1000 мешканців міста Бонну (Німеччина) віком 20-60 років. Половина обстежених жили на тихих вулицях, друга –на магістралях. Гіпертоників серед першої групи було14,6%, серед другої — 22,8%.

Протидіють розвитку атеросклерозу регулярні фізичні вправи, низьке

споживання алкоголю, відмова від куріння, дієта з низьким вмістом тваринних жирів [13].

Роль хронічного стресу у формуванні артеріальної гіпертензії

Найважливішим для людського суспільства є визначення ролі так званого психологічного стресу, який W. R. Lovallo і W. Gerin [134,135] формулюють як «…подію, яка змінює гомеостаз організму через відчуття загрози, не беручи до уваги потенційну фізичну шкоду», тобто такого стресу, який не несе прямої загрози для життя людини. Існує три рівні відповіді на стрес, залежно від реактивності серцево-судинної системи:

1) когнітивно-емоційний рівень (залучені кортикальні та лімбічні структури, розміщені над гіпоталамусом), який відповідає за індивідуальні психологічні відмінності когнітивно-емоційної відповіді;

2) автономно-ендокринний рівень (залучені анатомічні структури, локалізовані в гіпоталамусі і стовбурі головного мозку), який сполучає інформацію, отриману з верхніх центрів, з ендокринними органами та автономною системою;

3) периферичний рівень, який відповідає за індивідуальну реактивність периферії (наприклад, структурні зміни в артеріях можуть змінювати відповідь на інформацію, що надходить із ЦНС).

Результати більшості експериментальних досліджень свідчать, що тривале підвищення артеріального тиску (АТ) можуть спричинити різні стресорні агенти, які діють на будь-який із зазначених вище рівнів.

Двадцять років тому B. Folkow [136], ґрунтуючись на даних експериментів із тваринами, сформулював свою теорію виникнення стійкої артеріальної гіпертензії (АГ) на тлі хронічного стресу, згідно з якою повторна симпатична стимуляція, внаслідок якої транзиторно підвищуються АТ, ЧСС і серцевий викид, призводить до структурної адаптації судин і серця. Розвивається судинна гіпертрофія, яка у свою чергу спричиняє диспропорцію між ступенем підвищення АТ і силою стресорного стимулу, що зумовлює ще більш виражене судинне ремоделювання (хибне коло) і врешті-решт

призводить до підвищення судинного опору і трансформації транзиторного підвищення АТ у стійку АГ. Велику роль стресу у виникненні АГ засвідчують й інші дані: 1) постійна активація симпатичної нервової системи (СНС) при АГ; 2) активований стан супрабульбарних нейронів довгастого мозку при АГ; 3) надмірне виділення норадреналіну в симпатичних нервах пацієнтів з АГ [134,137]. Проте більшість експертів поділяють думку щодо відсутності переконливих даних, що саме емоційний стрес, а не стани, пов'язані з ним (розлади сну, зловживання алкоголем і кухонною сіллю, переїдання), призводить до стійкого підвищення АТ. Окремі клінічні, епідеміологічні та лабораторні дослідження продемонстрували значення психологічних чинників і поведінки людини в патогенезі захворювання, але й досі не виділено так званої типової поведінки пацієнта з АГ. Зазвичай такі особи субнормально сприймають позитивні та негативні подразники, особливо коли вивчення реакції людей є короткостроковим. Тому подібні дослідження слід проводити п

Ці запитання дискутуються з певною періодичністю протягом багатьох років, але однозначних відповідей немає. До можливих пояснень такої ситуації належить високий рівень складності механізмів формування АГ і методологічні проблеми. Так, часто дуже важко відрізнити емоцію від просто реакції, неможливим залишається виявлення наслідування інформації та її передачі в нервовій системі, складно передбачити взаємодію генетичного складника і навколишнього середовища. Окрім того, останніми роками мало уваги приділялося інтеграції психосоматичних і фізіологічних підходів, що допомогло б відповісти на частину поставлених запитань, а натомість вивчалися молекулярні та клітинні механізми, які безпосередньо не пов'язані з емоціями [134].

Аналіз даних вітчизняної і зарубіжної літератури щодо впливу стресових факторів на розвиток серцево-судинної патології показав, що хронічне стресове навантаження є одним із основних чинників прогресування найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи – ІХС та АГ. Очевидно, що з метою попередження розвитку хвороб системи кровообігу і їх

ускладнень необхідно застосовувати удосконалені підходи до проблеми впливу стресових чинників, які б охоплювали комплекс профілактичних, лікувальних та реабілітаційних заходів [138].

Вплив хронічного стресу на розвиток порушень метаболізму

Стрес психоемоційний, як і стрес фізіологічний, викликає хвилеподібну активацію вільнорадикального окиснення в крові і тканинах, зокрема в тканинах головного мозку. Короткочасний окислювальний підйом спостерігається вже в перші хвилини стресу, потім він зменшується і зникає (внаслідок реактивної активації антиоксидантних систем), а вторинний підйом відбувається на 2-4-му тижні важкого хронічного стресу з явищами виснаження. У мозку уповільнюється локальний кровотік в лімбіко-ретикулярних структурах, виникають структурні ушкодження в гіпокампі, гіпоталамусі, мозковій корі. Оксидативний стрес (ОС) відіграє вирішальну роль в стресорному ушкодженні міокарду і ендотелію кровоносних судин [13].

При ОС утворюються вільні радикали - молекули, які мають на зовнішній орбіті неспарений електрон, що надає їм підвищену реакційну здатність. Вільні радикали прагнуть отримати другий електрон від інших молекул, що призводить тим самим до порушення їх структури і функції. Вільні радикали являють собою гетерогенну групу, але найбільша їх кількість належить до сполук реактивного кисню. Окислення глюкози призводить до утворення таких ROS (reactive oxygen species), як супероксид аніон, гідропероксил, гідроксильний радикал, пероксильний радикал. Також утворюються частинки активного азоту: окис азоту, нитроген діоксид, пероксинітрит [27].

Підвищена кількість ROS, особливо супероксида аніона, викликає порушення синтезу і активності NO – головної антиатерогенної речовини ендотелію. Супероксид аніон з'єднується з NO, утворюючи сильний оксидант - пероксинітрит, в результаті чого NO втрачає свої біологічну активність і антипроліферативні властивості [27].

Пероксинітрит пошкоджує клітини шляхом нітрування білків. Нітрування пригнічує роботу К+-каналів, які відповідальні за вазорелаксацію. Також пероксинітрит здатний пошкоджувати ДНК. При пошкодженні ДНК активується нуклеарний фермент полі-АДФ-рибозополімераза, що призводить до виснаження внутрішньоклітинної концентрації НАД +. Це в свою чергу знижує активність гліколізу, уповільнює транспорт електронів і утворення АТФ, блокує гліцеральдегід-3-фосфат дегідрогеназу, сприяючи розвитку ендотеліальної дисфункції та діабетичних судинних ускладнень [128,139].

Пероксинітрит окиснює тетрагідробіоптерин (BH4 - tetrahydrobiopterin), що сприяє роз'єднанню eNOS і продукуванню супероксида аніона замість синтезу NO. Надмірне утворення супероксидних і гідроксильних радикалів ініціює окислення ЛПНЩ (ліпопротеїди низької щільності). Вважається, що ліпопротеїди, які зазнали глікоксидації, набувають більш високий атерогенний потенціал.

Перекисно-модифіковані ЛПНЩ можуть в силу своєї токсичності пошкоджувати ендотеліальний покрив артерій і накопичуватися в субендотеліальному просторі. Атерогенні ЛПНЩ в субендотеліальному просторі набувають здатність стимулювати секрецію таких БАР (біологічно активні речовини), як хемотоксини, мітогени, ряд чинників зростання, які стимулюють міграцію з медії в інтиму ГМК (гладенько-м’язові клітини) і фібробластів, їх проліферацію і синтез сполучної тканини [140].

Необхідно підкреслити, що перекисно-модифіковані ЛПНЩ інактивують і затримують утворення NO, підсилюють секрецію ЕТ-1 (endothelin-1), тим самим, сприяють спазмуванню артерій. Перекисно-модифіковані ЛПНЩ здатні змінювати структуру ДНК і викликати цитотоксичну дію, внаслідок чого порушуються регенеративно-проліферативні процеси в ЕК (ендотеліальні клітини) і формується проатерогенний стан. В результаті дії ROS відбувається індукція експресії молекул адгезії ICAM-1 (intercellular adhesion molecules, чи CD54) і VCAM-1 (vascular cell adhesion molecules, чи CD106). Це призводить до адгезії моноцитів, лімфоцитів до ендотеліальної стінки і до полегшення

проникнення переповнених ліпідами моноцитів, ліпідів, тромбоцитів в субендотеліальний простір. Відбувається акумулювання ліпідів в судинній стінці, проліферація і міграція в інтиму артерій ГМК і посилення продукції ними колагену і еластину, розвиток мікроагрегатів тромбоцитів, що, в кінцевому результаті, і призводить до розвитку атеросклерозу і тромбозу [140].

Утворені в надмірній кількості вільні радикали стимулюють локальну експресію в міоцитах і NOS (NO-synthase). Внаслідок гіперактивацiїі NOS відбувається придушення активності мітохондріальної креатинкінази - ферменту, який відповідає за транспорт синтезованої в мітохондріях енергії у вигляді фосфокреатина в цитозоль клітин, що, відповідно, поглиблює їх енергодефіцит [141].

ОС виступає тригером іншого важливого механізму ураження ендотелію при ЦД - системного запалення низької інтенсивності за рахунок збільшення продукції макрофагами прозапальних цитокінів [141]. Нарешті, ROS здатні де полімеризувати глікозаміноглікани, зокрема, гіалуронову кислоту, призводячи до зниження концентрації глікозаміногліканів в глікокаліксі, що також сприяє пошкодженню ендотелію [128].

В умовах ЦД утворення ROS відбувається за рахунок безлічі процесів: як наслідок активації PKC (proteinkinase C), поліолового шляху окислення глюкози, підвищеного утворення AGEs (advanced glycosylation end products) та ін. Варто відзначити, що підвищений рівень ряду прозапальних цитокінів і БАР (біологічно активних речовин), який спостерігається при ЦД, тому що TNFα (tumornecrosisfactor α), TGF-β (transforming growth factor beta), IL-1, AT-II, PDGFs (platelet-derived growth factors) і ін. також сприяє продукції ROS.

Виразність ПОЛ, що виявляється підвищенням показників малонового диальдегіду, дія нових кон'югатів плазми і еритроцитів, відповідає прогресуванню порушень вуглеводного обміну, а система антиоксидантного захисту характеризується значною активністю показників відновленого глутатіону і каталази вже на доклінічному етапі порушень вуглеводного

обміну. При цьому встановлена позитивна кореляція між ступенем активації ПОЛ і вираженістю ЦД [128].

Вважається доведеною важлива роль психічного чинника у виникненні ЦД [142]. Встановлено, що тривалі стресові ситуації призводять до маніфестації ЦД внаслідок переходу з латентної форми до розгорнутої, що підтверджує зв'язок між психоемоційним станом людини і особливостями вуглеводного обміну. Психотравма, формуючи осередок застійного збудження в нервових утвореннях гіпоталамуса, обумовлює гіпоксію бета-клітин підшлункової залози, призводить до порушення утворення інсуліну і розвитку ЦД. Проводячи дослідження хворих на ЦД, F. Adili та співавт. (2006) виявили у 20 % пацієнтів виразну залежність у часі між перенесеними гострими психотравмами і розвитком ознак ЦД. При цьому здійснювалася вибірка пацієнтів, у яких інтервал часу між психотравмою і початком захворювання не перевищував 1,5 місяці. Серед хворих на діабет у 33 % були виявлені міжособові взаємовідносини з оточенням, що супроводжувалися тривалим емоційним напруженням [142].

Під впливом інтенсивного і тривалого стресу реакція тривоги, фаза опору і фаза виснаження швидко змінюють одна одну. Численні хімічні процеси, необхідні для пристосування організму до нових умов існування, призводять до утворення певної кількості нерозчинних шлаків, що провокує втрату еластичності тканин. У міру зниження еластичності судин підвищується АТ, створюються передумови для виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ). Ступінь стійкості організму до дії стресового чинника визначається функціональним станом ГГАС (гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи) [143].

Активація ГГАС забезпечує адаптаційні перебудови в організмі і виступає індикатором прояву стресової реакції. З віком рівень її активності зменшується і відповідно знижуються адаптаційні можливості організму. При емоційному стресі відбувається перебудова нейрохімічних властивостей нейронів, знижується чутливість мембранних рецепторів до нейромедіаторів і

нейропептидів, в результаті чого сповільнюються постсинаптичні процеси. В результаті вищевказаних змін в емоціогенних зонах мозку формується застійне збудження, що призводить до функціональних порушень.

Встановлено, що порушення в гіпоталамо-лімбіко-ретикулярних структурах головного мозку формує загальну неспецифічну реакцію, в подальшому поширюючись на кору великих півкуль і далі на периферичні органи через ВНС, забезпечуючи адаптаційні перебудови в організмі [143].

Численні дослідження дозволяють стверджувати, що стрес і стрес-індуковані стани є незалежними факторами ризику ССЗ. Вони значно підвищують імовірність несприятливих серцево-судинних результатів: інфаркту міокарда, мозкового інсульту, загрозливих для життя аритмій, раптової кардіальної смерті. Пошкоджуючим ефектом володіє не тільки виражений стрес, але і хронічне психоемоційне перенапруження, яке з одного боку, може провокувати психічні розлади, з іншого - сприяти розвитку та прогресуванню цілого ряду соматичних захворювань, в тому числі АГ та ішемічної хвороби серця.

Надмірна активація симпатичного відділу ВНС супроводжується порушеннями гемодинаміки, що лежить в основі підвищення АТ, яке призводить до змін в механізмах регуляції кровообігу. Все це підтверджує найважливішу роль нейрогенної регуляції кровообігу в патогенезі розвитку ССЗ. Дані перетворення особливо істотні на етапі становлення захворювань, коли мають місце клінічні (схильність до тахікардії, гіперкінетичний тип гемодинаміки) та лабораторні (підвищення в крові норадреналіну) ознаки, що свідчать про симпатикотонію [143].

Систематично діючі, соціально значущі стреси здатні ініціювати не тільки підвищення АТ, а й розвиток каскаду внутрішньоклітинних біохімічних порушень кардіоміоцитів, що призводять до морфофункціональних змін і далі до стійкої гіпертензії. В цих умовах наростають кількісні і якісні зміни реакцій організму на стрес, збільшується частота стрес-індукованих станів, зокрема,

тривоги і депресії, які є найважливішими факторами ризику і результату розвитку серцевої патології. Порушується структурно-функціональне забезпечення таких найважливіших клітинних систем ССС як: ендотеліальних і гладком'язових клітин, кардіоміоцитів і фібробластів. Знижується швидкість синтезу білків, наростає інсулінорезистентність тканин і судин міокарда, відбувається погіршення метаболізму в зв'язку зі зниженням утилізації глюкози. Ці зміни є основою для розвитку дистрофічних процесів і фіброзування тканин і судин серця [143].

Зміна ендокринного статусу в умовах стресу досягається за рахунок симпато-адреналових і гіпоталамо-гіпофізарних механізмів, які є основою системних реакцій [144,145,146].

На ранніх стадіях розвитку стресових реакцій, ці фізіологічні процеси спрямовані на підтримку функцій життєво важливих органів і систем шляхом поліпшення нейрогуморальної регуляції з метою підвищення адаптації. Важливою умовою в їх реалізації є внутрішньоклітинне накопичення кальцію, яке відбувається в перші хвилини прояву стресової реакції [145,147].

В результаті підвищеного скорочення м'язових клітин збільшується синтез білків і утворення енергії в мітохондріях, відбувається оновлення клітинних структур. У серці надлишок $Ca2^{+}$ набуває токсичного характеру і може викликати загибель клітин. Виникає кальцієва тріада, що складається з контрактурних пошкоджень міофібрил, порушень функції мітохондрій, активації міофібрилярних протеаз і мітохондріальних фосфоліпаз. Все це характерно для стресових і ішемічних ушкоджень міокарда і лежить в основі розвитку первинних проявів АГ [143,145,147]. Систематична дія стрес-гормонів, зокрема катехоламінів, стимулює надходження до кардіоміоцитів $Ca2^{+}$, який через механізми «ліпідної тріади», за рахунок мобілізації лізосом і вивільнення лізосомальних протеолітичних ферментів пошкоджує внутрішньоклітинні структури і клітину в цілому [143].

Багато в чому механізми підтримки адекватного кровотоку в умовах підвищеного навантаження на серце та інші органи і системи здійснюються завдяки продукції ендотеліальними клітинами оксиду азоту (NO), рівень якого при помірно вираженому стресі підвищується. Аналогічний ефект мають цитокіни. У той же час тривалий стрес супроводжується зменшенням синтезу NO, що потенціює спазм судин. Встановлено, що стресорне та ішемічне пошкодження міокарда мають ряд загальних патогенетичних ланок [143].

Стресова реакція є багатокомпонентним патогенетичним фактором, що визначає виникнення, розвиток і прогноз ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності і АГ. Виявлено, що 3-х годинна експозиція електростимуляції емоційних центрів і центрів, відповідальних за симпатичну і парасимпатичну регуляцію міокарда призводить до незворотної альтерації клітинних структур міокарда.

Дослідженнями з використанням емоційно-больового та іммобілізаційного стресу показано, що при надмірній дії подразника адаптивні ефекти можуть перетворюватися на пошкоджуючі [143].

Систематично діючий, соціально значущий стрес здатний ініціювати не тільки підвищення АТ, а й розвиток каскаду внутрішньоклітинних біохімічних порушень кардіоміоцитів, що призводять до морфофункціональних змін і далі до стійкого підвищення АТ [65].

В дослідах на адренектомічних кроликах, яким проводили електростимуляцію вентромедіальних ядер гіпоталамуса з введенням стресових гормонів, виявлена лімітуюча роль катехоламінів і кортикостероїдів в ґенезі розвитку АГ.

В умовах хронічного стресового впливу така пристосувальна реакція зустрічається часто і може сприяти стабілізації підвищеного тиску [65].

Встановлено, що двобічна адренектомія в експериментальних тварин призводить до зниження АТ, а компенсаторне введення гормонів нормалізує його вихідний рівень.

В своїй роботі Виноградов В.В. [148] показав, що тривалі емоційно-больові стреси, призводять до виникнення першої, транзиторної фази гіпертензії. АТ у тварин підвищувався на 40-50 мм рт.ст., з подальшим зниженням до вихідних показників. Після комбінованого застосування стресових гормонів і електричного подразнення негативних емоційних центрів спостерігалося повторне стійке підвищення АТ. Автор робить висновок, що формування стійкої АГ емоційного походження здійснюється шляхом залучення до патогенетичного процесу гормонів коркового та мозкового шару надниркових залоз.

Комплексні біохімічні, фізіологічні та цитологічні дослідження у експериментальних тварин на тлі емоційно-больового стресу показали, що при збільшенні інтенсивності експозиції моделі, адаптивні реакції у відповідь на стрес можуть набувати пошкоджуючого характеру [149].

Індукований викид катехоламінів у кров викликає агрегацію тромбоцитів і їх руйнування, внаслідок чого в кров'яне русло надходять вазоактивні речовини, тромбоксан А, серотонін, гістамін, що підсилюють спазм судин. Поряд з катехоламінами важливу роль у розвитку стрес-реакції грають гормони, що впливають на реологічні властивості крові. Вони скорочують час її згортання і погіршують мікроциркуляцію тканин.

Можливо у формуванні стійкої гіпертензії емоційного походження важлива роль належить ретикулярній формації, оскільки її електрокоагуляція на рівні мосту мозку не супроводжується розвитком АГ [143].

В механізмах стійкості організму до дії системних стресових факторів важлива роль відводиться реактивності стрес-реалізуючих і стрес-лімітуючих систем. Перші природні медіатори стрес-лімітуючих систем підвищують стійкість організму до стресових пошкоджень і надають профілактичну та лікувальну дію за рахунок обмеження надмірної стрес-реакції.

Виникає «хибне коло», коли спочатку після емоційного перенапруження порушуються лімбіко-ретикулярні структури мозку, які отримують стійкість

під впливом на них гормонів кори надниркових залоз, в результаті чого формується стійка АГ [143].

Таким чином, наведені дані літератури свідчать, що при хронічному стресі виникає ситуація, коли негативні впливи, в першу чергу психоемоційні, не завжди супроводжуються зростанням функції. В клінічній практиці давно відомий стан, який набув назву «невідпрацьовані емоції». Тобто, в таких випадках значне психоемоційне напруження не реалізується у відповідному зростанні соматичних функцій. Надлишок стресорних гормонів може бути важливим патогенетичним чинником численних захворювань з групи хвороб цивілізації. У той же час стереотипність стресової відповіді виявляється в одночасній, але не адекватній функції зміні метаболізму, адже одні й ті ж самі регуляторні системи спрацьовують синхронно. Виникає стан, раніше описаний нами як сомато-регуляторний дисбаланс [1]. Одним із основних проявів якого і є неадекватність енергетичного біохімічного забезпечення організму, тобто порушення функціонально-метаболічного континууму [2,17,22,23,21,64,63,150,151]. Саме це (гіперглікемія, гіперліпемія, активація перекисно-окиснювального метаболізму) і виступає початковими патогенетичними чинниками, які відповідальні за низку патофізіологічних порушень при хронічному стресі.

ГЛАВА 6

ФМК ПРИ ЗАПАЛЕННІ

Запалення - це універсальний і найбільш поширений типовий патологічний процес, що лежить в основі більшості відомих захворювань людини [152,153,154]. Сутністю запалення є реакція організму на місцеве ушкодження, яка спрямована на ізоляцію та усунення шкідливого фактора, а потім і тканинну регенерацію. Реакція розвивається переважно місцево - у вогнищі запалення.

Реалізація ефекторних механізмів у вогнищі запалення не може здійснюватися без «ресурсної підтримки» з боку всього організму. Переважно це завдання вирішують системні механізми запальної реакції, що включають ряд взаємопов'язаних процесів: стресорна відповідь нейроендокринної системи, перш за все гіпоталамо-гіпофізарно-надниркового комплексу; генералізовані прояви імунної відповіді, гострофазна відповідь печінки, посилення лейкоцитопоезу в кістковому мозку. Основним ініціюючим механізмом для розвитку системних проявів запальної реакції є надходження в системний кровотік з вогнища запалення окремих цитокінів і деяких інших медіаторів запалення. Необхідність в ньому виникає не при будь-якому, а тільки при вираженому запальному процесі, з високим рівнем затратності метаболічних і клітинних ресурсів. Системні прояви запальної реакції різноманітні: лихоманка, нейром'язова астенія, підвищення в крові глюкози і інших енергетичних субстратів, лейкоцитоз, підвищення в крові гострофазних білків та інші адаптаційні зміни гомеостазу. Таким чином, системні прояви запальної реакції мають як загальні, так і відмінні від інших варіантів стресу на рівні цілісного організму (наприклад, від класичного стресу за Г. Сельє) риси [152,27].

В останні роки виникло поняття про системне запалення (СЗ) - як типовий, мультисиндромний, фазоспецифічний патологічний процес, що розвивається при системному пошкодженні і характеризується тотальною запальною реактивністю ендотеліоцитів, плазменних і клітинних факторів крові, сполучної тканини, а на заключних етапах і мікроциркуляторних

розладів у життєво важливих органах і тканинах (рис.5) [152].

Рис.5 Феноменологічна структура системного запалення (Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. 2012)[152]

Основними феноменами СЗ є первинна та вторинна системна альтерація при неспроможності чинників антизапальної резистентності, мікроциркуляторні розлади на тлі системного розвитку «запального» клітинного стресу, поліорганна дисфункція і системна тканинна деструкція.

Можна виділити наступні істотні ознаки СЗ як типового патологічного процесу, що відрізняють його від класичного запалення:

- наявність феномена первинного і вторинного системного пошкодження;
- генералізоване залучення базових механізмів, які при класичному запаленні локалізуються у вогнищі запалення, особливо це стосується цитокінів;
- провідну роль реакції мікросудин у всіх життєво важливих органах і тканинах;
- відсутність біологічної доцільності у локалізації патологічного процесу для організму в цілому;
- СЗ має механізми саморозвитку і є основною рушійною силою патогенезу критичних ускладнень, а саме: шокових станів різного генезу і синдрому поліорганної недостатності - головних причин смертності [152].

Слід зазначити, що окрім терміну «системне запалення» пропонувалися такі як «преімунна відповідь», «продромальний синдром» та «синдром гострої фази», що свідчить про пошук відмінного від запалення визначення цього патологічного процесу. Однак на сьогодні частіше використовується термін саме «системне запалення», або системні ознаки запалення.

Розвиток СЗ як форми відповіді на системну (значну) альтерацію супроводжується функціональною активацією клітин лімфоретикулярної системи, яка забезпечується змінами метаболізму.

Так, при СЗ відбувається посилення катаболізму, розпад жиру, глікогену, посилення глюконеогенезу, причому в скелетно-м'язовій системі превалює розпад білків до амінокислот, які транспортуються в печінку і беруть участь в утворенні глюкози і синтезі протеїнів гострої фази. Послаблюється ефективність дії інсуліну, на короткий час знижується його продукція, падає дихальний коефіцієнт і розвивається гіперглікемія і стан, що нагадує транзиторний псевдодіабет. Організм переходить на активне використання ендогенних джерел енергії. М'язова маса значно зменшується. При важких інфекціях і травмах м'язи можуть втратити більше половини ваги. Виникають гіперамінацидемія, негативний баланс азоту, збільшується втрата з сечею фосфатів, сульфатів, калію і амінокислот, креатину, креатиніну та сечової кислоти. Однак, всі ці зміни оборотні і не означають дегенерації м'язів. Разом з тим, хороше харчування під час гострої фази реакції на пошкодження не запобігає цим змінам, які носять запрограмований характер. Ч. Дінарелло (1984) вважає, що цитокіни направляють потік пластичних еквівалентів - амінокислот - у кістковий мозок і лімфоїдну тканину, а також у печінку. Метаболічні потреби ЦНС і серця при цьому захищаються гормонами стресу. В результаті складається перерозподіл метаболічних ресурсів на користь найбільш активних учасників гострої відповіді на травму і антигенну агресію.

Встановлено, що вирішальним значенням для реалізації всієї динаміки преіммунної відповіді мають інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-1 (ІЛ-1),

інтерлейкін-8 (ІЛ-8), фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α), фактор некрозу пухлин-β (ФНО-β), інтерферони α і γ (ІФН-α, ІФН-γ), а також симпатична нервова система і гормони, які беруть участь у стресі [155].

Дослідження останніх років показали, що порушення обміну ліпідів (надлишок вільних жирних кислот (ЖК) в крові і накопичення метаболічно активної жирової тканини в черевній порожнині та інших органах) є також джерелом хронічного неконтрольованого системного запалення [156].

Ядерні транскрипційні фактори (ЯТФ) - рецептори, що активуються проліфераторами пероксисом (peroxysome proliferator-activating receptors - PPAR), всі їх три типи (альфа, бета / дельта і гама) є ключовими регуляторами обміну ліпідів. Судячи з експериментальних та клінічних даних, PPAR мають протизапальну активність, тісно пов'язану з їх впливом на обмін ліпідів.

Особливістю досліджуваних процесів є подвійна роль ліпідів, багато хто з них, будучи індукторами запалення, одночасно активують PPAR, що володіють протизапальною активністю.При цьому великого значення набуває характер харчування: співвідношення насичених і ненасичених ЖК, омега-3 (ω-3) і омега-6 (ω-6) есенціальних ЖК, рівень фізичної активності, а також різні стресові фактори і генетичні особливості організму, які схиляють чашу терезів на бік запалення або нормалізації функцій імунної системи [157].

Виникненню і підтримці хронічного запалення (ХЗ) сприяють не тільки циркулюючі ЖК. Велике значення мають процеси в жирових депо, перш за все в білій жировій тканині. Метаболічно активна біла жирова тканина знаходиться головним чином у черевній порожнині, але при ожирінні розташовується також у скелетних та серцевому м'язах та інших органах. Перевантажені ліпідами зрілі адипозоцити продукують велику кількість цитокінів запалення: фактор некрозу пухлин α (ФНП- α), (MCP-1, CCL5, CXCL1, що призводить до інфільтрації макрофагами [156,157] і подальшої активації ХЗ. Це викликає розвиток інсулінорезистентності , цукрового діабету 2-го типу, атеросклерозу і артеріальної гіпертензії [156,24,17,63], які є результатом порушення функціонально-метаболічного континууму, концепція якого сформульована в останні роки, яка

вказує на відносно постійний характер метаболізму та його показників у міжклітинному середовищі, що в свою чергу тісно та адекватно пов'язано з функціональною активністю органів та клітин, складаючи єдину систему – континуум [1,2,21,22,23,64].

Основними факторами, що провокують виникнення і персистування запалення, є: 1) будь-які форми хронічного стресу, включаючи психосоціальний стрес; 2) низька фізична активність; гіпокінезія; 3) дієта західного типу з високим вмістом насичених жирних кислот; 4) вісцеральне ожиріння; 5) хронічні бактеріальні та вірусні інфекції, в тому числі порушення кишкової мікробіоти і ендотоксемії [158].

Психосоціальний та інші форми тривалого стресу викликають СЗ через зниження протизапальної активності гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи внаслідок розвитку резистентності ЯТФ - глюкокортикоїдних рецепторів до постійно підвищеної активності імунної системи [158].

Шкідливий вплив гіпокінезії обумовлений тим, що тільки працюючі м'язи продукують міокіни, які модифікують функції імунної системи і протидіють СЗ [159], а також впливають на ендотелій, жирову тканину і метаболізм у печінці [160]. Висококалорійна дієта, багата насиченими жирами, з малою кількістю харчових волокон провокує СЗ. Насичення рафінованими вуглеводами продуктів підвищує рівень С-реактивного білка незалежно від маси тіла і загальної калорійності їжі, а також збільшує ризик розвитку ЦД2 в 2,5 рази. Абдомінальне ожиріння супроводжується підвищенням секреції прозапальних цитокінів: ФНП-α, ІЛ-6 і адипокінів: лептину, резистину, а також зниженням протизапального цитокіну - адипонектину. Особи з абдомінальним ожирінням знаходяться постійно в стані СЗ. При СЗ активуються клітини крові, виділяються цитокіни: ІЛ-1, -6, ФНП-α, що веде до продукції гострофазних протеїнів: фібриногену, сіалових кислот, С-реактивного білка. Персистування цих факторів веде до постійно підвищеного рівня цитокінів [158].

Клінічно хронічне СЗ визначається як підвищення рівня прозапальних і антизапальних цитокінів у 2-4 рази на відміну від гострого локального запального процесу, при якому спостерігається підвищення цитокінів у десятки і сотні разів. Гостре запалення або закінчується нормалізацією показників, або залишається в формі СЗ. СЗ в ендотелії судин, печінки, м'язової та жирової тканини має особливе значення [158].

На молекулярному рівні запалення виникає при активації толл-подібних і ряду інших рецепторів на мембрані клітини з наступною активацією ядерних транскрипційних факторів: NFkB, ангіотензину-I і інших, що обумовлюють підвищення продукції цитокінів запалення [158,161]. Вільні, насичені, омега-6 поліненасичені і окислені жирні кислоти активують толл-подібні рецептори, ініціюючи СЗ [158].

PPAR належать до суперродини гормональних ЯТФ. Існують три ізомери: PPAR-α, PPAR-γ та PPAR-β / -δ, які кодуються різними генами і мають різне представництво в тканинах. На противагу іншим гормональним ЯТФ, що мають специфічні ліганди (наприклад, глюкокортикоїди, тироїдні гормони), PPAR активуються широким спектром метаболітів і синтетичних активаторів з різною структурою і в більшій концентрації (2-50 мкмоль / л). Природними лігандами PPAR є нативні і окиснені жирні кислоти та їх похідні.

Функціональна активність всіх ізомерів PPAR здійснюється після їх димеризації з внутрішньоядерним протеїном - ретиноїд-Х-рецептором (RXR). Після стимуляції лігандами від димерів відокремлюється корепресор і приєднується коактиватор. Комплекс PPAR/RXR, приєднуючись до специфічних ділянок в промоутерах генів, активує транскрипцію безлічі генів, що беруть участь в адипогенезі, поглинанні тканинами вільних жирних кислот, їх окисненні, метаболізмі ліпопротеїдів, гомеостазі вуглеводів і інших процесах вуглеводного, ліпідного обміну і енергетичного гомеостазу. Переважним місцем дії PPAR-α є печінка, PPAR-γ - жирова тканина, PPAR-β/-δ - м'язи. PPAR можуть негативно

впливати на транскрипцію генів шляхом трансрепресії, пригнічуючи активність інших ЯТФ, зокрема NFkB і ангіотензину, з чим пов'язують їх протизапальний ефект [158].

PPAR-α, -β/-δ і -γ експресовані в ендотелії і гладком'язових клітинах судин і мають важливе значення в регуляції функцій клітин ендотелію (ЕК) судин і патогенезі ендотеліальної дисфункції (ЕД). PPAR спричиняють протизапальний ефект в ЕК шляхом трансрепресії, пригнічуючи активність NFkB, подібно до їх дії в макрофагах [158].

Молекулярні механізми розвитку СЗ і ЦД2

Зв'язок між надлишком поживних речовин (ПР) і запаленням пов'язаний з хімічною природою нутрієнтів - біоенергетичних молекул, здатних брати участь у потенційно небезпечних у великій кількості для клітин енергоємних реакціях [162]. Клітини розвинули захисні системи, для секвестрування і обмеження впливу цих молекул, в тому числі ER - комплекс органел, контролюючий надходження ПР [163]. Тривалий надлишок калорій викликає гіпертрофію білих адипоцитів разом з оксидативним і ER-стресами, активацією NLRP3-інфламасом, що завершується апоптозом адипоцитів. Запальна реакція розвивається у відповідь на сигнали апоптичних клітин для їх утилізації. Клітини, пошкоджені надлишком нутрієнтів видаляються, обмежуючи опосередковану ними травматичність, і захищаючи організм в цілому [162].

Жирова тканина виступає в якості буферної ємності для ПР, зберігаючи зайві нутрієнти в адипоцитах у формі ліпідів. При надлишковій масі тіла та ожирінні клітини гіпертрофуються і розвивається ER-стрес, а для утилізації апоптичних адипоцитів мобілізуються лейкоцити. Переважають в інфільтраті, що формується, макрофаги, але присутні Т-клітини, В-клітини, NK і інші підтипи імунних клітин. На початку ожиріння, надлишок ПР, ER-стрес і запалення обмежуються жировою тканиною. При прогресуючому ожирінні, ємність адипоцитів виявляється перевищеною, і надлишок ПР і метаболітів звільняється в системний кровотік. Індукований нутрієнтами і метаболітами клітинний стрес поширюється за межі жирової тканини, ініціюючи

низькорівневий хронічний запальний процес у всіх метаболічних тканинах. Дія вільних жирних кислот (ВЖК), в периферичних тканинах, особливо в скелетних м'язах і печінці, призводить до зміщення у виробництві енергії від утилізації глюкози до окиснення жирних кислот, зниження експресії рецепторів Ins, транспортерів глюкози, сигнальних молекул інсулінового каскаду і підвищенню експресії ферментів, які беруть участь в катаболізмі жирних кислот. Зрушення в енергетичному обміні призводить до системної гіперглікемії, на яку β-клітини реагують компенсаторним збільшенням секреції Ins. Ця реакція β-клітин лежить в основі розвитку ІР і периферичної гіперінсулінемії, патогномонічних ознак ожиріння [162,164].

Останні досягнення показали, що тканини, які беруть участь в патогенезі ЦД2, такі як печінка, скелетні м'язи і жирова тканина, відіграють додаткову роль у розвитку захворювання. Крім того виявлені нові тканини, залучені в патогенез. У скелетних м'язах і жировій тканині ІР не тільки призводить до зниження утилізації глюкози і підвищення ліполізу, але також веде до фенотипових змін, що викликають вивільнення адипоцитокінів і міокінов. Ці молекули ефективно створюють ланцюг зворотного зв'язку по основним гормональним механізмам, шляхом встановлення стану м'якого хронічного запалення. Під впливом цих змін, навіть вузькоспеціалізовані клітини, такі як β-клітини підшлункової залози можуть набувати запального фенотипу і секретувати хемокіни [162].

У печінці ІР призводить не тільки до надмірного вивільнення глюкози в кровотік, але і змінює ліпідний обмін таким чином, що збільшена кількість циркулюючих ВЖК повторно етерифікуються, упаковуються в VLDL і експортуються в кров. В панкреатичних острівцях ІР викликає гіпертрофію (як правило при ожирінні), а також зниження співвідношення β-клітин до α-клітин і деякі, поки невизначені, клітинні зміни, які призводять до порушення реакції острівців на Ins і гіперсекреції глюкагону в умовах стресу або при глибокій генетичній схильності до захворювання [165]. Отримано також нові дані щодо дедиференціювання β-клітин і редиференціювання їх в α-клітини. У будь-якому випадку, дисфункція β-клітин перевершує значущість їх втрати у переважної більшості пацієнтів [166].

ІР пригнічує ефект інкретинів, можливо, через підвищення рівня ВЖК. В острівцях ВЖК пригнічують активацію β-клітин, послаблюючи міжклітинні комунікації. Ці численні взаємодії можуть пояснити співіснування дисфункції β-клітин і ІР навіть на ранніх стадіях ЦД2 і в стані предіабету, однак головний «двигун» в розвитку ЦД2 залишається невизначеним, ймовірно, через неоднорідний характер гіперглікемії. Те, що ІР сама по собі може призвести до дисфункції β-клітин може бути вірним для пацієнтів з важким ожирінням, у яких здатності β-клітин впоратися з підвищенням рівня глюкози в крові може бути просто недостатньо. З іншого боку, дисфункція β-клітин може призвести до ІР за рахунок самої глюкотоксичності у худих людей з генетичною схильністю до ЦД2 або у пацієнтів з рецидивами ЦД2 [167].

З ожирінням і ІР пов'язані порушення дихальної функції мітохондрій, зменшення їх кількості та щільності [168]. Було показано, що довголанцюгові насичені ВЖК, рівні яких у циркулюючій крові підвищуються при ожирінні, сприяють ІР і метаболічним порушенням, так як вони в основному метаболізуються шляхом β-окислення в мітохондріях. У роботах деяких авторів [169] показано, що зниження мітохондріального окисного потенціалу може обмежувати утилізацію ВЖК, що призводить до накопичення ліпотоксичних посередників, таких як цераміди і діацилгліцерин (DAG), які беруть участь в патогенезі ІР [169]. Існує думка, що дисфункція мітохондрій є наслідком, а не причиною ІР. Проти цього існують такі докази: Ins стимулює мітохондріальний біогенез; кількість мітохондрій і функції не змінювалися після поліпшення чутливості до Ins з втратою ваги; посилення β-окиснення в мітохондріях призводить до ІР, а інгібування β-окиснення фармакологічними інгібіторами (етомоксир або оксфеніцин) запобігало ліпідіндукованій ІР у гризунів; зниження функціональності мітохондрій було пов'язано з поліпшенням чутливості до Ins, а підвищення мітохондріальної функціональності індукувало у трансгенних мишей ІР; у здорових людей індукована ліпідною інфузією ІР була пов'язана з посиленням мітохондріального β-окиснення; на клітинних моделях показано, що агенти, що підвищують чутливість до Ins (глітазони, метформін, берберин і ін.) всі гальмували функції мітохондрій щодо виробництва АТР. Це докази того, що

надлишкова активація мітохондрій при ожирінні може призвести до ІР і сильний аргумент на користь значимості мітохондріальної дисфункції в патогенезі ІР [168].

Функціонування мітохондрій тісно пов'язане з активністю AMPK. AMPK - гетеротример, що складається з каталітичної субодиниці (α) і 2-х регуляторних субодиниць (β і γ). Фосфорилюванням метаболічних ферментів і факторів транскрипції AMPK включає катаболічні процеси - поглинання глюкози, жирних кислот і їх перетворення шляхом мітохондріального окиснення і гліколізу. Крім того, AMPK гальмує анаболічні процеси - синтез глюкози, глікогену і ліпідів [170].

Таким чином, хронічний запальний процес низької інтенсивності в метаболічних тканинах при надлишку поживних речовин, є важливим чинником, що лежить в основі розвитку ІР і ЦД2. Макрофаги є основним джерелом запальних ефекторів, які сприяють ІР, що передує ЦД2. Окиснювальний метаболізм визначає запальний статус макрофагів і процеси, які можуть відбуватися перед ER-стресом і утворенням NLRP3-інфламасом. AMPK знаходиться на перехресті метаболічно-обумовленого запалення макрофагів, контролює метаболізм мітохондрій і, отже, може визначати запальний статус макрофагів. ER-стрес і активація інфламасом викликаються аберрантною акумуляцією внутрішньоклітинних ліпідів і мітохондріальних ROS. AMPK, з урахуванням її центральної ролі у контролі енергії клітини, має життєво важливе значення для регулювання мітохондріального окисного фосфорилювання [171]. Зменшення енергетичного заряду або збільшення концентрації кальцію в клітині активують AMPK, яка потім фосфорилює численні метаболічні ферменти, що сприяють генерації ATP. У довгостроковій перспективі, активація AMPK підсилює ці ефекти за допомогою фосфорилювання транскрипційних факторів і ко-активаторів, які регулюють експресію генів [162,171]. З огляду на її важливу роль в якості датчика енергії і варіювання енергетичних потреб макрофагів, не дивно, що AMPK є істотним чинником управління запальним процесом. Докази того, що AMPK може виступати в якості ключового регулятора метаболічних шляхів, які контролюють запалення, швидко накопичуються в останнє

десятиліття. Активність AMPK знижується при дії TNF-α, ефект якого опосередкований посиленою експресією PP2Cα - головної фосфатази, яка пригнічує активність AMPK. Також активність AMPK в макрофагах знижують ліпополісахариди (LPS). Зниження активності AMPK є перемикачем від метаболізму жирних кислот до аеробного гліколізу, індукція якого в макрофагах створює умови для біосинтезу пуринів, фосфоліпідів мембран і продукції IL-1β. Про важливу роль AMPK в регулюванні запалення свідчить той факт, що макрофаги мишей з ожирінням характеризуються зниженою активністю AMPK і більш високими рівнями запалення [162]. Активність AMPK в підшкірній і вісцеральній жировій тканині людей з ожирінням також помітно знижується. Ці дослідження показують взаємозв'язок між активністю AMPK, запальними процесами в макрофагах і енергетичним метаболізмом. Отже, зниження активності AMPK пов'язано з запаленням при метаболічних захворюваннях, а активація AMPK асоціюється з протизапальними ефектами [162].

Таким чином, в останні роки було показано, що поряд із агальновідомими системними проявами, які спостерігаються при класичному запаленні, як переважно місцевому процесі, в організмі спостерігаються явища, притаманні запаленню, але не локальні, а системні. З місцевими запальними процесами системні явища запалення поєднують альтерація, з якої вони починаються, та ключова роль в ліквідації альтеративних наслідків фагоцитуючих клітин (нейтрофілів, макрофагів подекуди і інших клітин сполучної тканини). Цитокіни цих клітин є основними медіаторами подальших місцевих та локальних механізмів запалення які мають суттєві відмінності. Подальші дослідження мають відповісти на ці питання та можливо визначити системне запалення як окремий патологічний типовий процес та роль порушень ФМК у його розвитку.

ГЛАВА 7
СИСТЕМНЕ ЗАПАЛЕННЯ ТА ФМК

Запалення є потужним фактором мобілізації енергії з депо. Мобілізація енергії з депо жирової тканини (жирні кислоти) в інші тканини знаходиться під контролем нервової системи і гормонів / цитокінів. Такі цитокіни, як ФНП-α, ІЛ-1, ІЛ-6 та інші, активують вихід енергетичних речовин з адипоцитів шляхом посилення ліполізу, при якому з тригліцеридів під впливом гідролізу утворюються вільні жирні кислоти (ВЖК) і надходять в системний кровотік де транспортуються з альбуміном. ВЖК потім в нормальних умовах окиснюються в мітохондріях з утворенням аденозинтрифосфату. Підвищене утворення ВЖК може призводити до посилення витрачання енергії. Однак, коли утворення ВЖК перевищує споживання, ВЖК можуть запасатися не тільки в адипоцитах, а й інших клітинах у формі ектопічних депозитів жиру. Тоді як в умовах обмеження надходження калорій продукція ВЖК знижена, як наслідок зменшення споживання калорій з відповідним ослабленням ризику формування депозитів ектопічного жиру. Така стратегія може попереджати розвиток атеросклерозу і жирової хвороби печінки [18].

Слід підкреслити, що запальні цитокіни можуть брати участь в регуляції споживання і витрат енергії. ІЛ-1 і ІЛ-6 знижують рівень споживання їжі і попереджають гіперфагію. Такі цитокіни, як ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНП-α, викликають витрачання енергії. Спектр фізіологічної активності цитокінів пояснюється також їхньою дією на ЦНС.

Таким чином, запальні цитокіни можуть виступати в якості сигналу, що попереджає ожиріння шляхом зміни споживання і витрати енергії. Крім того, запальні цитокіни служать сполучною ланкою між периферійними тканинами і ЦНС при контролі енергетичного балансу [18].

Витрачання енергії при запаленні

Описана біологічна активність запальних цитокінів, спрямована на адипоцити і нейрони, передбачає, що запалення може пригнічувати накопичення енергії. Ці речовини здатні активувати витрачання енергії і пригнічувати споживання їжі, що підтверджується в дослідженнях на

трансгенних мишах з хронічним запаленням і в дослідженнях інфузій цитокінів [18].

На трансгенних мишах проведено дослідження ІККβ / NF-κB сигнального шляху. Цей шлях є основним сигнальним шляхом запалення. Активне вивчення його почалося після виявлення факту, що інгібітор Карра-В-β-кіназа (ІККβ) індукує ІР у мишей з ожирінням [172]. При ожирінні ІККβ активується під дією декількох внутрішньоклітинних сигналів – активнихформ кисню (АФК), стресу ЕР, діацилгліцериду (ДАГ), цераміду. Крім того, ІККβ активується і позаклітинними сигналами - ФНП-α, ІЛ-1, жирними кислотами, гіпоксією. ІККβ викликає активацію NF-κB шляхом фосфорилювання інгібітора κB-α [18].

NF-κB є всюдисущим транскрипційним фактором [173], в класичному шляху активація NF-κB опосередкована ІККβ-індукованим фосфорилюванням, протеасомно-опосередкованою деградацією IKBα. У відповідь на стрес NF-κB викликає мобілізацію ліпідів шляхом супресії активності PPARγ в ядрі. Це призводить до транскрипції запальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1, ІЛ-6, MCP-1 і т.д) [18].

При включенні альтернативного шляху NF-κB активується гіпоксією у відсутності деградації IKBα. Цей тип активації NF-κB в адипоцитах і макрофагах забезпечує розвиток хронічного запалення в жировій тканині осіб з ожирінням. Підвищення активності NF-κB може посилювати витрачання енергії. Така здатність NF-κB добре вивчена при кахексії [174] .

Був також вивчений енергетичний метаболізм у трансгенних мишей з підвищеною активністю NF-κB. Транскрипційна активність NF-κB в цих дослідженнях посилювалася або підвищеною експресією його компонента NF-κB / p65 (RELA) в жировій тканині, або інактивацією компонента NF-κB/ p50 (NF-κB1) загальним вимкненням гена. У цих моделях відзначалося підвищення рівня ФНП-α та ІЛ-6 в крові і посилення витрати енергії протягом дня і ночі. При цьому спостерігалося підвищення витрати кисню і продукції вуглекислого газу у мишей. Рухова активність у цих тварин не змінювалась, але споживання їжі зростало, підвищувалися рівні ФНП-α та ІЛ-6 в жировій тканині і макрофагах. В умовах дієти з високим вмістом жиру обидві лінії мишей були

захищені від розвитку ожиріння і ІР [175].

Отримані результати припускають, що транскрипційний фактор NF-κB підсилює витрати енергії і гальмує її накопичення. Активність NF-κB, спрямована на витрачання енергії, може опосередковуватися цитокінами запалення.

Таким чином, NF-κB може збільшувати витрати енергії за допомогою підвищення рівня цитокінів запалення. У двох експериментальних моделях на трансгенних мишах з активацією NF-κB спостерігався розвиток системного запалення з підвищенням концентрацій ФНП-αта ІЛ-6 в сироватці крові [175].

Експресія матричної РНК ФНП-α та ІЛ-1 була підвищена в жировій тканині і макрофагах. Рівень цих цитокінів позитивно корелює з рівнем енергетичних витрат в організмі. У трансгенних мишей з дефіцитом цих цитокінів або їх рецепторів посилювалося накопичення енергії, що передбачало зниження рівня енерговитрат. Такий позитивний баланс енергії спостерігався у тварин з дефіцитом ФНП-α, ІЛ-1 і ІЛ-6 [176]. Навпаки, коли у трансгенних мишей посилювалася активність зазначених цитокінів, знижувалося накопичення енергії з розвитком «худого» фенотипу [177].

Тобто, цитокіни можуть регулювати енергетичний баланс, діючи на гіпоталамус, використовуючи механізми ЦНС. Крім центральних механізмів цитокіни можуть використовувати і периферичний - шляхом активації мітохондрій в клітинах тканин з подальшим підвищенням енерговитрат.

ФНП-α і ІЛ-1 підсилюють мітохондріальні функції через активацію PGC-1 (Peroxisomeproliferator-activatedreceptorgammacoactivator 1-alpha-PPARγкоактиватор-1). Така активність запальних цитокінів може регулювати споживання енергії в клітинах тканин, багатих мітохондріями, таких як печінка, скелетні м'язи і бура жирова тканина [18].

Отже, запалення може бути також мішенню дії лікарських препаратів в терапевтичній корекції енергетичного метаболізму [178].

У той же час, зміна способу життя сучасної людини, переважно пов'язана з гіподинамією, підвищенням калоражу споживаної їжі і накопиченням енергії, призводить до формування нового патологічного процесу. В значній мірі

провідні прояви такого процесу залежать від індивідуальної реактивності організму і індивідуальних дефектів клітинних програм.

Разом з тим, накопичення надлишку енергії викликає розвиток хронічного запалення. Багато експериментальних та клінічних результатів дослідження ожиріння і обмеження калоражу (ОК) підтверджують цю позицію [18].

Запалення може посилювати енерговитрати за принципом зворотного зв'язку для боротьби з надлишком енергії. Така концепція розширює наше розуміння біологічного значення запалення при ожирінні. Це також дозволяє зрозуміти механізм зниження рівня запалення під впливом ОК. Таким чином, запалення може регулювати енергетичний баланс впливом як на периферичні органи і тканини, так і на ЦНС.

На периферії запалення індукує мобілізацію жиру і окиснення для підсилення енерговитрат. Запалення може також викликати витрата енергії шляхом екскреції глюкози з сечею як результат ІР та гіперглікемії.

У ЦНС запалення може пригнічувати споживання їжі і активувати нейрони для збільшення витрати енергії.

Внаслідок неповноцінного функціонування системи зворотного зв'язку порушується процес витрачання енергії і починається накопичення жиру - даний процес назвали «стійкістю до запалення». ОК запобігає накопиченню енергії, що, в свою чергу, обмежує чинники ризику розвитку хронічного запалення [18].

Запалення в структурі метаболічних порушень

Довготривалий надлишок енергетичних субстратів є головним патогенетичним механізмом розвитку метаболічного синдрому [24].

З позицій інтегративної фізіології МС можна розглядати як синтропію захворювань внутрішніх органів, в основі якої лежать системне запалення, ІР, ліпотоксічність і інші процеси, що залежать від активації ядерного чинника kB (NF-kB) [179,161]. Така активація NF-kB відображає функціонування організму в умовах дії нового поєднання чинників зовнішнього середовища, коли системи

адаптації не встигають еволюціонувати. Тому, відповідно, підходи до лікування такого синтропного стану як МС, повинні обов'язково включати модифікацію способу життя індивіда [179].

Каскад біологічних подій, який формує природний захист організму від пошкодження або інфекційних факторів, є життєво необхідною частиною імунної системи. Як правило, цей процес являє собою швидку відповідь із значним підвищенням рівня медіаторів запалення в циркуляції. Загальноприйнято, що підвищення рівня СРБ в сироватці крові понад 10 мг / л відображає присутність клінічно значимого запалення. Сучасні дані вказують на те, що постійне підвищення рівня циркулюючих маркерів запалення (навіть в межах верхньої межі норми) є фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань [180,181]. Крім СРБ, ІЛ-6, ФНП-α та деякі інші білки реактанти гострої фази, цитокіни і їх розчинні рецептори достовірно пов'язані з підвищеним ризиком деяких хронічних захворювань, включаючи ССЗ, ЦД і т.д. ІЛ-6 і ФНП-α здатні посилювати секрецію СРБ гепатоцитами [179].

Як стало відомо в кінці минулого століття, СЗ блокує відомі метаболічні ефекти інсуліну: поглинання глюкози м'язовою, жировою, нервовою тканиною і гальмування синтезу глюкози в печінці. Це призводить до компенсаторного підвищення продукції інсуліну β-клітинами підшлункової залози - створення гіперінсулінемії. Гіперінсулінемія десятки років компенсує приховану гіперглікемію та ЦД2 (гіперглікемія натще) і маніфестує тільки після виснаження функції β-клітин. Але це ще не найважливіше. Інсулін є анаболічним гормоном, що стимулює проліферацію, диференціацію клітин і процеси запалення. Ці його ефекти не блокуються цитокінами СЗ, а, в умовах гіперінсулінемії, значно посилюються, що призводить до глибоких розладів метаболізму, що і є фактором пошкодження тканин, а паралельно також прискорюють розвиток атеросклерозу, судинних катастроф і пухлинних процесів [182].

Сьогодні не викликає сумнівів той факт, що в патогенезі судинних ушкоджень при атеросклерозі важливу роль відіграють циркулюючі в крові

фактори запалення і прокоагулянти та активно обговорюється роль хронічного запального процесу. Наявність ЦД асоційована з підвищенням рівня маркерів субклінічного системного запалення, відомо, що вміст маркерів запалення, таких як СРБ, цитокіни, фібриноген, лейкоцити периферичної крові, більш високий, ніж у хворих на ІХС без ЦД. Протягом останніх десятиліть ІР не тільки розглядають як фактор ризику атеросклерозу, але описується схожість в патогенезі цих двох станів. Припускають, що атеросклероз і ІР мають схожі патофізіологічні механізми, головним чином за рахунок дії двох головних прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлин альфа (ФНП-α) і інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) [183].

Разом з тим, поведінкові чинники можуть бути пов'язані з хронічним низькоінтенсивних запаленням (з невеликим підвищенням концентрації біомаркерів) і внаслідок цього - з деякими хронічними захворюваннями, пов'язаними із запаленням. Логічно, що зміна способу життя, корекція поведінкових факторів можуть викликати деяке зниження рівня хронічного системного запалення, що може мати важливе клінічне значення. Чисельні фармакологічні впливи (інгібітори АПФ, статини, тіазолідиндіони і т.д.) здатні знижувати інтенсивність запалення, що доводиться зменшенням концентрації СРБ в клінічних дослідженнях. Більш того, отримані обнадійливі дані, що зниження маси тіла і збільшення фізичних навантажень може бути не менш ефективним, ніж медикаментозна терапія [179,184].

Як відомо, жирова тканина функціонує як орган, який продукує цитокіни, реактанти гострої фази запалення і т.д. Джерелом цих адипокінів не є адипоцити як такі, а макрофаги, що інфільтрують жирову тканину. Є дані, що рівень ІЛ-6 і розчинних рецепторів ФНП, що вивільняються підшкірною жировою тканиною, корелював з ІМТ і вмістом жиру в організмі. Рівень експресії гена і білка ФНП-α підшкірною жировою тканиною і вісцеральною жировою тканиною в осіб з ожирінням вище, ніж в осіб з нормальною масою тіла [179].

Таким чином, в осіб з підвищеним вмістом жирової тканини спостерігається підвищена експресія і секреція цитокінів.

Існує гіпотеза, що підвищена маса жирової тканини впливає на розвиток хронічного запалення, що підтверджується тим, що зменшення маси тіла знижує рівень запалення [179].

Відомо, що різке збільшення фізичного навантаження призводить до збільшення концентрації прозапальних цитокінів та реактантів гострої фази. У той же час регулярні і тривалі фізичні навантаження можуть знижувати базальну концентрацію маркерів запалення [179].

Проведено безліч досліджень, які показали наявність зворотної залежності між збільшенням концентрації СРБ в плазмі, а також інших цитокінів [179,185].

Більшість досліджень зниження маси тіла внаслідок обмеження раціону показали лінійну залежність між зниженням маси тіла і зменшенням активності запалення [179].

Один із механізмів впливу зниження маси тіла на рівень системного запалення - зменшення продукції цитокінів жировою тканиною. Великою кількістю досліджень показано, що зниження калорійності раціону впливає на експресію генів і продукцію цитокінів у підшкірній жировій тканині - спостерігалося зниження продукції ФНП-α і ІЛ-6. Сучасні дані підтверджують, що зменшення маси тіла і фізичні навантаження знижують місцеву продукцію ІЛ-10 і ФНП-α. Отримано дані про те, що корекція способу життя призводить до зниження експресії прозапальних генів і підвищенню протизапальних. Було показано, що у літніх людей концентрація СРБ та ІЛ-6 зворотньо корелювала з об'ємом фізичного навантаження навіть при нормалізації ІМТ [186], схожі дані були отримані і при відновленні пацієнтами обсягу домашньої активності і роботи. Проведено дослідження залежності рівня СРБ від інтенсивності навантаження на тредміле, виявлено дозозалежне зниження продукції цього біомаркера запалення [179,187].

Таким чином, збільшення обсягу фізичної активності призводить до зниження ризику появи високих концентрацій маркерів хронічного запалення. Взаємовідносини між фізичною активністю і запаленням не залежать тільки від ожиріння, що визначається ІМТ. Так як ІМТ не є прямим показником

кількості жиру в організмі, то залишається до кінця нез'ясованим питання про відмінності у пацієнтів із загальним абдомінальним ожирінням.

Таким чином, персистуюче низькоінтенсивне хронічне запалення може бути важливим патофізіологічним компонентом багатьох хронічних захворювань, в тому числі МС. У зв'язку з цим надзвичайно важливою є розробка терапевтичних стратегій для зниження рівня такого запалення. Є дуже мало достовірних наукових даних про можливе зниження рівня запальних маркерів, який знаходиться на верхніх межах нормальних значень [179]. Проте, саме гіперпродукція прозапальних цитокінів, яка спостерігається при важких локальних запаленнях, або при системному характері альтерації формує системні механізми запалення та відіграє провідну роль у їх метаболічному забезпеченні. Однак, хронічний характер системного запалення, особливо у поєднанні з харчовим надлишком енергетичних субстратів, викликає ряд системних порушень, у тому числі МС, ЦД2, та атеросклероз, що є прямим наслідком порушення ФМК, як головної умови адекватного енергетичного забезпечення функції [1,2,17,21,22,23,64,27,63,150,151,188,189,190].

ГЛАВА 8

ФМК ТА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

В сучасній літературі досить багато публікацій, присвячених метаболічному синдрому. Метаболічний синдром - це симптомокомплекс, що включає в себе абдомінальне ожиріння, зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну, гіперінсулінемію, дисліпідемію, який веде до порушення всіх видів обміну, цукрового діабету 2 типу та розвитку артеріальної гіпертензії. В теперішній час питання метаболічного синдрому вважається одним з основних чинників у медико-соціальній та економічній спрямованості сучасного суспільства, що призводить до скорочення тривалості життя і погіршення її якості [191].

Порушення обміну речовин, що поєднуються з наявністю певної клінічної симптоматики, об'єднані в різні синдроми, давно привертають увагу лікарів всього світу.Так, ще великий Гіпократ у IV столітті до н. е. описав Habitus apoplexicus. У 1922 р Ф. Ланг при спостереженні за хворими з артеріальною гіпертензією пов'язував її з ожирінням, порушенням вуглеводного обміну і подагрою. А в 1923 р E. Kylin описав синдром, в якому поєднувалися АГ, гіперглікемія і гіперурикемія. Різні поєднання специфічного абдомінального ожиріння, що пояснюється метаболічними порушеннями, з деякими клінічними синдромами отримували різні назви. Серед них фігурували «метаболічний трисиндром» (J. Camus, 1966), «поліметаболічний синдром» (P. Avogaro, 1967), «синдром достатку» (H. Mehnert і H. Kuhlmann, 1968),«гормональний метаболічний синдром» (P. Bjorntorp, 1972) і «метаболічний судинний синдром» (M. Hanefeld, 1981) [192].

У 1989 р N. Kaplan ввів термін «смертельний квартет», що включає гиперліпідемию, АГ, порушення толерантності до вуглеводів і інсулінорезистентності. Найбільш прийнятим терміном для позначення цього феномена в даний час є термін «метаболічний синдром», запропонований в 1981 Hanefeld, W. Leonardt, хоча основоположником теорії про МС вважають

американського вченого G. Reaven, який серед спостережень за порушеннями метаболізму виявив резистентність до інсуліну. Його Бантігтонська лекція, прочитана у 1988 р, увійшла в історію медицини як «народження МС» [193]. З того часу в рекомендаціях різних експертних комісій по МС (ВООЗ, 1998; Національний комітет США з холестерину, 2001; Міжнародна федерація діабету, 2005) часто пропонуються критерії діагностики, які дещо відрізняються один від одного [192].

Визначення, критерії діагностики

Існує три основні напрямки у діагностиці МС. Перший базується на провідній ролі ІР у формуванні МС і встановленні МС за лабораторними показниками ІР, гіперінсулінемії та супутніх біохімічних змін. Другий – на первинності генералізованого або абдомінального ожиріння, третій − на виявленні інших критеріїв МС − дисліпідемії, АГ [194].

Окремі автори вважають недоцільним обмежувати МС п’ятьма критеріями і пропонують альтернативні моделі, у склад яких додатково входять мікроальбумінурія, гіперурикемія, гіперфибриногенемія, підвищення С-реактивного протеїну і фактора некрозу пухлин –α (TNF-α), неалкогольна жирова хвороба печінки, гіперандрогенемія, синдром полікистозних яєчників [194].

Згідно з рішенням кардіометаболічної комісії США (2015 р.) виділяють за домінуючими проявами такі патофізіологічні підтипи МС: — ліпідний (атерогенна дисліпідемія); — судинний (протромботичні, протизапальні чинники, артеріальна гіпертензія); — ожиріння (синдром обструктивного апное уві сні, неалкогольний гепатоз); - інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу, гестаційний діабет, синдром полкістозу яєчників; — інші чинники ризику (гормональна дисфункція, хронічна ниркова недостатність, гіперурикемія). Для практичних лікарів найбільш раціональними й вигідними є критерії діагностики МС, рекомендовані Adult Treatment Panel III: — абдомінальне (вісцеральне) ожиріння (окружність талії понад 102 см у чоловіків та понад 88 см у жінок); —

підвищений артеріальний тиск (більше ніж або дорівнює 130/85 мм рт.ст.); — рівень глюкози в плазмі крові натще (понад 6,1 ммоль/л); — підвищення рівня тригліцеридів (понад 1,7 ммоль/л); — зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (менше від 1,0 ммоль/л у чоловіків і менше від 1,3 ммоль/л у жінок) [195].

Етіопатогенез

Поширеність метаболічного синдрому в 2 рази перевищує поширеність цукрового діабету, і в найближчі 25 років очікується збільшення темпів його зростання на 50%. Частота народження синдрому варіює в широких межах від 10,6% в Китаї до 24% в США [191].

За даними ВООЗ чисельність пацієнтів з МС у 2025 р. може досягнути рівня 500 млн осіб, що у 2 рази більше, ніж з ЦД 2 типу. Спостерігається безперервний процес омолодження та стійкий ріст частоти МС у дітей, точні дані якого не встановлені в зв’язку з відсутністю уніфікованих критеріїв його ідентифікації, але припускають, що вона коливається в межах4−9% [194].

Складно знайти єдину першопричину в етіопатогенезі МС, настільки тісно вони взаємопов'язані. Основу МС становить інсулінорезистентність, або порушена біологічна відповідь тканин організму на дію інсуліну, що супроводжується зниженням споживання глюкози тканинами. При цьому в більшій мірі порушується неокиснювальний шлях споживання цього вуглеводу - синтез глікогену, що є наслідком взаємодії генетичних (дефект інсулінових рецепторів) і зовнішніх факторів, особливо формування андрогенного ожиріння і зниження об'ємного кровотоку в капілярах скелетної мускулатури в результаті їх вазоконстрикції, а це позначається на збільшенні шляху дифузії глюкози до клітин [191,196]. Органи-мішені АГ у осіб з ожирінням уражуються набагато раніше і їх зміни значно більш виражені, ніж у хворих на гіпертонію без ожиріння. Вченими доведено, що ІР і супутня гіперінсулінемія запускають ряд патологічних реакцій, тісно асоційованих з дисфункцією ендотелію і формує

«хибне коло», що призводить до метаболічних захворювань [191,196] (Рис.6) [195].

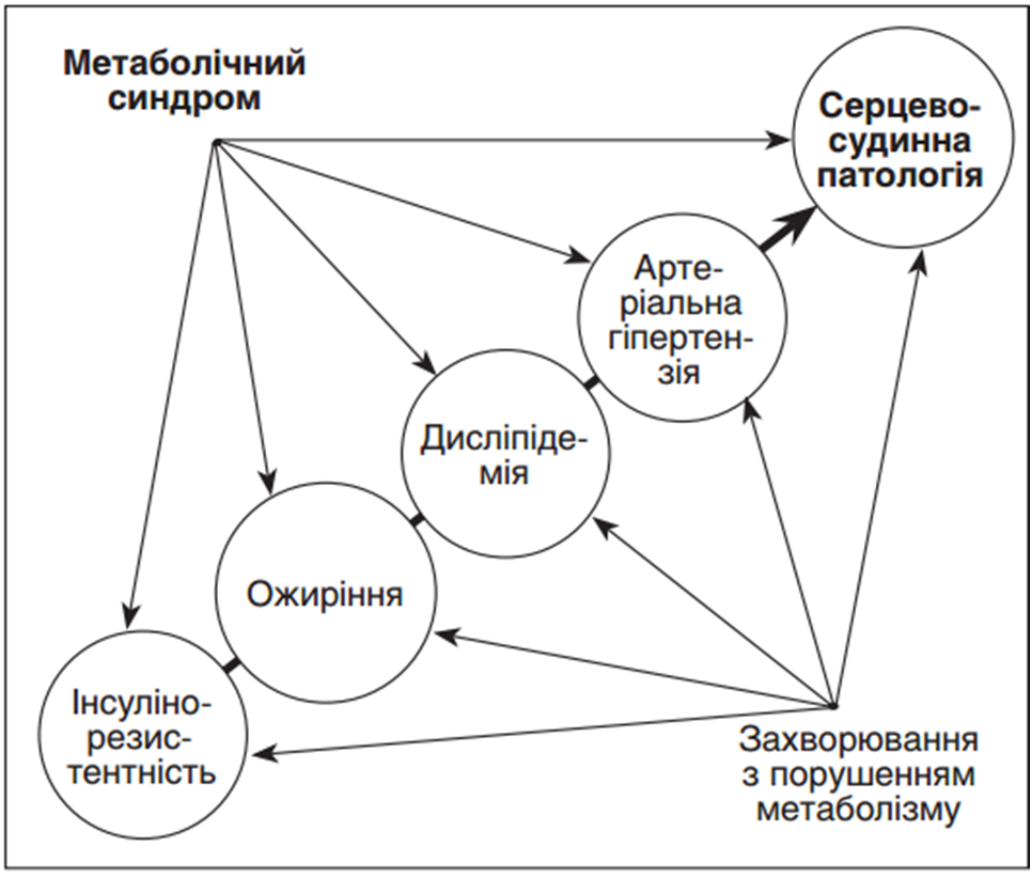

Рисунок 6. Взаємодія компонентів метаболічного синдрому та інших метаболічних захворювань, що збільшує ризик розвитку серцево-судинної патології (Ляшук Р.П.,2017) [195]

З огляду на виразність метаболічних порушень при ожирінні його відносять до хвороб порушеного обміну. Ожиріння проявляється позитивним енергетичним балансом, що розвивається під впливом ферментних, нервових і гормональних факторів. Зокрема, при збільшенні надлишкової маси тіла підвищується функція інсулярного апарату підшлункової залози, знижується соматотропна, тиреотропна й збільшується кортикотропна функція гіпофізу, зростає швидкість секреції кортизолу. Порушення механізмів регуляції метаболічних процесів при ожирінні супроводжується характерними змінами жирової тканини, залежно від яких ожиріння підрозділяється на гіперпластичне, що проявляється збільшенням кількості адипоцитів і виникає в

ранньому дитячому віці або генетично дертерміноване спадковістю, і гіпертрофічне, що розвивається в дорослому віці й характеризується збільшенням розміру адипоцитів. Ожиріння як пандемія пов'язане з формуванням саме останнього, що пов'язано з аліментарним харчовим фактором і становить до 75% випадків [60].

В основі абдомінального ожиріння лежить надмірне споживання тваринних жирів, що містять насичені жирні кислоти. Якщо маса споживаного жиру перевершує можливості організму по його окисненню, відбувається розвиток і прогресування ожиріння. Насичені жирні кислоти, в надлишку надходять з їжею, викликають структурні зміни фосфоліпідів клітинних мембран і порушення експресії генів, що контролюють проведення сигналу інсуліну в клітину. У раціоні сучасної людини стало менше харчових продуктів в їх натуральному вигляді, а більше оброблених, що вимагають для приготування значної кількості масла, а також страв промислового виробництва, багатих на вуглеводи, що легко засвоюються. Свій негативний внесок у розвиток захворювання вносять популяризація «швидкої їжі», висококалорійних напоїв і комп'ютеризація дозвілля. Найбільш важливим фактором зовнішнього середовища є надмірне споживання тваринних жирів, що містять насичені жирні кислоти [191].

Як відомо схильність до розвитку ожиріння полягає у зниженні здатності до окиснення жирів. Одна з можливих причин - стан м'язів і склад м'язових волокон. Основна маса жиру в організмі окиснюється у м'язовій тканині, в її повільних і швидких оксидативних волокнах, тоді як швидкі гліколітичні волокна в м'язах позбавлені цієї здатності. Очевидно, при переважанні цього типу волокон у м'язах здатність до окиснення ліпідів буде знижена.

Зниження фізичної активності - другий за значимістю після переїдання фактор зовнішнього середовища, що сприяє розвитку ожиріння та ІР. При гіподинамії відбувається уповільнення ліполізу і утилізації тригліцеридів м'язової та жирової тканини і зниження транслокации транспортерів глюкози в м'язах, що і призводить до розвитку ІР.

Есенціальна АГ включена до комплексу симптомів, що становлять метаболічний синдром. З іншого боку, в ряді випадків АГ може бути первинною ланкою в патогенезі МС. Тривала АГ викликає погіршення периферичного кровообігу, що призводить до зниження чутливості тканин до інсуліну і до відносної гіперінсулінемії та ІР [191]. Гіперінсулінемія спочатку знижує чутливість, а потім і блокує інсулінові рецептори, внаслідок чого глюкоза і жири, що надходять з їжею, депонуються жировою тканиною, посилюючи інсулінорезистентність. З іншого боку, гіперінсулінемія пригнічує розпад жирів, сприяючи прогресуванню ожиріння. Постійна гіперінсулінемія виснажує секреторний апарат бета-клітин підшлункової залози, що призводить до порушення толерантності до глюкози [197]. Оскільки підвищена кількість вісцерального жиру поєднується з ІР, гіперінсулінемією (ГІ), дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, однією з ключових умов у формуванні обмінних порушень при МС є абдомінальний тип ожиріння. [191].

Вивчено, що головні клітини жирової тканини - адипоцити - можуть бути білими і бурими і розрізняються лише за кількістю мітохондрій, які й надають адипоцитам бурого кольору. У дорослих людей бурих адипоцитів дуже мало. В кінці 80-х років XX століття було виявлено, що жирова тканина є місцем інтенсивного метаболізму статевих стероїдів. Далі в ряді досліджень виявлено, що жирова тканина є своєрідною ендокринною залозою, яка секретує ряд гормонів біологічно активних пептидів. Припускають, що саме адипоцити сальника і заочеревинного простору є найбільш активними у розвитку МС, так як виробляють фактори, що впливають на розвиток феномена ІР. [192]

Патогенетичним поясненням провідної ролі абдомінального ожиріння є той факт, що вісцеральні адипоцити мають підвищену чутливість до ліполітичної дії катехоламінів і знижену чутливість до антиліполітичної дії інсуліну, внаслідок меншої щільності рецепторів до інсуліну, більшої щільності β-рецепторів, особливо β_3-рецепторів та глюкокортикоїдних рецепторів, ніж підшкірна жирова клітковина [194].

При ожирінні, й особливо вісцеральному, у кровообіг надходить надлишкова кількість вільних жирних кислот (ВЖК), яка в 20−30 разів більша, ніж при нормальній масі тіла. Печінка перебуває в стані підвищеної напруги з елімінації зайвих ВЖК з крові, що призводить до метаболічних порушень. Одним із основних патогенетично вагомих чинників розвитку МС при ожирінні є ВЖК, які продукуються адипоцитами [194].

Для вісцеральної жирової тканини характерна більш виражена ендокринна функція, порівняно з підшкірною жировою тканиною, представлена підвищеною експресією ФНП-α, ІЛ-6, резистина, ангіотензиногена, які надходять до печінки, чим пояснюється їх вплив на печінковий метаболізм, у підшкірній жировій тканині – експресією лептину й адипонектину, які надходять до системного кровообігу [198,194].

Ожиріння супроводжується експресією ядерного рецептора PPAR-γ – важливого транскрипційного фактора, який належить до сім'ї ядерних рецепторів і регулює експресію генів у печінці та скелетних м’язах, енергетичний гомеостаз, метаболізм ліпідів, вуглеводів і процес диференціації адипоцитів, бере участь у β- та ω-окисненні ВЖК, стимулює глюконеогенез і синтез кетонових тіл, контролює синтез ліпопротеїдів зі стимуляцією утворення апо-А1 і апо-АІІ, модулює швидкість синтезу та катаболізм холестерину в гепатоцитах, регулює метаболізм амінокислот і синтез сечовини [194].

PPAR-α безпосередньо бере участь у регуляції глюконеогенезу, стимулюючи експресію кінази-4-піруватдегідрогенази, яка фосфорилює та активує піруватдегідрогеназний комплекс із перетворенням пірувату в глюкозу через реакції глюконеогенезу, а не у ВЖК у печінці. Тому при активації PPAR-печінка реагує на гіпоглікемію посиленням глікогенолізу та глюконеогенезу з вивільненням глюкози крові. З’ясовано, що інсулін може активувати STAT-протеїни, які переміщуються до ядра і з’єднуються із ДНК, активуючи транскрипцію цільових генів [199,194].

Аналіз послідовності розвитку клінічних проявів МС дозволяє припускати, що абдомінальне ожиріння є найбільш раннім його клінічним симптомом. Вважають, що процес включення патогенетичних етапів МС без абдомінального ожиріння неможливий. У той же час автори спостерігали ряд хворих, у яких при наявності вираженого абдомінального ожиріння не було ніяких проявів порушень ліпідного, вуглеводного обміну та навіть підвищення артеріального тиску. Можна думати, що наступним етапом розвитку цієї хвороби стають гепатостеатоз і жирова дистрофія підшлункової залози. В даний час в умовах діагностики МС ні гепатостеатоз, ні жирова дистрофія підшлункової залози не присутні [192].

Відповідно до сучасних уявлень, об'єднуюча основа всіх проявів МС – первинна ІР і супутня системна гіперінсулінемія. При цьому ІР - це зниження реакції інсуліночутливих тканин на інсулін при його достатній концентрації. Наявність гіперінсулінемії значно підсилює патогенний вплив основних факторів ризику і пред'являє більш жорсткі вимоги до максимально допустимих величин АТ. ІР, що виникає завдяки надлишковому накопиченню адипозної тканини є сполучною ланкою між ожирінням, порушенням толерантності до глюкози, артеріальною гіпертензією та дисліпідемією [200].

Порушення обміну ліпопротеїдів, розвиток дис- та гіперліпідемій відіграють важливу роль у патогенезі атеросклеротичного процесу та пов’язаних із ним серцево-судинних захворювань, часто фатальних, таких як раптова коронарна смерть, інфаркт міокарда, інсульт [194].

Доведено, що порушення вуглеводного обміну та розвиток ІР є ключовим компонентом МС, проявом ускладнення ожиріння, патогенетичним зв’язком між ожирінням, ЦД 2 типу та кардіоваскулярною патологією. З’ясовано, що поєднання окремих компонентів МС можливе тільки за наявності ІР. За даними деяких авторів ІР – відповідає за розвиток основних метаболічних порушень, має сувору специфічність, тоді як інші компоненти синдрому мають вторинний характер, сприяють її прогресуванню, комплексній дії, але проявляються вже на стадії клінічних змін [194].

В теперішній час не викликає сумніву роль спадкової схильності у формуванні метаболічного синдрому. У зв’язку з цим актуальним є пошук інформативних генетичних маркерів, що дозволяють своєчасно виявити пацієнтів, що відносяться до групи високого ризику розвитку метаболічного синдрому, і відповідно проводити превентивні заходи на доклінічній стадії синдрому. Разом з тим, роль генетичних факторів у розвитку компонентів метаболічного синдрому неоднозначна, що говорить про істотний внесок факторів зовнішнього середовища, таких як перинатальний розвиток, структура харчування, ступінь фізичної активності, шкідливі звички, вплив стресу в розвитку симптомокомплексу метаболічного синдрому [197]. Сучасними дослідженнями встановлено не тільки тісний зв'язок між ожирінням і іншими компонентами метаболічного синдрому, а й роль ожиріння, як фактора, що ініціює прояв метаболічного синдрому [201,202]. Дослідження переконливо демонструють, що ожиріння часто передує формуванню інших компонентів метаболічного синдрому [197]. Формування повного метаболічного синдрому відбувається через поступове збільшення компонентів, його складових. У зв'язку з цим цікаве вивчення не тільки повної форми, але й різних поєднань його компонентів. Таким чином, спадкова схильність до інсулінорезистентності та ожиріння в поєднанні з низькою фізичною активністю і надмірним харчуванням визначає розвиток ожиріння і тканинної інсулінорезистентності, і, як наслідок, - компенсаторної гіперінсулінемії з подальшим розвитком порушеної толерантності до глюкози і формуванням метаболічного синдрому [197].

Генетичні чинники ризику можуть полягати і в конституційних особливостях складу м'язових волокон, розподілі жиру, активності і чутливості до інсуліну основних ферментів вуглеводного і жирового обміну. Формування МС визначається генетичною схильністю до декількох груп генів-кандидатів [191,203]. В одну з цих груп входять гени, продукти яких визначають підвищення рівня глюкози. Кількість генів-кандидатів, які потенційно можуть впливати на дію інсуліну, дуже велике. Як в сигнальному ланцюгу дії інсуліну,

так і в процесах захоплення і метаболізму глюкози беруть участь різні білки, будь-яка зміна яких може впливати на чутливість до інсуліну [191]. Окремо слід виділити групу генів, продукти яких регулюють обмін ліпідів і розвиток ожиріння. В даний час передбачається, що з розвитком МС можуть бути асоційовані гени, що кодують аполіпопротеїн (переносник жирних кислот, пов'язаний з мембранами клітин) [191].

Дослідження патогенетичних механізмів розвитку МС розширюється. Доведено, що рівень біохімічних маркерів МС – запалення, гемостазу та нейрогуморальних маркерів підвищується ще до виникнення АГ та розвитку ЦД і в подальшому має вплив на прогресування клінічних проявів. Встановлено, що хронічний субклінічний запальний процес – невід'ємна частина МС [204]. За даними багатьох досліджень, зв'язок ступеня вираженості ІР з вмістом С-реактивного протеїну (СРП) у крові значно сильніший, ніж з показниками ожиріння [204]. Цей зв'язок пояснюється тим, що жирова тканина має велике значення в розвитку хронічного запалення низької градації та є джерелом його медіаторів, продуктів вільнорадикального окиснення [205]. При надмірному накопиченні жирової тканини відбувається її посилена інфільтрація макрофагами, які своєю чергою спричинюють хронічну активацію імунної системи шляхом продукції прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин-α, інтерлейкін-6, СРП тощо [204,206], що зумовлюють розвиток ІР як безпосередньо, так і через порушення обміну ліпідів і ліпопротеїнів з розвитком вираженої гіперліпідемії та гіпертригліцеридемії. Встановлено, що зв'язок ожиріння та підвищення прозапальної активності більшою мірою зумовлений порушенням функціональних властивостей адипоцитів та їх гіпертрофією, ніж зростанням маси жирової тканини. У хворих з МС підвищення рівня СРП асоціюється з ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, незалежно від стану ліпідного, вуглеводного обміну та інших відомих чинників ризику.

Серед біохімічних маркерів, які патогенечно пов'язані з розвитком МС значна увага приділяється лептину [204,207]. Лептин – гормональний пептид, який синтезується білими адипоцитами. Його основним біологічним ефектом є

контроль вмісту жиру в організмі шляхом регуляції балансу апетит/термогенез. У більшості осіб з аліментарним ожирінням рівень лептину підвищений у 2-7 разів, вміст його у плазмі крові зростає пропорційно ступеню ожиріння. Норма лептину в крові 3,5±0,3 мг/мл. Важливим регулятором секреції лептину є ГІ, яка розвивається при МС.

Адипоцити продукують лептин у відповідь на підвищення рівня інсуліну після їжі у здорових людей та у хворих на МС. Лептин активує викид калію з клітин, сприяє гіперполяризації мембран та пригнічує реакцію смакових рецепторів на солодкі подразники. У разі гіперполяризації β-клітин підшлункової залози пригнічується секреція інсуліну, проте індукований інсуліном синтез лептину сповільнюється катехоламінами, які активують β_2-адренорецептори. Таким чином, інсулін підвищує проникність мембран адипоцитів для глюкози, посилює ліпогенез, що має важливе значення в подальшому прогресуванні МС. Процеси метаболізму у хворих на МС часто обумовлюють дисбаланс систем гомеостазу, що може призвести до розвитку ендогенної інтоксикації (ЕІ) [204]. Також відбувається порушення функціонально-метаболічного континууму [208].

Патогенез стану, що об'єднує фактори ризику ССЗ, відомого під назвою МС, і складові його елементи залишаються до кінця не вивченими (Eckel R.H. et al., 2005). На сьогоднішній день як і раніше не узгоджені основні патогенетичні механізми МС. Відповідно до більшості публікацій в основі синдрому лежить інсулінорезистентність і центральне ожиріння (Reaven G.M., 1988; Carr D.B. et al., 2004). Крім того, описані й інші механізми, які можуть бути в основі патогенезу МС: хронічна активація імунної системи, порушення функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, зміна дії глюкокортикоїдних гормонів, хронічний стрес, продукція надлишкових кількостей цитокінів, гормонів та інших біологічно активних речовин адипоцитами (Eckel RH et al., 2005; Ford ES, 2005). Розглядається значення пре- і перинатальних факторів, роль комплексних генетичних змін, що може пояснювати фенотипову гетерогенність в різних етнічних групах. Відсутність

точних знань про патогенез МС робить його визначення скоріше попереднім, орієнтовним, ніж чітко визначеним [209]. Ситуація ще більш ускладнюється тим, що можуть існувати групи людей як з надмірною масою тіла, але без ознак «звичайних» гормонально-метаболічних порушень, так і навпаки, - з нормальною масою тіла, але з подібними порушеннями (Берштейн Л.М ., Коваленко І.Г., 2010). Чи є МС простим «кластером» факторів ризику розвитку ЦД 2-го типу і ССЗ, як постулював в останніх міжнародних рекомендаціях, або в основі його патогенезу дійсно лежить єдина причина? Найбільш часто озвучується набір окремих патогенетичних факторів: інсулінорезистентність, активність жирової тканини, імунне запалення. Очевидно, розгадка полягає в молекулярних механізмах, що лежать в основі цих синдромів [209].

Отже, необхідно проаналізувати всі відомості про метаболічний синдром, етіопатогенез якого в теперішній час є недостатньо вивченим. При МС спостерігається порушення метаболічних та гормональних показників у пацієнтів з ожирінням, що супроводжується порушенням в роботі органів - мі шеней. Тому важливим є глибокий аналіз усіх видів обміну речовин, а також ретельне обстеження пацієнтів з даною патологією для своєчасного виявлення та профілактики таких захворювань як ЦД та ССЗ.

РОЗДІЛ III

РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ФМК У ПАТОГЕНЕЗІ ХВОРОБ ЦИВІЛІЗАЦІЇ

Більше 60 років тому була сформульована концепція хвороб цивілізації. До останніх стали відносити багато захворювань серцево-судинної системи (атеросклероз, ІХС, ГХ, ЦД, МС, подагру). Деякі автори включають до цього переліку остеохондроз і навіть онкологічні захворювання. Важливо те, що захворюваність зростає, причому як в абсолютних показниках так і у відсотках, в першу чергу у жителів найбільш цивілізованих країн, що і дозволило віднести їх до цієї групи захворювань.

Закономірно постає питання про головні причини виникнення цих захворювань, особливо в зв'язку з тим, що найважливішими результатами цивілізації стало зменшення впливу на організм сучасної людини цілого ряду негативних факторів навколишнього середовища – від температурних та інших фізичних та хімічних впливів до зменшення негативного впливу мікроорганізмів, завдяки використанню технологій імунізації. Здавалося б стійкість і пристосування людини до оточуючого природного середовища, що в першу чергу проявляється у тривалості життя, повинні були бути досить значними. І дійсно, тривалість життя сучасної людини збільшилась за останні 200 років в середньому більш як у 2 рази. Однак, поруч із цим тривалість життя сучасної людини складає менше 2/3 від біологічно можливої [210]. В сучасній літературі залишається невирішеним питання про головні механізми виникнення та особливо розвитку хвороб цивілізації. Причому, саме про патогенез цих захворювань, так як у цивілізованих країнах немає жодного єдиного етіологічного фактору, який би міг викликати те чи інше захворювання з цієї групи. Аналізуючи можливі механізми патогенезу ми звернули увагу на те, що важливу роль відіграють порушення метаболізму при цій патології.

Виходячи з представленої нами концепції ФМК можна припустити, що зміни метаболізму дійсно можуть відігравати важливу роль у патогенезі хвороб цивілізації. Причому, як раніше ми відмітили, що особливе значення у ФМК

відіграє енергетичний обмін. Якщо раніше в історії людства значною проблемою була енергетична недостатність, то в теперішній час у цивілізованих країнах більш важливою є проблема надлишку енергетичних субстратів в результаті того, що надходження їх перевищує енергетичні птреби організму. Важливо, що наслідком такої зміни ФМК є не лише ожиріння з наступним розвитком МС, але і ЦД, ГХ та інші захворювання. Наступним компонентом у сучасної людини, що впливає на стан ФМК є психоемоційне напруження, що розглядається нами як основна причина стресу. Загальна схема основних механізмів порушення ФМК може бути представлена наступним чином (рис.7)

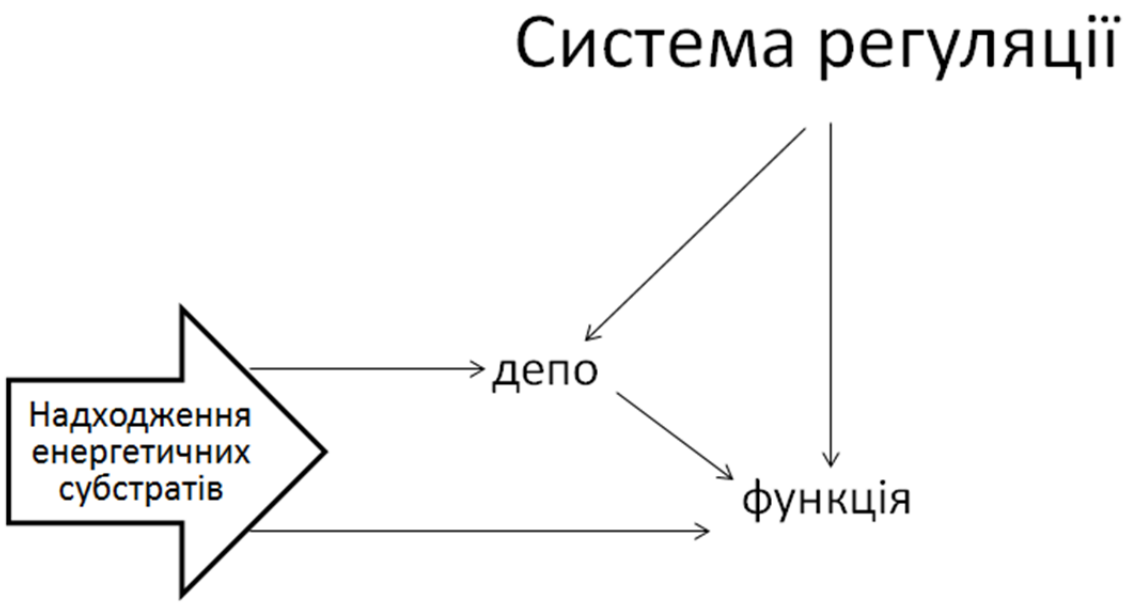

Рис.7 Загальна схема енергетичного ФМК

Кожна клітина отримує енергетичні субстрати з позаклітинного простору, причому їх кількість повинна відповідати функціональним потребам працюючих органів. Виходячи з того, що функція змінна (енергетичні потреби також), а надходження субстратів з їжею періодичне, основним механізмом, на якому базується ФМК є відносно постійний рівень субстратів у крові, причому не всіх, а переважно глюкози. Це зумовлено тим, що глюкоза є водорозчинною

і саме вона забезпечує енергетичні потреби головного мозку, які складають близько 20% від енергетичних потреб всього організму. Причому енергообмін у мозку є постійним і суттєво не зменшується навіть у період сну, більше того, стрес, психоемоційне напруження збільшують енергетичні потреби головного мозку.

Наведений у попередніх розділах аналіз літературних даних дозволяє стверджувати, що саме надлишок енергетичних субстратів не лише є причиною порушень ФМК, а і важливішою патогенетичною ланкою хвороб цивілізації. І, якщо у відношенні надлишку глюкози патофізіологічні механізми в основному визначені: гіперглікемія викликає спочатку компенсаторну гіперінсулінемію, що забезпечує ефективне депонування глюкози в жирових депо. Однак на другому етапі розвивається феномен інсулінорезистентності, який, по-суті, забезпечує захист інсулінозалежних клітин (печінки, м'язів) від надлишку глюкози, яка надходить, що пролонгує гіперглікемію і стимулює підшлункову залозу з наступним розвитком вторинної інсулінової недостатності. Таким чином замикається «хибне коло», розвивається ЦД2. Другим системним пошкодженням в організмі хворих є глікозилювання білків та інших макромолекул як наслідок гіперглікемії. Проте такий механізм є ведучим саме при ЦД, в усіх інших випадках механізм пошкодження органів та тканин менш зрозумілий. Між тим, у міжхарчовий період основна частина енергетики клітин забезпечується переважно за рахунок ліпідів, значення яких дуже велике.

Нашою робочою гіпотезою було положення про те, що саме надлишок глюкози і ліпідів та їх метаболітів можуть бути важливими патофізіологічними механізмами, що добре узгоджується з традиційними поняттями про роль ліпідів у патогенезі атеросклерозу.

З метою отримання додаткових даних та уточнення механізму можливого ураження тканин, в залежності від наявності та характеру патології нами був вивчений ФМК при захворюваннях, які відносяться до хвороб цивілізації.

ГЛАВА 1

ПОКАЗНИКИ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ФМК У ПЛАЗМІ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Відомо, що існуючі системи регуляції енергетичного гомеостазу забезпечують адекватні потреби організму, в залежності як від надходження так і використання енергії. Причому організація енергозабезпечення має свої особливості в інсулінозалежних та інсулінонезалежних тканинах. Головне в організації енергетичного забезпечення є досягнення принципу відповідності функціональним потребам організму, тобто підтримці функціонально-метаболічного континууму [1,2,63,]. Згідно з нашою гіпотезою, одним із механізмів, що ініціюють розвиток і прогресування серцево-судинних захворювань, можуть бути зміни метаболізму, які не адекватні функціональним реакціям адаптації, що супроводжується порушенням ФМК [64,22,23]. Метою даного дослідження стало вивчення метаболічних показників ФМК у здорових людей та пацієнтів, що страждають на ЦД2, та пацієнтів з АГ на фоні ЦД2 (обстежувані віком 35-45 років, тривалість захворювання 3 - 5 років, лікування –метформін) за даними дослідження деяких показників плазми крові.

На початку роботи дослідження проведено у 30 здорових осіб (20 жінок і 10 чол.) та 60 хворих на ЦД 2, з яких у 28 (19 жінок і 9 чол.) діагностовано ЦД2, а у 32 (18 жін. та 14 чол.) – ЦД2, ускладнений АГ.

Об'єкт дослідження: плазма крові. Плазму крові отримували шляхом центрифугування гепаринізованої крові (протягом 10 хвилин при 2000 об/хв.), взятої вранці натщесерце з кубітальної вени. Концентрацію АДМА визначали за допомогою рідинного хроматографа LC 5000 (фірма INGOS Чехія), довжина хвилі 340 нм, в ізократичному режимі. Для твердофазової екстракції (очищення і концентрування) застосовували картриджі AbselutNexus (фірмаVarian) [211]. Про активність процесів перекисного окиснення ліпідів судили за концентрацією ТБК-активних продуктів [212]. Визначення активності СОД

базується на встановленні відсотка блокування реакції окиснення кверцетину в присутності сироватки чи плазми крові [213]. Активність каталази визначали спектрофотометричним методом [214]. Вміст кальцію, загальних ліпідів, тригліцеридів, холестерину, сечовини визначали спектрофотометричними методами, використовуючи набори реагентів фірми "Филисит - Диагностика" (Україна, Дніпро). Вміст цинку і міді визначали спектрофотометричними методами за допомогою наборів реагентів фірми DAC-SpectroMedS.R.L (Молдова). Концентрацію лактату визначали ензиматичним колориметричним методом за допомогою набора реактивів фірми «ЛАКТАТ ВИТАЛ» (Санкт-Петербург). Відмінності між двома групами незалежних показників оцінювали за критерієм Стьюдента. *Таблиця1*

Показники метаболізму у здорових людей, пацієнтів, хворих на ЦД2, та пацієнтів з АГ на фоні ЦД2за даними дослідження плазми крові.

Показник	Здорові n=30	Хворі на ЦД2, n=28	Хворі на ЦД2 та АГ n= 32
Білок г / л	68,22 ±3,19	69,47 ± 4,31 p > 0,05	67,11 ± 5,63 p > 0,05
Ліпіди г /л	4,57 ± 0,24	5,93 ± 3,22 p < 0,02	7,12 ± 4,05 p < 0,01
Холестерол . мМ/ л	4,62 ± 0,37	6,04 ± 0,51 p < 0,01	7,59 ± 0,55 p < 0,01
Сечовина ммоль/ л	6,48 ± 0,31	8,42 ± 0,63 p < 0,02	9,65 ± 0,77 p < 0,01
Сечова кислота ммоль/ л	0,35 ± 0,02	0,41 ± 0,05 p > 0,05	0,64 ± 0,04 p < 0,01
Глюкоза ммоль/ л	5,15 ± 0,28	6,48 ± 0,52 p < 0,02	7,35 ± 0,54 p < 0,01
Лактат ммоль/л	1 ,87 ± 0,13	2,55 ± 0,91 p < 0,05	3,26 ± 0,24 p < 0,02

Примітка: р-достовірні відмінності величини показника.

Дані проведених нами досліджень, які наведені у табл.1, свідчать про те, що у хворих на ЦД2 розвиток захворювання, навіть за наявності помірної гіперглікемії, супроводжується одночасними змінами ліпідного обміну: в плазмі крові достовірно зростають рівень ліпідів та холестеролу. Поряд з цим підвищується рівень сечовини, сечової кислоти та лактату. Тобто, в умовах

відносного дефіциту глюкози в інсулінозалежних клітинах в організмі відбувається зміна структури енергозабезпечення із більшим залученням ліпідів і, можливо, білків. Однак, в інсулінонезалежних тканинах надходження глюкози напевно є навіть збільшеним. Враховуючи наявність гіперглікемії, такі зміни енергообміну відбуваються переважно за рахунок нейрогуморальних регуляторних систем, на що вказують дані, наведені у табл.2 : рівень як адреналіну так і кортизолу зростає у плазмі крові.

Таблиця 2

Йонний склад та вміст деяких гормонів у здорових людей, пацієнтів, хворих на ЦД2, та пацієнтів з АГ на фоні ЦД2 за даними дослідження плазми крові

Показник	Здорові n=30	Хворі на ЦД2, n=28	Хворі на ЦД2 і АГ n= 32
Кортизол, нм/ л	435,22 ± 16,11	502,21 ± 27,43 $p < 0,02$	573,41 ± 34,17 $p < 0,01$
Адреналін, нМ/л	3,93 ± 0,05	4,26 ± 0,35 $p < 0,05$	4,72 ± 0,29 $p < 0,05$
Кальцій, мМ/л	2,33 ± 0,12	2,43 ± 0,19 $p > 0,05$	2,29 ± 0,19 $p > 0,05$

Примітка: р- достовірні відмінності величини показника

Разом з тим, вони викликають менші зміни більш постійних гомеостатичних показників, наприклад кальцію.

Виявлене нами підвищення рівня лактату у пацієнтів з ЦД2 свідчить про зростання ролі анаеробного гліколізу в енергозабезпеченні тканин, що ймовірно пояснюється гіпоксією. Причиною гіпоксії імовірно є ендотеліальна дисфункція, що розвивається в результаті явища глікозування та активації оксидативних процесів. Підтвердженням цього є підвищення вмісту АДМА (табл.3).

Таблиця 3

Активність ферментів антиоксидантної системи у здорових людей, пацієнтів, хворих на ЦД2та пацієнтів з АГ на фоні ЦД2 за даними дослідження плазми крові

Показники	Здорові, n=30	Хворі на ЦД2, n=28	Хворі на ЦД2 і АГ n= 32
АДМА	0,146± 0,008	0,191 ± 0,008 p< 0,01	0,231 ± 0,018 p < 0,001
Каталаза, мккатал/л	3,24 ± 0,17	4,55 ± 0,32 p< 0,01	3,97 ± 0,19 p < 0,05
СОД, мкг/мл	32,17 ± 2,03	49,56 ± 3,14 p< 0,001	40,37 ± 2,08 p< 0,01
Шиф.основ, мкмоль/л	38,47 ± 2,46	49,26± 4,15 p < 0,05	58,43 ± 4,66 p < 0,02

Примітка: р-достовірні відмінності величини показника.

Можливо, що гіпоксія, ендотеліальна дисфункція призводять, як показують отримані нами результати (табл.3), до розвитку оксидативного стресу (значне збільшення концентрації шифових основ при недостатній реакції з боку антиоксидантної системи), більш вираженого у пацієнтів з ЦД2 і АГ.

Група хворих на ЦД2, ускладненого АГ, розглядалась нами як така, при якій зростає тяжкість захворювання, маркером чого є ще більш значне, у порівнянні з хворими на ЦД2 без ускладнень, підвищення рівня глюкози (табл.1), показників ліпідного обміну, лактату, сечовини та сечової кислоти. Тобто, розвиток ІР, внаслідок гіперглікемії, супроводжується зростанням змін ліпідного та білкового обмінів, що підтверджує нашу гіпотезу про роль перемикання енергозабезпечення з вуглеводного на ліпідний профіль. З подальшим порушенням ліпідного метаболізму та активації вільнорадикальних процесів. Це відбувається також за рахунок подальшої нейрогуморальної активації (табл.2). Така перебудова обміну речовин також призводить до подальшої активації ПОЛ (табл.3), причому, хоча антиоксидантні механізми (СОД, каталаза) підвищені, але вже вони недостатні щодо корекції

оксидативних процесів, судячи по підвищенню концентрації шифових основ, тобто прооксидантні процеси переважають.

Таким чином, головні відмінності були в тому, що в організмі пацієнтів з ЦД2 спостерігались явища оксидативного стресу (ОС). Про це свідчить достовірне збільшення в плазмі крові концентрації АДМА та шифових основ. Причому їх концентрації зростали при одночасній активації АОС. Одним із можливих механізмів цього можуть бути глюкокортикоїди та катехоламіни, збільшення концентрації яких підтверджує стресованість організму [27,13,188,150]. Додатковим підтвердженням цього є підвищення концентрації в крові сечовини та сечової кислоти, що можна розглядати як свідчення про катаболічні ефекти глюкокортикоїдів з розвитком глюконеогенезу. Виявлені особливості, на наш погляд, є одними з перших проявів порушення ФМК внаслідок інсулінорезистентності. Тобто, з появою інсулінової недостатності в обміні речовин відбуваються наростаючі порушення енергообміну, які викликані переважно нейро-гормональними регуляторними зрушеннями стресового характеру.Важливо, що наслідки або прояви цих процесів імовірно можуть виявлятись у всіх середовищах організму: кров, слина, конденсат повітря, що видихається, тобто мають системний характер.

Отримані нами дані поставили ряд питань. По-перше, чи дійсно за проявами порушень ФМК можна спостерігати не тільки за показниками крові, але й інших біосубстратів, що пов’язано з потребою подальшого вивчення тих змін, які відбуваються в організмі людини. Враховуючи можливість спостереження за ФМК без інвазивних втручань об’єктом дослідження була обрана слина. По-друге, виникло важливе питання про те, як у цих дослідженнях можливо вивчати не тільки базові показники ФМК у стані максимального функціонального спокою, але й їх зміни при функціональних навантаженнях. Це особливо важливо у тих випадках, коли патологія тільки починає формуватися і у стані спокою можлива суттєва компенсація змін ФМК. Тому нами була звернута увага на вивчення добового ритму обміну речовин як показника сумарного навантаження за добу.

ГЛАВА 2

ДОБОВИЙ РИТМ ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЗМУ У ЗДОРОВИХ ЛЮДЕЙ ЗА ДАНИМИ ДОСЛІДЖЕННЯ СЛИНИ

В останні роки сформульована концепція функціонально-метаболічного континууму, яка вказує на відносно постійний характер метаболізму та його показників у міжклітинному середовищі, що в свою чергу тісно та адекватно пов'язано з функціональною активністю органів та клітин, складаючи єдину систему – континуум [1,2].

Окрім того, функціональна активність ключових низькомолекулярних антиоксидантів тканин і біологічних рідин організму значною мірою може свідчити про адаптивні можливості і реакції на рівні цілісного організму [215]. Існує достатня кількість робіт, які підтверджують не травну загальноорганізменну функцію слинних залоз, яка полягає в підтримці гомеостазу головного внутрішнього середовища організму – крові [216]. Наявність особливостей функціонування ФМК при різних видах патології дає можливість розглядати зміни біологічного складу слини як можливі інформативні маркери діагностики деяких патологічних станів та їх тяжкості.

Так, відомо, що у цьому плані для вивчення показників ФМК, з метою діагностики функціональних станів та патології в організмі, важливим є можливість його динамічного моніторингу. Одним з перспективних методів слід розглядати визначення регуляторно-метаболічних показників у слині.

Відомо також, що характер циркадіанної кривої концентрації, наприклад гормонів у слині, може бути показником ступеня функціонування тієї чи іншої ендокринної залози, а дослідження ритмологіі екскреції електролітів зі слиною допомагає, наприклад, в оцінці функціонального стану симпатоадреналової системи. Більшість дослідників, які вивчали гормональний склад слини, вважають, що визначення їх концентрацій в слині може мати діагностичне значення, оскільки виявлено тісну кореляційну залежність вмісту ряду гормонів в крові і слині, причому не тільки у здорових, а й у хворих людей [217].

Слід зазначити, що використання слини може бути не тільки додатковим методом в клінічних дослідженнях, а й має багато переваг у порівнянні з аналізом крові і сечі: збір слини простий і зручний, особливо у випадку неклінічних навколишніх умов; він безболісний; ризик зараження медперсоналу значно менше, ніж при роботі з кров'ю, а вміст багатьох молекул в слині відображає їх концентрацію в крові [218,219]. Головне, що зміни метаболізму можна визначати в динаміці та після функціональних навантажень. Незважаючи на великий обсяг анатомо-фізіологічних даних про слинні залози і їх секреторні виділення, залишається невирішеним до кінця питання про те, як саме працює механізм, який керує формуванням біохімічного складу слини [219-226].

Одним з можливих підходів до вивчення ФМК, в залежності від фізіологічної активності організму, є визначення показників метаболізму і регуляторних молекул, відносно добового ритму, тобто їх порівняння вранці (мінімальна функціональна активність) та ввечері, коли в організмі спостерігаються зміни за добу, тобто має місце сумарне «життєве» навантаження.

В слині та ротовій рідині можна визначати більшість метаболітів та регуляторних молекул. Між їх вмістом у плазмі та слині є певна залежність, що дозволяє використовувати слину як інформаційний канал оцінювання метаболізму в організмі людини. При цьому повної відповідності показників слини і крові немає, що вказує на більш складний характер формування слини. Отже, важливою, хоч і до кінця не дослідженою є роль окремих метаболітів та регуляторів у слині у фізіологічних та патофізіологічних реакціях організму. Метою нашого дослідження стало вивчення добового ритму ФМК у здорових людей (у досліджуваній групі з 21 особи) за даними дослідження слини. Об'єктом дослідження була нестимульована ротова рідина (змішана слина), яку збирали вранці, натщесерце, після ретельної гігієни ротової порожнини, шляхом спльовування у стерильну пробірку. Концентрацію АДМА визначали за допомогою рідинного хроматографа LC 5000 (фірма INGOS Чехія), довжина

хвилі 340 нм, в ізократичному режимі. Для твердофазової екстракції (очищення і концентрування) застосовували картриджі Abselut Nexus (фірма Varian) [211].

Про активність процесів перекисного окиснення ліпідів судили за концентрацією ТБК-активних продуктів [212]. Активність СОД визначали спектрофотометричним методом Костюк В. А., Потапова А.Н., Ковалева Ж.В., який оснований на реакції окислення кверцетина [213]. Активність каталази визначали спектрофотометричним методом [214]. Вміст калію, натрію, кальцію, магнію, загальних ліпідів, тригліцеридів, холестерину визначали спектрофотометрическими методами, використовуючи набори реагентів фірми "Филисит - Диагностика" (Україна, Дніпро). Вміст цинку і міді визначали за допомогою наборів реагентів фірми DAC-Spectro Med S.R.L (Молдова). Вміст муцина в слині визначали спектрофотометричним методом [227]. Вміст лізоциму в слині визначали за допомогою тест культури Micrococus Lysodeicticus штам N2665 (за ступенем світлішання емульсії) [228].

Таблиця 4

Вміст йонного складу та концентрації АДМА у слині здорових людей у ранкові та вечірні години

Показник / Час доби	Магній ммоль/л	Натрій ммоль/ л	Мідь мкмоль /л	Кальцій ммоль / л	АДМА мкмоль/л
8-00 n= 21	0,34 ± 0,01	7, 45 ± 0,52	3,55 ± 0,23	1,85 ± 0,12	0,052±0,003
20-00 n= 21	0,26 ± 0,02 p< 0,05	6,94 ± 0,43 p>0,05	3,71 ± 0,28 p>0,05	1,63 ± 0,09 p>0,05	0,087±0,003 p< 0,02

Примітка: р- достовірні відмінності величини показника у ранкові та вечірні години.

Наведені дані свідчать, що умовно усі показники слини за їхніми змінам ранок/вечір можна розділити на дві основні групи.

До першої слід віднести гомеостатичні показники, що найбільш точно контролюються в організмі: натрій, кальцій, мідь (табл.4). Концентрація цих йонів практично не змінювалась, що вказує на високу стабільність йонного гомеостазу, а, як відомо, вони відносяться до найбільш точно контролюємих

констант внутрішнього середовища. Цікаво, що лише концентрація Mg++ знижувалася ввечері з 0,34±0,01 до 0,26±0,02 ($p < 0,05$).

Ми вважаємо, що це може вказувати на те, що позаклітинна концентрація цього йону не відноситься до констант йонного гомеостазу, який суворо контролюються. Напевно, саме Mg++, що протягом дня при високій м'язовій активності, відносно стану нічного спокою, надходить до внутрішньоклітинного середовища, бере участь, наприклад, у реакціях скорочення м'язів, тощо.

Таблиця5

Показники метаболізму в слині здорових людей у ранкові та вечірні години

Показник / Час доби	Білок г / л	Ліпіди г /л	Холестерин ммоль / л	Глюкоза ммоль/ л	Сечовина ммоль/ л	Сечова кислота ммоль/ л	Лактат ммоль/л
8-00 n = 21	2,11 ± 0,15	0,45 ± 0,03	0,12 ± 0,01	0,064 ± 0,003	0,95 ± 0,06	0,053 ± 0,002	0,37 ± 0,02
21-00 n= 21	2,29 ± 0,13 p>0,05	0,51 ± 0,02 p>0,05	0,15 ± 0,01 p > 0,05	0,072 ± 0,004 p > 0,05	1,22 ± 0,08 p<0,05	0,082 ± 0,005 p<0,02	0,46 ± 0,03 p<0,05

Примітка: p-достовірні відмінності величини показника у ранкові та вечірні години.

Друга група показників метаболізму представлена енергетичними субстратами (ліпідами та глюкозою) (табл.5). З їхнього боку нами зафіксовано їх зростання надвечір. Отримані результати, на перший погляд, не є зовсім логічними, адже, здавалося б, зростання функціональної активності протягом дня могло б призвести до їх використання та зменшення концентрації енергетичних субстратів у плазмі крові і, відповідно, слині. Тому їх підвищення можна пояснити лише мобілізацією із депо (жирової тканини та печінки). Це, з одного боку, вказує на можливість регуляторної активації, а з іншого – їх більш високий рівень концентрації, у разі збільшення функціонального навантаження, є саме тим «метаболічним хвостом» та відображає зміни у ФМК.

Можна зробити висновок, що це зумовлено необхідністю зростаючого енергетичного забезпечення організму, причому рівень ліпідів та холестерину може достовірно підвищуватись за рахунок мобілізації з жирового депо, тоді як рівень глюкози лише мав тенденцію до зростання, що пов'язано з набагато меншими можливостями вуглеводного депо та неоглюкогенеза.

Як показали наші результати, найменше змінювалась концентрація глюкози в слині, у вечірні години вона мала лише тенденцію до зростання з 0,064 до 0,072 (на 0,008).

До другої групи метаболічних показників слід віднести дані щодо зростання концентрації сечової кислоти 0,053±0,002 до 0,082±0,005 ($p < 0,02$), сечовини з 0,95±0,06 до 1,22±0,08 ($p < 0,05$) та молочної кислоти з 0,37±0,02 до 0,46±0,03 ($p < 0,05$). Ми розглядаємо це як свідчення того, що протягом доби збільшувався катаболізм білків (амінокислот) та пуринових основ. Однак, в досліджуваній групі, судячи з даних по недостовірному зростанню молочної кислоти, анаеробний гліколіз значно не збільшувався, тобто суттєвого аеробного енергетичного дефіциту ще не виникало – усі досліджені вели звичайний спосіб життя, не виконуючи значних фізичних навантажень. Разом з тим, у ФМК виявлені суттєві особливості процесів вільнорадикального окиснення.

Відомо, що в організмі існує фізіологічно нормальний рівень активності вільнорадикальних процесів, необхідний для регулювання ліпідного складу і проникності мембран, а також ряду біосинтетичних процесів, що визначається також функціонуванням складної тканиноспецифічної системи інгібіторів вільнорадикального окиснення [215]. При окиснювальному стресі порушується антиоксидантний захист від кисневих радикалів, що може призвести до пошкодження біомолекул і порушення фізіологічних процесів. Антиоксидантна активність (АОА) слини людини має виражений циркадіанний ритм, можливо реалізований через ефект мелатоніну, за рахунок його стимулюючої дії на ряд ферментативних систем [215].

Характер змін стану основних ланок АОЗ вивчають в різних тканинах і органах, внутрішньо- і позаклітинних рідинах (бронхоальвеолярній, мозковій,

сльозній, плазмі крові), пристінковому слизовому шарі верхніх відділів травного тракту, а також у слині [229,230]. Одним із провідних показників, що свідчить про рівень оксидативного стресу є також асиметричний диметиларгінін (АДМА).

Таблиця 6

Активність ферментів антиоксидантної системи, вміст лізоциму, муцину та деяких гормонів у слині здорових людей у ранкові та вечірні години

Показник / Час доби	Каталаза ммоль / сек· г білка	СОД од./г білка	Лізоцим мкмоль/л	Муцин г/ л	Кортизол нмоль/л	Адреналін нмоль/л
8-00 n= 21	10,45 ± 1,03	0,95± 0,06	0,194 ±0,011	1,35 ± 0,07	94,57 ± 4,11	1,88 ± 0,12
21-00 n = 21	9,57 ± 0,48 p< 0,05	0,89 ± 0,04 p<0,05	0,145 ± 0,015 p< 0,02	1,08 ± 0,08 p<0,05	98,69 ± 5,03 p< 0,05	1,46 ± 0,08 p< 0,05

Примітка: р-достовірні відмінності величини показника у ранкові та вечірні години.

Нами показано (табл.4), що рівень АДМА зростав не досить суттєво, але достовірно, ввечері з 0,052 до 0,087 (на 0,035)($p < 0,02$). Рівень СОД навпаки знижувався ($p < 0,05$) (табл. 6). Рівень каталази також достовірно знижувався ($p < 0,05$).

Добові коливання можна пояснити тим, що показник АОА також відображає вміст в біологічних рідинах низькомолекулярних речовин, що володіють антиоксидантними властивостями (вітаміни, сірковмісні амінокислоти, глутатіон, мелатонін і т. д.) [229], хоча саме оксидативний стрес стимулює активність АОА.

Акрофаза АОА в денні години також може бути пов'язана з підвищенням активності каталази, в нічні - СОД [231].

Отримані показники оксидативного стресу свідчать про те, що протягом денного періоду в організмі виникають зміни активності ПОЛ і, як наслідок, збільшення продуктів окиснення, зокрема аргініну з утворенням АДМА. Це, з

одного боку, вказує на активність процесів вільнорадикального окиснення, а з іншого – може впливати на NO-залежні функції, зокрема процеси вазодилатації.

Таким чином, отримані результати, по-перше, свідчать про наявність добових змін у ФМК, а по-друге – вони є можливим інформаційним каналом, який можна використовувати для вивчення цих змін, визначення та порівняння показників за даними ранкових та вечірніх змін, відносно функціональної активності організму за участю регуляторних систем.

Надалі наші дослідження були спрямовані на вивчення ФМК при патології.

ГЛАВА 3

ЗМІНИ ДОБОВОГО РИТМУ ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЗМУ У СЛИНІ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА КОМПЕНСОВАНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Згідно з даними літератури, за останні десятиріччя відмічається погіршення стану здоров'я населення, ріст захворюваності, в тому числі збільшення ендокринної патології [232]. На сьогодні цукровий діабет представляє серйозну медико-соціальну проблему. Внаслідок старіння населення земної кулі, підвищення розповсюдженості ожиріння, гіподинамії, вживання високовуглеводної та жирної їжі частота виникнення ЦД в усіх країнах світу неухильно зростає [233,234].

ЦД належить до числа найбільш поширених захворювань людини та посідає 3-тє місце після атеросклерозу і раку серед хвороб, які є найчастішими причинами інвалідизації і смертності хворих та є найбільш гострою медикосоціальною проблемою національної системи охорони здоров'я усіх країн світу [232]. Він спостерігається в людей усіх рас на кожному континенті і виявляється в кожній віковій групі. За даними ВООЗ, 36 млрд. людей на світі 175 млн. хворіє на ЦД і очікується, що протягом найближчих 25 років це число зросте до 250 млн. [235]. ВООЗ констатує, що ЦД призводить до підвищення смертності у 2-3 рази і скорочення тривалості життя на 10-30% [232].

Епідеміологічні дослідження ЦД в Україні свідчать про постійне збільшення числа хворих. Зокрема, у 2007 році було зареєстровано1094124 хворих на ЦД, а його поширеність склала 2354,7 хворих на 100 тис. населення, в той час як у 2000 році ця цифра складала 1845,8 хворих на 100 тис. населення [232].

До недавнього часу діагностика ЦД, контроль за станом хворого і оцінка ефективності проведеного лікування здійснювались переважно за показниками вмісту глюкози в крові. Перспективним напрямком сучасної лабораторної діагностики є пошук простих, доступних, інформативних і неінвазивних

методів та біоматеріалів. Таким доступним біологічним об’єктом дослідження є ротова рідина [236,237,238].

Значення слини набагато ширше, ніж забезпечення початкових етапів травлення. Вироблення і виділення слинними залозами біологічноактивних речовин, гормонів проявляє регулюючий вплив на більшість систем організму [232].

Раніше наведені дані, що показники слини відрізняються протягом доби при порівнянні ранкової та вечірніх проб [22]. Тобто аналіз біохімічних складових в слині може бути використаним для моніторингу загального стану здоров'я організму [239-244], що особливо важливо при метаболічних порушеннях, які виникають при ЦД 2 типу. Можливо припустити, що вивчення добових змін метаболізму хворих на ЦД 2 типу, допоможе визначити стан та механізми порушень ФМК при даній патології.

Таблиця7

Показники метаболізму у слині пацієнтів, хворих на ЦД-2, тривалість захворювання 3 -5 років, лікування –метформін, 20 жінок та 11 чоловіків, (35 – 45 років) у ранкові та вечірні години

Показник / Час доби	Білок г / л	Ліпіди г /л	Холестерин ммоль / л	Глюкоза ммоль/ л	Сечовина ммоль/ л	Сечова кислота ммоль/ л	Лактат ммоль/л
8-00 n = 21	2,59 ± 0,16	0,62 ± 0,04	0,16 ± 0,01	0,079 ± 0,005	1,25 ± 0,07	0,077 ± 0,006	0,51 ± 0,04
21-00 n= 21	2,66 ± 0,23 p>0,05	0,71 ± 0,06 p>0,05	0,24 ± 0,02 p<0,02	0,096 ± 0,006 p<0,05	1,39 ± 0,13 p>0,05	0,084 ± 0,005 p>0,05	0,65 ± 0,04 p<0,05

Примітка: р-достовірні відмінності величини показника у ранкові та вечірні години.

Дані показників метаболізму, які наведені в табл.7, свідчать про те, що у хворих на ЦД суттєвих добових змін більшості показників не спостерігається, за виключенням концентрації глюкози та лактату, які зростають достовірно, хоча і в невеликих величинах.

Єдиним було збільшення концентрації АДМА, близько як наполовину увечері, причому підвищення було статистично достовірним. Враховуючи, що підвищення АДМА може бути пов'язане зі зменшенням антиоксидантного захисту, нами було визначено активність основних ферментів каталази та СОД і показано, що вони були достовірно статистично зменшені (табл.8).

Таблиця 8

Активність ферментів антиоксидантної системи, вміст лізоциму, муцину та деяких гормонів у слині пацієнтів, хворих на ЦД-2, тривалість захворювання 3 - 5 років, лікування –метформін, 20 жінок та 11 чоловіків, (35 – 45 років) у ранкові та вечірні години

Показник / Час доби	Каталаза ммоль / сек· г білка	СОД од./г білка	Лізоцим мкмоль/л	Муцин г/ л	Кортизол нмоль/л	Адреналін нмоль/л
8-00 n= 21	14,21 ± 1,23	1,18± 0,07	0,189±0,09	1,92 ± 0,07	114,36 ± 7,28	1,64 ± 0,12
21-00 n = 21	11,38 ± 1,02 p<0,05	0,84 ± 0,07 p<0,05	0,166 ± 0,007 p<0,05	1,58 ± 0,09 p<0,02	128,42 ± 5,33 p<0,05	1,28 ± 0,06 p<0,05

Примітка: р-достовірні відмінності величини показника у ранкові та вечірні години.

Враховуючи, що при ЦД2 порушуються механізми регуляції метаболізму, ми визначили в слині концентрацію кортизолу, яка надвечір достовірно зростала, тоді як величина адреналіну – навпаки зменшувалась (табл.8).

Таблиця 9

Вміст йонного складу та АДМА у слині пацієнтів, хворих на ЦД-2, тривалість захворювання 3 -5 років, лікування –метформін, 20 жінок та 11 чоловіків, (35 – 45 років) у ранкові та вечірні години

Показник / Час доби	Магній ммоль/л	Натрій ммоль/ л	Мідь мкмоль /л	Кальцій ммоль / л	АДМА мкмоль/л
8-00 n= 21	0,32 ± 0,01	7,94 ± 0,62	3,77 ± 0,29	1,82 ± 0,16	0,071±0,005
20-00 n= 21	0,29 ± 0,02 p>0,05	7,69± 0,68 p>0,05	3,82 ± 0,31 p>0,05	1,71 ± 0,15 p>0,05	0,108±0,009 p<0,02

Примітка: р- достовірні відмінності величини показника у ранкові та вечірні години.

Надалі було показано, що не змінюються також і концентрації магнію, натрію, кальцію (табл.9).

Таким чином, у хворих на ЦД 2 у слині виявляються деякі зміни відносно здорових. Так, при порівнянні з раніше отриманими даними глюкоза, сечова кислота та лактат були підвищеними, також як ліпіди і холестерин [22]. Тобто, хоча добовий ритм показників метаболізму у слині зберігається, але зміни метаболізму вже відбуваються. Вони не є значними, але їх наявність дає нам можливість зробити висновок, що навіть при компенсованому ЦД2 у метаболізмі спостерігаються зміни, які можна пояснити порушенням вуглеводного обміну з мобілізацією як ліпідного, так і білкового обміну. Ці зміни можна спостерігати за показниками метаболізму у слині і особливо у вигляді порушення добового ритму. Як наслідок активується вільнорадикальне окиснення, що можна пов'язати із зменшенням антиоксидантного захисту (табл.9). Одночасно зростає концентрація АДМА. У виникненні змін метаболізму провідна роль належить активації гіпофізарно-надниркової системи.

Необхідно підкреслити, що зміни метаболізму спостерігаються з боку показників енергетичного обміну, які вказують на зрушення у ФМК, тоді як регуляція йонного гомеостазу не порушується (табл.9).

Таким чином, навіть при компенсованому ЦД2 в організмі спостерігаються зміни енергетичного обміну речовин, що індуковані гормональними регуляторними впливами. Ці зміни можна контролювати за допомогою добового моніторингу слини.

ГЛАВА 4

ЗМІНИ ДОБОВОГО РИТМУ ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЗМУ У СЛИНІ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

В XXI ст. неухильне зростання цукрового діабету 2-го типу і частоти його серйозних наслідків викликає велику тривогу світової медичної спільноти. Важливо, що на момент встановлення діагнозу ЦД2 поширеність ускладнень, що призводять до зниження якості життя, ранньої інвалідизації і передчасної смерті вже є достатньо висока: у 50% хворих вже є захворювання коронарних артерій, 20 % мають ретинопатію і у 20 % є мікроальбумінурія. Як відомо, основною причиною смертей у 52% пацієнтів з ЦД є серцево-судинні захворювання [245]. При ЦД ССЗ виникають у 2–5 разів частіше, ніж в осіб без даної патології. При цьому зростає ризик розвитку таких станів, як ІХС, інфаркт міокарда (ІМ), артеріальна гіпертензія, гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК). Так, 69% хворих на ЦД мають дисліпідемію, 80 % – АГ, 50–75 % – діастолічну дисфункцію, 12–22 % – хронічну серцеву недостатність (ХСН) [245].

Відомо, що АГ є фактором ризику прогресування та формування серцево-судинних ускладнень через включення патологічних механізмів, пов'язаних з ушкодженням та дисфункцією ендотелію судин, формуванням інсулінорезистентності, активацією прозапальних реакцій, порушеннями коагуляційного каскаду, який призводить до протромботичного стану, що є основою патологічних процесів, відповідальних за прогресування атеросклерозу та підвищення кардіоваскулярного ризику [60,246,247]. Ситуація ускладнюється тим, що серед пацієнтів з АГ у 50–75% відзначається супутнє ожиріння. Асоціація цих патологічних станів є "хибним колом", у якому кожний компонент є взаємообтяжувальним відносно іншого, що сприяє прогресуванню цих захворювань [60,24].

Безліч робіт останніх років вказують на зв'язок таких захворювань, як атеросклероз, ІХС, АГ, ЦД2, з погіршенням ендотелійзалежної вазодилатації, опосередкованої зменшенням ендотеліальної продукції або біодоступності оксиду азоту (NO). Ендотеліальна дисфункція (ЕД), яка при цьому виникає, є одним із провідних патофізіологічних механізмів прогресування ЦД і розвитку його ускладнень. У той же час ендотелій розглядається як один з органів-мішеней, який залучається до патологічного процесу на самих ранніх стадіях ЦД. Взаємозв’язок між ЦД і ЕД був підтверджений численними дослідженнями [128].

Ендотеліоцити як великих, так і дрібних судин є інсулінонезалежними клітинами. Тому в умовах гіперглікемії при ЦД глюкоза безперешкодно може проникати в ЕК, викликаючи патологічні біохімічні реакції всередині клітин, які є важливою причиною розвитку ЕД. Гіперглікемія затримує реплікацію ендотеліоцитів і сприяє їх загибелі шляхом посилення окислювальних процесів і глікозилювання. ЕД є інтегрованим синдромом ІР, сприяє її поглибленню, збільшення реактивності судин, кардіоваскулярним порушенням.

Розвиток ОС при ЦД супроводжується збільшенням продукції реактивних форм кисню та азоту і призводить до окиснювальної модифікації ліпідів, білків, ДНК, активації прозапальних молекул і, в кінцевому підсумку, затримує генерацію ендотеліоцитів і прискорює апоптоз. Більш того, ОС, індукований гіперглікемією, запускає механізми ушкодження β-клітин і тим самим збільшує прогресування ЦД. Активація процесів ПОЛ, утворення модифікованих ліпопротеїнів, підвищення накопичення їх у пінистих клітинах стають важливими компонентами ЕД при ЦД [128]. При ОС утворюються вільні радикали. Окиснення глюкози призводить до утворення таких ROS, як супероксид аніон, гідропероксил, гідроксильний радикал, пероксильний радикал. Також утворюються частинки активного азоту: окис азоту, нітроген діоксид, пероксинітрит. Підвищена кількість ROS, особливо супероксида аніона, викликає порушення синтезу і активності NO - головної антиатерогенної речовини ендотелію. Супероксид аніон з'єднується з NO,

утворюючи сильний оксидант - пероксинітрит, в результаті чого NO втрачає свою біологічну активність і антипроліферативні властивості [128].

Ушкодження внутрішньої мембрани мітохондрій (МХ), викликані окиснювальним стресом, призводять до неспецифічного Са-залежного збільшення проникності цієї мембрани внаслідок окиснення тіолових груп мембранних білків. При цьому з МХ звільнюються відносно низькомолекулярні метаболіти: цитохром С, NAD(H)+ та ін. Крім того, вільні жирні кислоти, які використовуються в якості дихальних субстратів, відкривають пори у внутрішній мембрані МХ. Підвищення проникності мембран МХ, вихід цитохрому С — кроки в напрямку апоптозу [13].

Отже, тема оксидативного стресу також має певний внесок в розвиток ССЗ. При оксидативному стресі відбувається підвищене утворення вільних радикалів і зниження антиоксидантної активності, що порушує баланс окисно-відновних реакцій та призводить до серйозних змін клітинної функції з наступним пошкодженням структури клітин. За участю вільних радикалів також посилюється перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), внаслідок чого настає дисбаланс між продукцією вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів, з одного боку, і вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів з іншого. Таким чином, це все може відігравати важливу роль у зниженні коронарного резерву у хворих АГ з неушкодженими коронарними артеріями [245].

Коморбідність АГ та ЦД2 є серйозноюї проблемою, що пов'язано з більш раннім розвитком ураження органів-мішеней і подальшими серцево-судинними катастрофами [248].

Гіперглікемія - основна метаболічна ознака ЦД2, проте порушення секреції інсуліну починається задовго до моменту постановки діагнозу - ще при предіабетичному рівні глікемії. Імовірність розвитку фатальних і нефатальних серцево-судинних ускладнень значно зростає не тільки при явному захворюванні, але і на стадії предіабету [249]. Вже на стадії порушення

толерантності до глюкози (ПТГ) частота ураження коронарних і мозкових артерій атеросклерозом суттєво вище, ніж при нормоглікемії. ІР є ключовою ланкою в патогенезі ЦД2, атеросклерозу, АГ та інших захворювань. ІР незалежний фактор ризику розвитку дисліпідемії, системного запалення і оксидативного стресу [250]. Опубліковані результати клінічних та експериментальних досліджень свідчать про те, що ІР викликає порушення фізіологічних механізмів вазодилатації. Вплив інсуліну на ендотелій судинної стінки опосередковується його власними рецепторами і реалізується через багатоступеневу систему проведення сигналу, пов'язану з підвищенням синтезу NO. У пацієнтів з АГ і супутнім ЦД2, в умовах ІР значно знижується індукована NO ендотелій-залежна вазодилатація. Вважають, що в результаті активності каскаду прозапальних цитокінів спостерігається накопичення жиру в адипоцитах, печінці, м'язах, β–клітинах підшлункової залози одночасно з посиленням ліполізу і розвитком ІР адипоцитів [251]. Дослідження по стратифікації ризику у пацієнтів з АГ і ЦД2, проведене в Україні показало, що майже половина пацієнтів з ЦД2 і неконтрольованої АГ мають дуже високий 4-х річний ризик кардіоваскулярних ускладнень, які характеризуються підвищеним артеріальним тиском і наявністю супутніх патологічних змін. АГ і ЦД2 є компонентами метаболічного синдрому, тому часто протікають на тлі ожиріння [251]. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про те, що у переважної більшості хворих на ЦД2 відзначають надмірну вагу або ожиріння. Так, при ожирінні І ступеня ризик ЦД2 збільшується в 2 рази, ІІ ступеня - у 5 разів, ІІІ ступеня - більш ніж в 10 разів [252].

Встановлено, що патогенетичні механізми, що зумовлюють розвиток АГ, ІР і ЦД2 , багато в чому перегукуються і призводять до прогресування захворювань і розвитку ускладнень. Супутнє ожиріння у пацієнтів з АГ і ЦД2 є фактором прогресування метаболічних порушень, ІР, активації маркерів імунного запалення і атерогенезу.

У свою чергу вісцеральне ожиріння сприяє дисбалансу продукції адипоцитокінів, що веде за собою ланцюг патофізіологічних порушень в

організмі. Дисбаланс адипоцитокінів погіршує перебіг ЦД2 і сприяє патофізіологічним змінам показників вуглеводного обміну. Таким чином, комплексний підхід до вивчення генетичних предикторов у формуванні поєднаних АГ і ЦД2 типу, і безпосередньо ІР, може сприяти вибору більш точної терапевтичної тактики у пацієнтів з АГ і ЦД 2 [248].

Останнім часом багато уваги приділяється хронотерапії для підвищення ефективності антигіпертензивного лікування, нормалізації добового профілю АТ у пацієнтів із нічними підйомами АТ («найт-пікер») або його недостатнім знижен-ням («нон-діпер»). Доведено зниження частоти серцево-судинних подій і смертності протягом п'яти років під час приймання гіпотензивних препаратів перед сном [253,], підкреслюється наявність у хворих на ЦД вегетативної регуляції АТ із відсутністю його адекватного зниження під час сну [253].

Згідно з нашою гіпотезою одним із механізмів розвитку і прогресування серцево-судинних захворювань можуть бути зміни метаболізму які не адекватні функціональним реакціям адаптації, що свідчить про порушення функціонально-метаболічного континууму (ФМК) [21].

Метою подальших досліджень стало вивчення добового ритму ФМК у пацієнтів, що страждають на ЦД2 та АГ на фоні ЦД2 за даними дослідження слини.

Відмінності між двома групами незалежних показників оцінювали за U-критерієм Манна Уїтні.

Таблиця10

Біохімічні показники слини пацієнтів з ЦД-2 (31 людина) та ЦД-2 +гіпертонія (АГ) (9 чоловік) у ранкові години (8:00). (Ме [25- перцентель, 75-перцентель])

Показник	ЦД -2	ЦД-2+АГ	Достовірність
АДМА мкмоль/л	0,071 [0,063, 0,081]	0, 141 [0,135, 0,1148]	p = 0,0028
Каталаза ммоль/с· г білка	14,45 [13,96, 15,68]	12,22 [11,96, 13,05]	p = 0,0307
СОД од./г білка	1,23 [1,11, 1,27]	1,34 [1,17, 1,39]	p = 0,0411
Лізоцим мкмоль/л	0,187 [0,179; 0,191]	0,164 [0,159; 0,171]	p = 0,0408
Магній ммоль/л	0,345[0,323, 0,362][	0.264 [0,19, 0,0334]	p = 0,0377
Натрій ммоль/л	7,851 [7,562; 8,056]	7,948 [7,669; 8,109]	p = 0,0492
Мідь мкмоль /л	3,722 [3,453; 3,834]	3,653 [3,411, 3,782]	p = 0,0527
Кальцій ммоль/л	1,862 [1,772; 1,902]	1,724 [1,684; 1,786]	p = 0,0477
Білок г / л	2,611 [2,45; 2,79]	2,309 [2,279; 2,314]	p = 0,0355
Ліпіди г / л	0,625 [0,611; 0,636]	0,637 [0,619; 0,644]	p = 0,517
Холестерин ммоль/л	0,158 [0,146; 0,169]	0,246 [0,238; 0,258]	p =0,0123
Муцин г / л	2,08 [1,85; 2,12]	1,79 [1,71; 1,92]	p = 0,0477
Сечовина ммоль/л	1,28 [1,12; 1,34]	1,35 [1,21; 1,38]	p = 0,0614
Сечова кислота ммоль/л	0,079 [0,071; 0,084]	0,075 [0,067; 0,082]	p = 0,0685
Глюкоза ммоль/л	0,082 [0,071; 0,087]	0,088 [0,073; 0,092]	p = 0,0712
Молочна кислота ммоль/л	0,56 [0,51: 0,63]	0,67 [0,59; 0,74]	p = 0,0469
Кортизол нмоль/л	116,52 [107,18; 122,05]	112,65 [105,79; 120,03]	P = 0,0521
Адреналін нмоль/л	1,67 [1,47; 1,79]	2,09 [1,88; 2,21]	p = 0,0417

Таблиця 11

Біохімічні показники слини пацієнтів з ЦД-2 (31 людина) та ЦД-2 +гіпертонія (АГ) (9 чоловік) у вечірні години (20:00). (Ме [25- перцентель, 75-перцентель])

Показник	ЦД-2	ЦД-2 + АГ	Достовірність
АДМА мкмоль/л	0,112 [0,105; 0,121]	0,155 [0,141; 0,166]	p = 0,0337
Каталаза ммоль/с· г білка	11,27 [10,79; 12,18]	14.62 [13,42; 15,71]	p = 0,0412
СОД од./г білка	0,81 [0,74; 0,92]	1,37 [1,21; 1,45]	p = 0,0365
Лізоцим мкмоль/л	0,164 [0,155; 0,173]	0,137 [0,129; 0,144]	P = 0,0405
Магній ммоль/л	0,31 [0,27; 0,35]	0,19 [0,16; 0,24]	p = 0,0392
Натрій ммоль/л	7,65 [7,01; 8,32]	7,86 [7,43; 8,55]	p = 0,0658
Мідь мкмоль /л	3,88 [3,52; 4,21]	3,54 [3,21; 3,86]	p = 0,0483
Кальцій ммоль/л	1,73 [1,57; 1,86]	1,48 [1,33; 1,60]	p = 0,0489
Білок г / л	2,69 [2,41; 2,91]	2,18 [2,09; 2,31]	p = 0,0 465
Ліпіди г / л	0,73 [0,64; 0,81]	0,69 [0,64; 0,75]	p = 0,579
Холестерин ммоль/л	0,25 [0.22; 0,28]	0,30 [0,26; 0,34]	p = 0,0605
Муцин г / л	1,59 [1,48; 1,68]	1,78 [1,61; 1,90]	p = 0,0466
Сечовина ммоль/л	1,39 [1,26; 1,52]	1,47 [1,32; 1,62]	p = 0,0552
Сечова кислота ммоль/л	0,085 [0,079; 0,092]	0.105 [0,094; 0,114]	p = 0,0492
Глюкоза ммоль/л	0,097 [0,089; 0,104]	0,092 [0,083; 0,101]	p = 0,0702
Молочна кислота ммоль/л	0,66 [0,62; 0,71]	0,72 [0,65; 0,78]	p = 0,0511
Кортизол нмоль/л	127,69 [116,32; 140,13]	126,45 [117,14; 138,32]	p = 0,0714
Адреналін нмоль/л	1,25 [1,13; 1,37]	1,79 [1,61; 1,92]	p = 0,0447

Послідовність внутрішньоклітинних окисно-відновних реакцій в організмі є тонко регульований процес. Активні форми кисню (АФК) беруть участь у важливих біологічних реакціях, проте їх надмірна продукція і накопичення можуть призвести до стану оксидативного стресу. Так, ІР супроводжується порушенням метаболізму АФК, що призводить до розвитку оксидативного стресу. Є дані, що оксидативний стрес є однією з причин розвитку м'язових розладів, що сприяють формуванню ІР. Значимість АФК і активація ПОЛ в патогенезі ускладнень ЦД2 є незаперечною. Встановлено провідну роль гіперглікемії в ініціації і потенціюванні генерації АФК. Існують вагомі докази, що пошкодження β -клітин острівців Лангерганса і, як наслідок, порушення секреції інсуліну, може бути пов'язано з активацією оксидативного стресу, опосередкованого гіперглікемією. Особливістю β -клітин є низька продукція антиоксидантних ферментів, внаслідок чого в них відбувається накопичення АФК [254].

Дані наведені у табл. 10 свідчать, що між хворими на ЦД2 і ЦД2, ускладненого АГ вже вранці існують суттєві відмінності. Головними з яких є концентрація АДМА яка вдвічі більша в групі хворих на ЦД2 з АГ, що супроводжується одночасним зменшенням активності СОД. Тобто у пацієнтів з’являються ознаки розвитку оксидативного стресу, напевно як за рахунок активації продукції активних форм кисню, так і зменшення антиоксидантного захисту.

Слід відмітити, що порушення відмічаються у показниках обміну речовин – зростав рівень холестерину та молочної кислоти. Звертає на себе увагу той факт, що рівень адреналіну був вищий у хворих на ЦД2 з АГ. Показники у слині надвечір (табл. 11) за основними показникам мали ті ж самі зміни. В обох групах хворих ще більше зростала концентрація АДМА, особливо при ЦД2, що поєднувався з АГ, а рівень адреналіну, хоча і зменшувався надвечір, але в другій групі був достовірно вищій.

Таким чином, якщо порівняти показники в слині зібраній увечері, то можна констатувати порушення, що свідчать про наявність у хворих

оксидативного стресу та зміни ФМК, які зростають у порівнянні із здоровими у хворих на ЦД2 (рис.8), приєднання АГ посилює ступінь цих порушень (рис. 9).

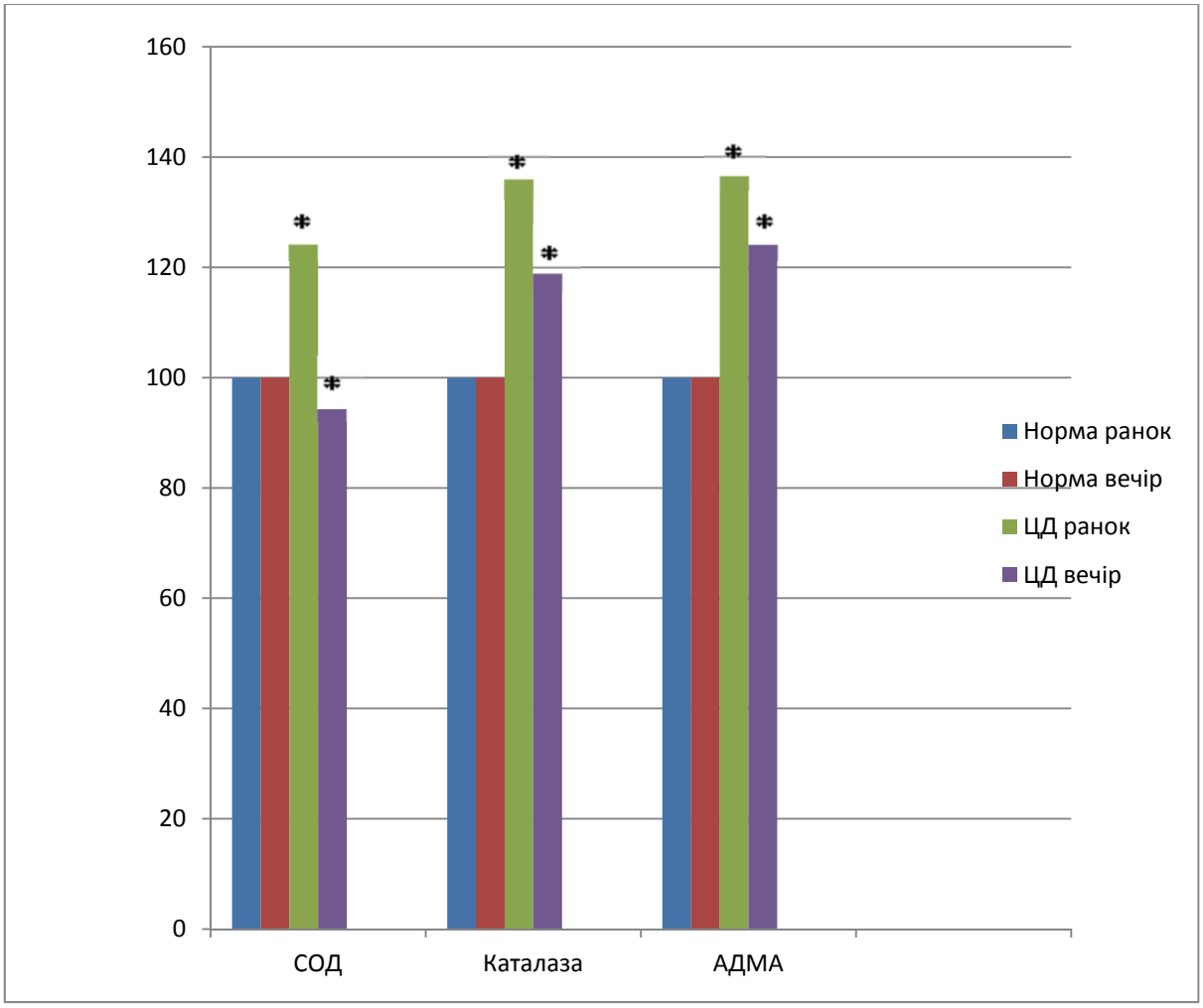

Рис.8 Порівняння показників ферментів антиоксидантної системи у слині пацієнтів, хворих на ЦД-2 у ранкові та вечірні години

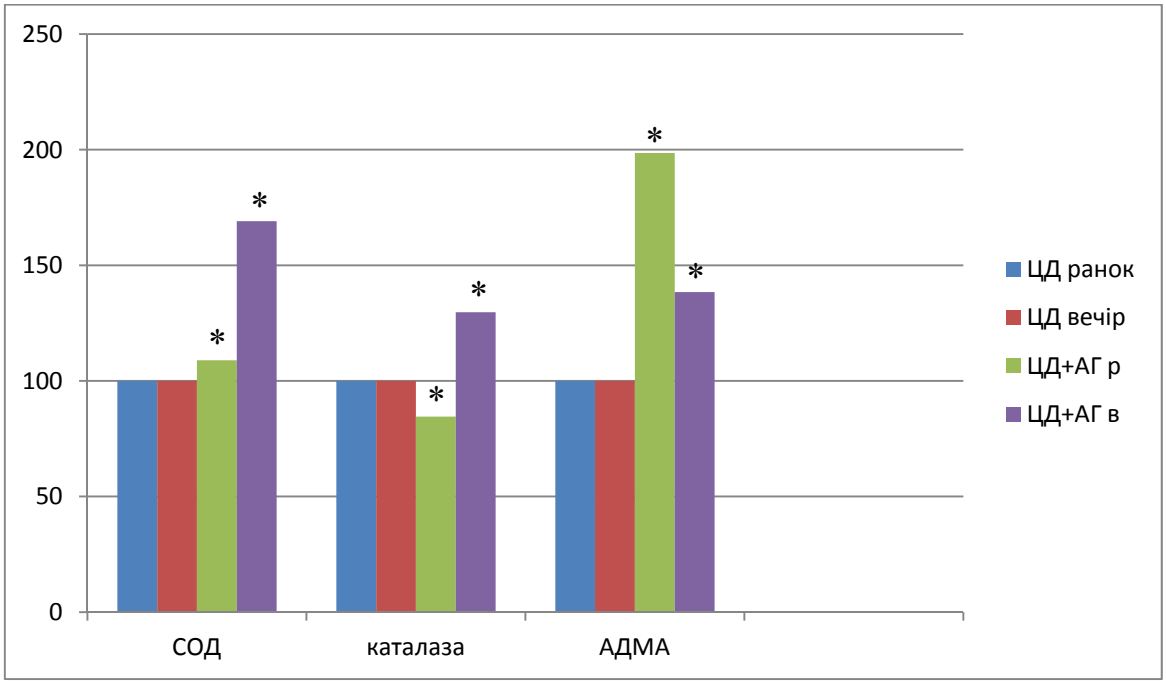

Рис.9. Порівняння показників ферментів антиоксидантної системи у слині пацієнтів, хворих на ЦД-2 та пацієнтів, хворих на АГ на фоні ЦД2 у ранкові та вечірні години

На рис.10 показано, що у хворих на ЦД2 вища концентрація у слині кортизолу, а приєднання АГ супроводжується підвищенням рівня адреналіну, що вказує на можливу роль активації симпато-адреналової системи в розвитку АГ (рис.11).Тобто, дисбаланс між регуляторною активацією і соматичним станом є важливим патогенетичним ланцюгом.

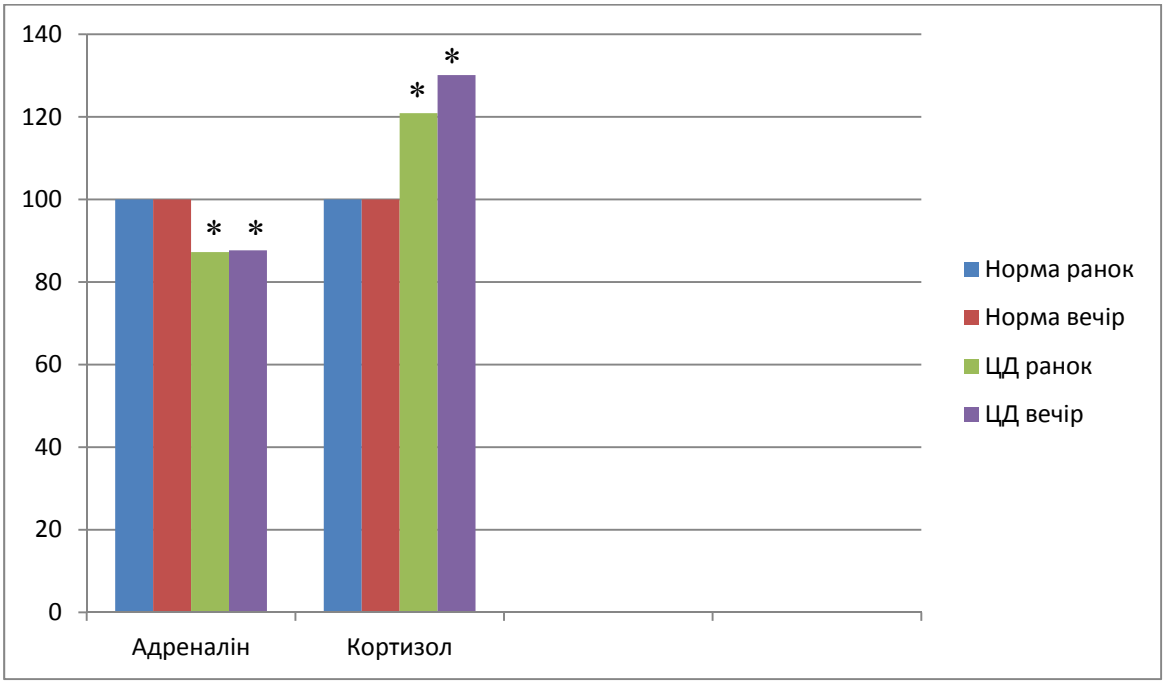

Рис.10 Порівняння показників рівня адреналіну та кортизолу у слині пацієнтів, хворих на ЦД-2 у ранкові та вечірні години

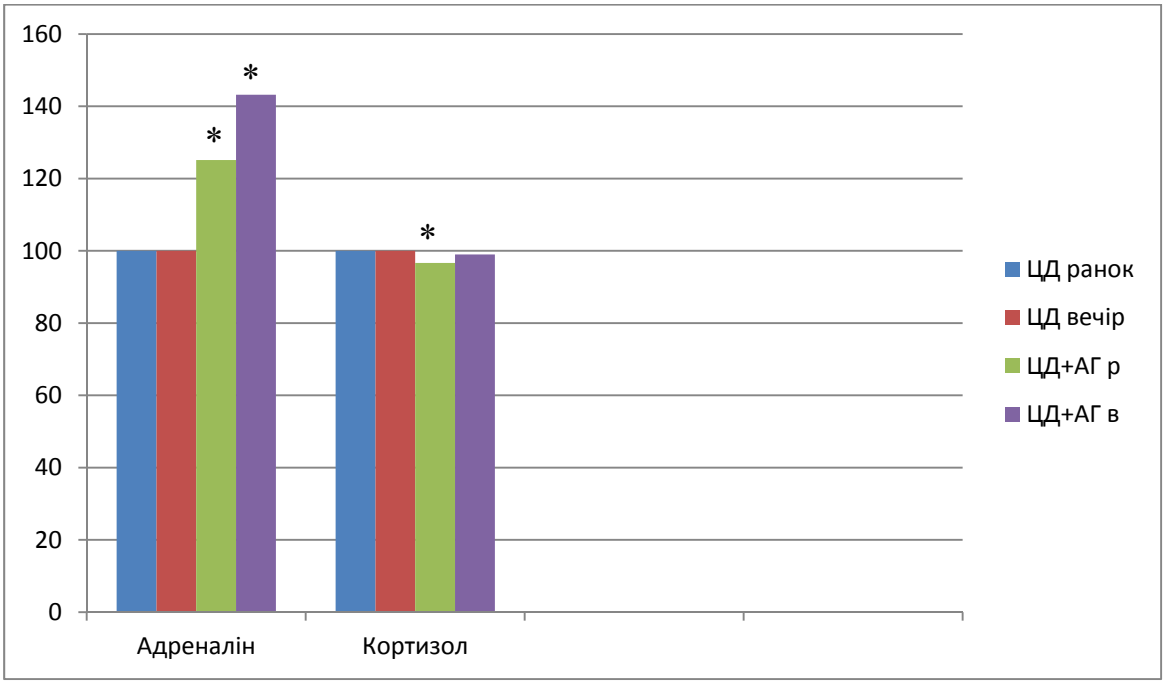

Рис.11 Порівняння показників рівня адреналіну та кортизолу у слині пацієнтів, хворих на ЦД-2 та пацієнтів, хворих на АГ на фоні ЦД2 у ранкові та вечірні години

Таким чином, вивчення добового ритму показників у слині дає можливість заключити, що при ЦД2, а особливо при його прогресуванні, про яке свідчить приєднання АГ, відбуваються складні порушення ФМК. Одним із наслідків якого є розвиток оксидативного стресу, що розглядається як один з провідних вторинних механізмів патогенезу ЦД.

ВИСНОВКИ

Таким чином, в організмі людини як в нормі, так і при патології функціонують механізми, що забезпечують підтримку ФМК щодо енергетичного забезпечення функцій, які реалізуються за рахунок вуглеводно-ліпідного балансу із залученням і білкового обміну.

В цілому енергетичне забезпечення функцій базується на залежності від надходження до організму людини субстратів за рахунок харчового потоку який формує та підтримує гомеостатичний їх рівень у позаклітинному середовищі, в першу чергу глюкози (рис. 12).

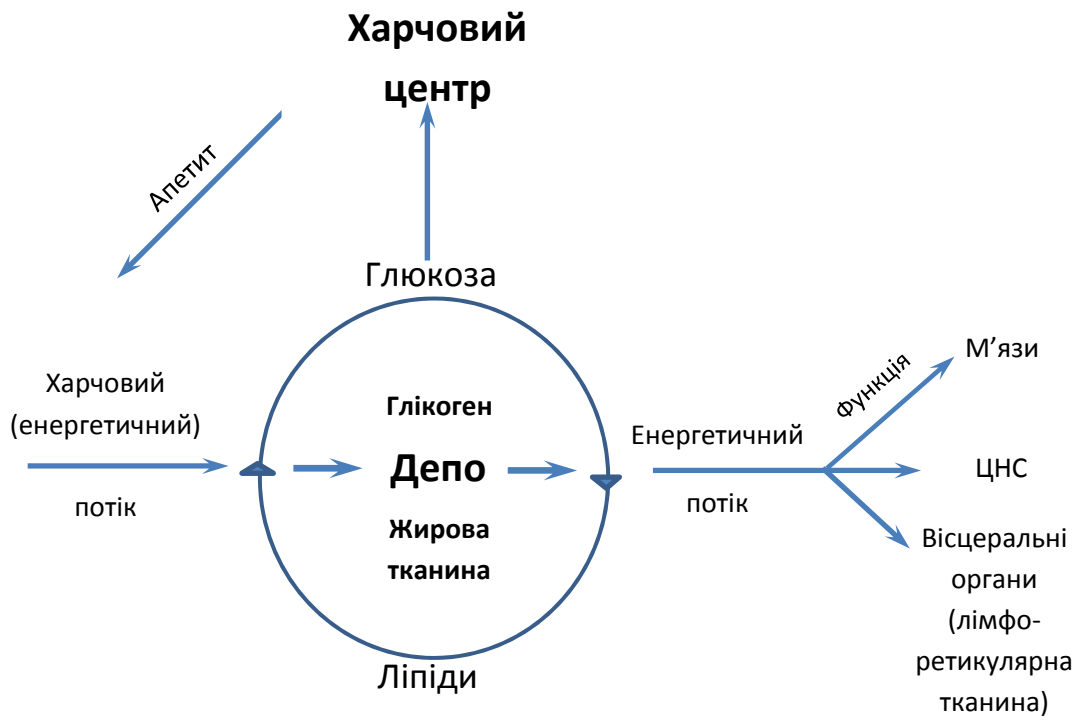

Рис.12 Функціональна схема енергетичного ФМК

Одночасно харчовий субстратний надлишок депонується у вигляді глікогену (печінка, м'язи) та жиру (підшкірного та абдомінального). За рахунок цих депо в першу чергу і забезпечуються функції, особливо в період між прийомами їжі, тобто підтримується необхідний ФМК. Так система енергетичного забезпечення функцій працює в фізіологічних умовах коли енергетичні субстрати, які надходять зовні та з депо повністю відповідають потребам організму. При патології ФМК можливі два варіанти порушення:

1. Харчове забезпечення у поєднанні з мобілізацією з депо недостатні для енергетичного забезпечення функції, що веде до функціональної недостатності аж до дистрофічних порушень;

2. Харчові надходження перевищують потреби функції. Тоді ми спостерігаємо ожиріння, МС, ЦД та пов'язані з ними порушення.

Слід підкреслити, що досягнення відповідності енергозабезпечення функції досягається за рахунок складної системи нейрогуморальної регуляції. Саме тому порушення ФМК можуть бути викликані невідповідною організацією нейрогуморальної регуляції, що особливо проявляється при стресі. Необхідно відмітити, що нейрогуморальні механізми спрямовані на підтримку ФМК та харчових потоків супроводжуються змінами концентрації енергетичних субстратів у плазмі крові. При цьому особливий інтерес викликають гіперглікемія та гіперліпемія. Гіперглікемія (харчова, мобілізаційна і при інсуліновій недостатності) сприяє зменшенню мобілізації ліпідів та жирової тканини і навпаки, гіпоглікемія стимулює ліполіз.

Гіперглікемія викликає пошкодження тканин внаслідок зростання процесів глікозилювання білків та інших молекул, а в інсулінонезалежних клітинах збільшується концентрація глюкози, що стимулює поліоловий шлях обміну. Окрім того при гіперглікемії виникає гіперосмія, яка спричиняє явища клітинної гіпогідратації та позаклітинної гіпергідратації. Одночасно стійка гіперліпемія, що виникає, в свою чергу запускає низку реакцій пошкодження, основною та стереотиповою з яких є активація ПОЛ та ектопічне накопичення ліпідів у клітинах. В патології порушення жирового обміну реалізуються у двох явищах: ПОЛ та жирова інфільтрація клітин. Утворення та накопичення продуктів ПОЛ є головним патогенетичним механізмом при порушенні енергетичного ФМК. При цьому спостерігаються два етапи. На першому, за рахунок активації АОС, порушення частково компенсуються, але на другому настає фаза порушень АОС, що посилює ступінь оксидативного стресу. Цей патогенетичний механізм на наш погляд є ведучим у розвитку атеросклерозу та патології серцево-судинної системи. Захистом організму від тривалої

некомпенсованої гіперглікемії на клітинному рівні є розвиток ІР, що в той же час супроводжується явищами енергетичної недостатності клітин. У відповідь на це збільшується мобілізація ліпідів зі зростанням гіперліпемії, яка є основою прогресування оксидативного стресу з усіма патогенетичними наслідками. Таким чином замикається «хибне коло» при порушенні ФМК.

Тобто, критеріями ФМК і його порушення при патології є показники вуглеводного, ліпідного обміну речовин у поєднанні з показниками оксидативного стресу. Ці показники можуть бути визначені не лише в плазмі крові, а і в слині. Важливо, що показники в слині дозволяють моніторити порушення ФМК, в тому числі й визначати їх добову динаміку. Остання є сукупним показником добового навантаження на організм людини і таким чином дозволяє виявити більш глибокі порушення ФМК причому в динаміці. Наші дані особливо переконливо продемонстрували діагностичні можливості визначення показників ФМК у слині при патології – ЦД 2 та його поєднанні з АГ. Важливо підкреслити, що показники енергетичного ФМК дозволяють зрозуміти можливі механізми розвитку патології як наслідок метаболічних порушень. Разом з тим слід відзначити, що наведені дані, це перші кроки у розумінні ролі порушень ФМК у формуванні патології, складність яких обмежує їх розуміння, але в той же час спонукає до подальших досліджень.

Отримані нами результати дозволяють дійти висновку, що одним із важливих наслідків порушення ФМК є оксидативний стрес, який можна розглядати як провідну ланку патогенезу хвороб цивілізації. Важливо, що оксидативний стрес виникає не тільки при важких стресових ситуаціях, а має місце у повсякденних умовах життя, включаючи добові ритми. Паралелізм активації нейрогуморальних систем регуляції і ступеню оксидативного стресу дозволяє вважати їх патогенетично пов’язаними, причому це провокує психоемоційне напруження. Хоча об’єктом ураження можуть бути різні тканини, але ми вважаємо, що первинно ушкоджуються ендотеліальні клітини з подальшим порушенням серцево-судинної системи, що є основним патогенетичним ланцюгом при хворобах цивілізації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гоженко А.И. Теория болезни. / А.И. Гоженко – Одесса: Феникс, 2017. – 142 с.

2. Гоженко А.И. Функционально-метаболический континуум / А.И. Гоженко // Журнал НАМН України. – 2016. – Т.22, №1. – С. 3-8.

3. Романцова Т.И. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид (Саксенда®): механизм действия, эффективность в лечении ожирения / Т.И. Романцова // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т.15, №. 1 — С.3-11.

4. Clemmensen C. Gut-Brain Cross-Talk in Met-abolic Control. / C. Clemmensen, T.D. Muller, S.C. Woods [et al.] // Cell. – 2017. - №168(5). – P. 758-774. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.025.

5. Speakman J.R. If body fatness is under physiological regulation, then how come we have an obesity epidemic / J.R. Speakman. // Physiology. - 2014. - №29(2). – P. 88-98. doi: 10.1152/physiol.00053.2013.

6. Huypens P. Epigenetic germline inheri-tance of diet-induced obesity and insulin resistance. / P. Huypens, S. Sass, M. Wu [et al.] // Nat Genet. – 2016. - №48(5). – P.497-499. doi: 10.1038/ng.3527.

7. Титов В.Н. Резистентность к инсулину – конфликт между биологическими настройками энергетического метаболизма и образом жизни человека (взгляд на проблему с эволюционных позиций) / В.Н. Титов, В.П. Ширинский // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №4. – С. 286-294. doi: 10.14341/DM7959

8. De Lany J.P. Differential oxidation of individual dietary fatty acids in humans / J.P. De Lany, M.M. Windhauser, C.M. Champagne [et al.] // Am J Clin Nutr. – 2000. - №72(4). – P. 905-911.

9. Лисицын Д.М. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. / Д.М. Лисицын, С.Д. Разумовский, М.А. Тишенин [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 138, №11 – С. 517-519.

10. Jones P.J. Whole body oxidation of dietary fatty acids: implications

for energy utilization. / P.J. Jones, P.B. Pencharz, M.T. Clandinin // Am J Clin Nutr. – 1985. - №42(5). – P.769-777.

11. Pinnick K.E. Gluteofemoral adipose tissue plays a major role in production of the lipokine palmitoleate in humans. / K.E. Pinnick, M.J. Neville, B.A. Fielding [et al.] // Diabetes. – 2012. - №61(6). – P.1399-1403. doi: 10.2337/db11-1810

12. Панков Ю.А. Адипогенная функция и другие биологические эффекты инсулина / Ю.А. Панков // Биомедицинская химия. – 2016. – Т. 62, №1 – С. 5-13.

13. Барабой В.А. Фізіологія, біохімія і психологія стресу / В.А. Барабой, О.Г. Резніков - Київ: Інтерсервіс, 2013. - 314 с.

14. Масловская А.А. Механизм развития кетоза при сахарном диабете и голодании / А.А. Масловская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета – 2012. - №3. - С. 8-10.

15. Medical Biochemistry / Ed. by J. Baynes, M. Dominiczak. – 3rd ed. – Mosby, Elsevier Science Ltd: Barcelona, 2002. – 566 p.

16. Murray R.K. Harper ’s Illustrated Biochemistry / R.K. Murray [et al.] – 28th ed. – The McGraw-Hill Companies, Inc.: China, 2009. – 693 p.

17. Гоженко А.І. Патогенетичні основи розвитку ожиріння як наслідок функціонально-метаболічного дисбалансу в організмі / А.І. Гоженко, Ю.М. Гришко // Актуальні проблеми транспортної медицини. - 2019. - №1(55). - С. 29-40.

18. Кайдашев И.П. Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как факторы развития болезней цивилизации / И.П. Кайдашев // Український медичний часопис. - 2013. - №5(97). - С. 103-108.

19. Никонов В.В. Стрессиндуцированная гипергликемия: возможные пути коррекции / В.В. Никонов, С.В. Курсов, А.Н. Нудьга // Медицина неотложных состояний. – 2016. - №1. - С. 53-56.

20. Черныш П.П. Изменения энергетического обмена у здоровых лиц при психоэмоциональном стрессе / П.П. Черныш, А.С. Фазылджанова,

Х.Ф. Фархадова // Молодой ученый. — 2015. — №4. — С. 114-117.

21. Гоженко А.І. Добові ритми та їх дисбаланс, як один з механізмів порушення здоров'я сучасної людини / А.І. Гоженко, Ю.М. Гришко // Актуальні проблеми транспортної медицини. - 2018. - №4(54). - С. 178-190.

22. Hryshko Yu.M. Circadian rhythm of metabolism indicators in healthy people according to saliva study findings. / Yu.M. Hryshko, T.V. Gorbach, A.I. Gozhenko // Journal of Education, Health and Sport. - 2018. – No. 8 (10). - P. 338-346. (in English)

23. Gozhenko A.I. Changes in the circadian rhythm of metabolic rates in the saliva of patients with compensated type 2 diabetes mellitus. / A.I. Gozhenko, Yu.M. Hryshko, T.V. Gorbach // Journal of Education, Health and Sport. – 2019. – No.9(1). – P. 381-387. (in English)

24. Гришко Ю.М. Сучасний погляд на проблему метаболічного синдрому / Ю.М. Гришко // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2018. - №3(53). - С. 37-46.

25. Суздальницкий Р. Специфические изменения в метаболизме спортсменов, тренирующихся в разных биоэнергетических режимах, в ответ на стандартную физическую нагрузку / Р. Суздальницкий, И. Меньшиков, Е. Модера // Теория и практика физической культуры. - 2000. - №3. – С. 16-20.

26. Арселли Энрико Тренировка в марафонском беге: научный подход. Энрико Арселли, Ренато Канова. - Терра-Спорт, 2000.- 71 с.

27. Гришко Ю.М. Загальний адаптаційний синдром та його метаболічне забезпечення / Ю.М. Гришко // Вісник морської медицини. - 2019. - №1(55). - С. 29-40.

28. Титов В.Н. Неэтерифицированные жирные кислоты в плазме крови и межклеточной среде. Действие инсулина и альбумина / В.Н. Титов, Б.Б. Шойбонов // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. – №61(2). - С. 93-101

29. Титов В.Н. Избыток пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина липоидоза инсулинозависимых клеток: скелетных миоцитов, кардиомиоцитов, перипортальных гепатоцитов, макрофагов

Купфера и клеток поджелудочной железы. / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. – 61(2). - С. 68-77.

30. Jay A.G. CD36 binds oxidized low-density lipoprotein (LDL) in a mechanism dependent upon fatty acid binding. / A.G. Jay, A.N. Chen, M.A. Paz, J.P. Hung, J.A. Hamilton // J. Biol. Chem. – 2015. - №290(8). – P. 4590–603.

31. Franekova V. Marine omega-3 fatty acids prevent myocardial insulin resistance and metabolic remodeling as induced experimentally by high insulin exposure. / V. Franekova, Y. Angin, N.T. Hoebers, W.A. Coumans, P.J. Simons, J.F. Glatz [et al.] // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2015. - №308(4). – P.297–307.

32. Flachs P. The effect of n-3 fatty acids on glucose homeostasis and insulin sensitivity. / P. Flachs, M. Rossmeisl, J. Kopecky // Physiol. Res. – 2014. - №1. – P.93–118.

33. Ogasawara J. The Molecular Mechanism Underlying Continuous Exercise Training-Induced Adaptive Changes of Lipolysis in White Adipose Cells. / J. Ogasawara, T. Izawa, T. Sakurai, T. Sakurai, K. Shirato, Y. Ishibashi [et al.] // J. Obes. – 2015. – 2015. – P. 473430.

34. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin- angiotensin-aldosterone system blockade / V. Dzau // J. Hypertens. — 2005. — 23, Suppl1. — P.S9-S17.

35. Тарасенко К. В. Метаболічні порушення у вагітних з ожирінням різного ступеня, їх зв’язок з акушерськими ускладненнями та обґрунтування патогенетичної корекції: дис ... доктора медичних наук: 14.01.01 / Тарасенко Костянтин Володимирович. – Полтава, 2016. – 364 с.

36. Ивашкин В.Т. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии. Гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т.20, №1. – С. 4-13.

37. Расин А. М. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом обструктивном бронхите / А.М. Расин, И.П.

Кайдашев, М.С. Расин // Укр. тер. журн. – 2006. – № 2. – С. 100–108.

38. Гордюнина С.В. Инсулинорезистентность при беременности (обзор литературы) / С.В. Гордюнина // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 5. – С. 61-66.

39. Тарасенко К.В. Прогресування інсулінорезистентності у вагітних жінок за наявності ожиріння і та її ступенів тяжкості сполучається з надмірною продукцією лептину та С-реактивного білку / К.В. Тарасенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2, ч. 1 (62). – С. 229-231.

40. Серов В.Н. Метаболический синдром: гинекологические проблемы / В.Н. Серов // Акушерство и гинекология (приложение). – 2006. – С. 9-10.

41. Покусаева В.Н. Углеводный и жировой обмен при различном гестационном увеличении массы тела. / В.Н. Покусаева, Н.К. Никифоровский, К.Б. Покусаева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60, № 4. – С. 60-64.

42. Шибанова Е.И. Современные представления об инсулинорезистентности вне и во время беременности / Е.И. Шибанова, Л.Е. Мурашко, Е.И. Дегтярева // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 6. ? С. 6-9.

43. Берштейн Л.М. Метаболически здоровые» лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела: что за этим стоит? / Л.М. Берштейн, И.Г. Коваленко // Проблемы эндокринологии. – 2010. - №3. - С. 47–51.

44. Квачевская, Ю.О. Особенности рака эндометрия при синдроме инсулинорезистентности: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.14 / Квачевская Юлия Орионовна. - СПб., 2000. – 23 с.

45. Косыгина А.В. Жировая ткань и роль адипо- цитокинов. / А.В. Косыгина, О.В. Васюкова // Пробл.эндокринол. – 2009. - №1. – С. 44—50.

46. Романцова Т.И. Патогенетический подход к лечению ожирения и сахарного диабета 2-го типа. / Т.И. Романцова // Ожирение и метаболизм. –

2008. - №4(17). – С. 2-10.

47. Adult Treatment Panel III final report. // Circulation. – 2002. – No.106(10). – P. 3143—3421.

48. Aguilar-Salinas C.A. HighAdiponectin Concentrations Are Associated with the Metabolically Healthy Obese Phenotype. / C.A. Aguilar-Salinas, E.G. Garcia, L. Robles [et al.] // JClin Endocrinol Metab. – 2008. – No.93(10). – P.4075-4079.

49. Allan C.A. Body composition, metabolic syndrome and testosterone in ageing men. / C.A. Allan, B.J. Strauss, R.I. McLachlan // Int. J. Impot. Res. – 2007. – No.19. – P. 448—457.

50. Karelis A. Metabolically healthy but obese individuals. / A. Karelis // Lancet. – 2008. – No.372(9646). – P.1281—1283.

51. Титов В.Н. Инсулин – гуморальный фактор обеспечения энергией биологической функции локомоции / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 4. – С. 27-38.

52. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани. Часть 5. Взаимосвязь с физиологической инсулинорезистентностью / В.Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. - 2011. - № 6. – С. 64-70.

53. Генес С.Г. Тучность и функции β-клеток инсулярного аппарата поджелудочной железы / С.Г. Генес // Клиническая медицина. – 1974. – № 7. – С. 25-32.

54. Талаева Т. В. Инсулинорезистентность: патогенетическая значимость и возможности фармакологической коррекции / Т. В. Талаева, Л.Л. Вавилова, В.В. Братусь // Український кардіологічний журнал. – 2009. – №1. - С. 64-82.

55. Берштейн Л. М. Эндокринно-генетические переключения как промотор основных неинфекционных заболеваний / Л.М. Берштейн, Е.В. Цырлина, А.Ю. Ковалевский [и др.] // Вестник Российской Академии медицинских наук. - 2008. - № 1. - С. 12-18.

56. Вавілова Л.Л. Моделювання інсулінорезистентності та комплексу супутніх метаболічних порушень за допомогою дексаметазону /

Л.Л. Вавілова, Т.А. Крячок, Т.В. Талаєва // Фізіологічний журнал. – 2009. – Т. 55, № 3. – С. 56-58.

57. Ткачук В.А. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину / В.А. Ткачук, А.В. Воротников // Сахарный диабет. – 2014. - №2. – С. 29-40.

58. Fabbrini E. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. / E. Fabbrini, F. Magkos, B.S. Mohammed, T. Pietka, N.A. Abumrad, B.W. Patterson [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2009. – No.106(36). – P. 15430–15435. DOI: http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0904944106

59. Samuel V.T. Lipid-induced insulinresistance: unravelling the mechanism. / V.T. Samuel, K.F. Petersen, G.I. Shulman // The Lancet. – 2010. – No.375 (9733). – P. 2267-2277. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60408-4

60. Амбросова Т.М. Метаболічний синдром: адипокінова теорія патогенезу / Т.М. Амбросова // Актуальні проблеми сучасної медицини. - 2013. – Т. 13, вип. 4. - С. 215-220.

61. Matsuzawa Y. Importance of adipocytokines in obesity-related diseases / Y. Matsuzawa, I. Shimomura, S. Kihara, T. Funahashi // Horm. Res. – 2003. – V. 60. – P. 56-59.

62. Mertens I. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system / I. Mertens, L. F. Van Gaal // Obes. Rev. – 2002. – V. 3. – P. 85-101.

63. Гоженко А.І. Енергозабезпечення інсулінозалежних та інсулінонезалежних тканин в різні періоди функціонування організму. / А.І. Гоженко, Ю.М. Гришко, С.М. Граматюк // Вісник морської медицини. – 2019. - №2(83). – С.116-27.

64. Gozhenko A.I. Circadian rhythm of metabolic rates in the saliva of patients with arterial hypertension against the background of type 2 diabetes mellitus. / A.I. Gozhenko, Yu.M. Hryshko, T.V. Gorbach // Journal of Education, Health and Sport. – 2019. – No.9(5). – C. 583-594. (in English)

65. Боярчук О.Д. Біохімія стресу. / О.Д. Боярчук - Луганськ: ЛНУ

імені Тараса Шевченка; 2013. - 177 с.

66. Yehuda R. Stress and glucocorticoids. / R. Yehuda // Science. – 1997. - No.275. – P.1662-3.

67. Титов В.Н. Биологическая функция питания, биологические реакции экзотрофии, депонирования и эндотрофии. Висцеральные жировые клетки и адипоциты – филогенетически, функционально и регуляторно разные пулы жировой ткани. / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. - №60(8). – С.14–23.

68. Vafeiadou K. A review of the evidence for the effects of total dietary fat, saturated, monounsaturated and n-6 polyunsaturated fatty acids on vascular function, endothelial progenitor cells and microparticles. / K. Vafeiadou, M. Weech, V. Sharma [et al.] // Br. J. Nutr. – 2012. – No.107(3). – P. 303–24.

69. Rochette N.C. Phylogenomic test of the hypotheses for the evolutionary origin of eukaryotes. / N.C. Rochette, C. Brochier-Armanet, M. Gouy // Mol.Biol. Evol. – 2014. – No.31(4). – P. 832–45.

70. Севостьянова Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере. / Е.В. Севостьянова // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. - №1(12). – С. 93-100.

71. Leonard W.R. Climatic influences on basal metabolic rates among circumpolar populations. / W.R. Leonard, M.V. Sorensen, V.A. Galloway, G.J. Spencer, M.J. Mosher, L. Osipova, V.A. Spitsyn // Am. J. Hum. Biol. – 2002. – No.5(14). – P.609-20.

72. Литвицкий П.Ф. Нарушения обмена белков, аминокислот и нуклеиновых кислот. / П.Ф. Литвицкий, Л.Д. Мальцева // Вопросы современной педиатрии. – 2015. - №1(14). – С. 95-107.

73. Титов В.Н. Кетоновые тела – оптимальная форма циркуляции в крови жирных кислот для переноса в локальном пуле спинномозговой жидкости за гематоэнцефаличкским барьером. / ВН. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. - №62(7). – С.388-99.

74. Paoli A. Ketosis, ketogenic diet and food intake control: a complex relationship. / A. Paoli, G. Bosco, E.M. Camporesi, D. Mangar // Front.Psychol. –

2015. – No. 6. – P. 27-35.

75. Титов В.Н. Различные идеи об образовании кетоновых тел, ?-окислении жирных кислот и патогенез кетоацидоза. / В.Н. Титов, Д.М. Лисицин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. - №3. – С. 3-9.

76. Северин С.Е. Биологическая химия с упражнением и задачами: учебник / С.Е. Северин - 5-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2003. - С. 405-8.

77. Малышев В.Д. Кислотно-основное состояние и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии: учебная литература для студентов медицинских вузов. / В.Д. Малышев - Москва: Медицина; 2005. 4с.

78. Литвицкий П.Ф. Расстройства липидного обмена. / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2012. - №6(11). – С. 48-62.

79. Коткина Т.И. Иные представления о ?-окислении жирных кислот в пероксисомах, митохондриях и кетоновые тела. Диабетическая, ацидотическая кома как острый дефицит ацетил-КоА и АТФ. / Т.И. Коткина, В.Н. Титов, Р.М. Пархимович // Клиническая лабораторная диагностика – 2014. - №3. – С.14-23.

80. Park S. Central infusion of ketone bodies modulates body weight and hepatic insulin sensitivity by modifying hypothalamic leptin and insulin signaling pathways in type 2 diabetic rats. / S. Park, D.S. Kim, J.W. Daily // Brain. Res. – 2011. – V.1401. – P. 95-103.

81. Мухамеджанов Э.К. Сахарный диабет 2 типа: новые стороны патогенеза заболеваний. / Э.К. Мухамеджанов, О.В. Есырев // Сахарный диабет. – 2013. – №4. – С. 49-51.

82. Macotela Y. Dietary leucine an environmental modifier of insulin resistance acting on multiple levels of metabolism. / Y. Macotela, B. Emanuelli, A.M. Bang, D.O. Espinoza, J. Boucher, K. Beebe [et al.] // PLoS One. – 2011. – V.6(6). – P. e21187. DOI:10.1371/journal.pone.0021187

83. Mochler P.J. Identification of a novel isoform of microsomal triglyceride transfer protein / P.J. Mochler, M.Y. Zhu, A.M. Blade [et al.] // J. Biol. Chem. – 2007. – V.282(37). – P. 981-8.

84. Mann C.J. Inhibitory effects of specific apolipoprotein c-iii isoforms on the binding of triglyceride-rich lipoproteins to the lipolysis-stimulated receptor. / C.J. Mann, A.A. Troussard, F.T. Yen [et al.] // J.Biol.Chem. – 1997. - V.272. – P.348-54.

85. Qin B, Dawson H, Anderson RA. Elevation of tumor necrosis factor-alpha induces the overproduction of postprandial intestinal apo-lipoprotein B48-containing very low-density lipoprotein particles: evidence for related gene expression of inflammatory, insulin and lipoprotein signaling in enterocytes. / B. Qin, H. Dawson, R.A. Anderson // Exp. Biol. Med. (Maywood). – 2010. – V.235(2). – P.199-205.

86. Бурчинский С.Г. Циркадные ритмы и нарушения сна: возможности патогенетической фармакотерапии / С.Г. Бурчинский // Семейная медицина. – 2015. - №2 (58). - С. 30-33.

87. Рапопорт С.И. Хрономедицина, циркадианные ритмы. Кому это нужно? / С.И. Рапопорт // Клиническая медицина. – 2012. - №8. - С. 73-75.

88. Соболевская И. С. Циркадные ритмы и метаболизм липидов в животных клетках. Часть I. Молекулярно-генетические аспекты биологических часов / И. С. Соболевская, О. Д. Мяделец, Е. С. Пашинская // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2017. - №2. – С. 100-111.

89. Vosko A.M. Jet lag syndrome: circadian organization, pathophysiology, and management strategies. / A.M. Vosko, Ch.S. Colwell, A.Y. Avidan // Nat. Sci. Sleep – 2010. – V. 2. – P.187-198.

90. Klein D.C. Suprachiasmatic Nucleus: The Minds Clock. / D.C. Klein, R.Y. Moore, S.M. Reppert – N.Y.: N.Y.Univ.Press, 1991. – 225 p.

91. Бродский В.Я. Влияние мелатонина, введенного внутрибрюшинно крысам, и ритм синтеза белка в превичных культурах гепатоцитов. В кн.: Руководство по хронобиологии и хрономедицине. / В.Я. Бродский, С.И. Рапопорт, Т.К. Дубовая [и др.] - М.: Изд. МИА; 2012. – С. 41-42.

92. Srinivasan V. Melatonin in mood disorders / V. Srinivasan, M. Smits, M. Spence [et al.] // World J. Biol. Psychiat. – 2006. – V. 7. – P. 138–152.

93. Pevet P. Melatonin and biological rhythms / P. Pevet // Therapie. – 1998. – V. 53. – P. 411–420.

94. Froy O. Long-lived ?MUPA transgenic mice exhibit pronounced circadian rhythms / O. Froy, N. Chapnik, R. Miskin // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 291. – P. E1017–E1024.

95. Turek F.W. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice / F. W. Turek [et al.] // Science. – 2005. – Vol. 308. – P. 1043–1045.

96. Shimba S. Brain and muscle arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis / S. Shimba [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102 (34). – P. 12071–12076.

97. Открытие молекулярных механизмов работы циркадного ритма [Електронний ресурс] // Наука из первых рук. – 2017. – Режим доступу до ресурсу: https://scfh.ru/papers/otkrytie-mekhanizmov-raboty-tsirkadnogo-ritma/.

98. Panda S. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock / S. Panda // Cell. – 2002. – Vol. 109. – P. 307–320.

99. Yan J. Analysis of Gene Regulatory Networks in the Mammalian Circadian Rhythm / J. Yan // PLOS Computational Biology. – 2005. – Vol. 4 (10). – P. e1000193

100. Снежицкий В.А. Циркадианные ритмы в кардиологической практике / В.А. Снежицкий, Н.Ф. Побиванцева // Journa lof Grodno State Medical University. – 2013. – V.1. – P. 9-13.

101. Dunlap J.C. Molecular bases for circadian clocks / J.C. Dunlap // Cell. - 1999. - Vol. 96. - P. 271-290.

102. Таранов А.О. Генетические исследования циркадных ритмов работников, занятых операторской деятельностью / А.О. Таранов, А.Н. Пучкова, К.А. Лемешко, В.Б. Дорохов // Педагогика и психология образования. – 2014. - №4. – С. 74-83.

103. Solt L. A. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists / L.A. Solt, Y. Wang, S. Banerjee // Nature. – 2002. – Vol. 485 (7396). – P. 62–68.

104. Струева Н.В. Ожирение и сон / Н.В. Струева, М.Г. Полуэктов,

Л.В. Савельева, Г.А. // Ожирение и метаболизм. – 2013. - №3. - С. 11-18.

105. Wenyu H. Circadian rhythms, sleep, and me- tabolism. / H. Wenyu, K.M. Ramsey, B. Marcheva, J. Bass // Clin Invest. – 2011. – V.121(6). – P. 2133–2141.

106. Sotak M. Circadian regulation of electrolyte absorption in the rat colon / M. Sotak [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2011. – Vol. 301. – P. G1066–G1074.

107. Morgan L. Effects of the endogenous clock and sleep time on melatonin, insulin, glucose and lipid metabolism / L. Morgan [et al.] // J. Endocrinol. – 1998. – Vol. 157. – P. 443–451.

108. Baggs J. E. Network features of the mammalian circadian clock / J. E. Baggs [et al.] // PLOS. Biol. – 2009. – Vol. 7. – P. e52.

109. Kohsaka A. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice / A. Kohsaka [et al.] // Cell Metab. – 2007. – Vol. 6. – P. 414–421.

110. Бухтіярова І. П. Хронобіологічні аспекти цукрового діабету / І. П. Бухтіярова, В.О. Уланова // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2010. – Т. 5, №4. – С. 20-23.

111. Сейтмаганбетова С. А. Временная организация перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в головном мозгу крыс / С. А. Сейтмаганбетова, Ш.А. Байдуллаева, Н.М. Мавлюдова // Вестник КРСУ. – 2004. – Т. 4, №3. – С. 99-102.

112. Колесникова Л. И. Оценка системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у женщин с нарушениями сна в перипаузальном периоде / Л.И. Колесникова, И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова, Е.И. Солодова, Л.А. Гребёнкина, М.А. Даренская // Вестник РАМН. – 2014. – № 11-12. – С. 11-16.

113. Ohdo S. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption / S. Ohdo // Adv. Drug Deliv. Rev. - 2010. - Vol. 62. - P. 859-875.

114. Стресс и патология. Методическая разработка для

самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультетов. / Под ред. проф. Г.В.Порядина. - М.: РГМУ, 2009, 23 с.

115. Даниляк О. Еволюція знань про стрес: від Ганса Сельє до сучасних досягнень / О. Даниляк, С. Маринець, О. Заячківська // Праці НТШ Мед. Науки. - 2016. - Т. XLV. - С. 27-40.

116. Koolhaas J. Social stress in rats: an animal model of depression? / J. Koolhaas, P. Meerlo, S.F. De Boer, J.H. Strubbe, B. Bohus // ActaNeuropsychiatrica. – 1995. – V.7(02). – P. 27-9.

117. Selye H. Participation of 'Brown Fat' Tissue in Alarm Reaction. / H. Selye, P.S. Timiras // Nature. – 1949. – V.4174(October 29). – P.745-746.

118. Bezpalko L. Inflammatory response in visceral fat tissue and liver is prenatally programmed: experimental research. / L. Bezpalko, O. Gavrilyuk, O. Zayachkivska // J Physiol. Pharmacol. – 2015. – V.66(66). – P.57-64.

119. Obokata H. Stimulus-triggered fate conversion of somatic cells into pluripotency. / H. Obokata, T. Wakayama, Y. Sasai, K. Kojima, M.P. Vacanti, H. Niwa, M. Yamato, C.A. Vacanti // Nature. – 2014. – V.505(7485). – P.641-7.

120. Hrytsevych N. Effect of L-tryptophan on cytoprotection against long term postprandial hyperglycemia-induced esophageal damage in rats. / N. Hrytsevych, O. Zayachkivska, A. Yaschenko // The FASEB Journal. – 2013. – V.27. – P.1169-2.

121. Коритко З.І. Нові погляди на механізми розвитку стадій загально-адаптаційного синдрому за умов дії граничних фізичних навантажень / З.І. Коритко // Світ медицини та біології. - 2013. - №4. - С.107-112.

122. Andersen M.B. A model of stress and athletic injury: Prediction and prevention / M.B. Andersen, J.M. Williams // Essential readings in sport and exercise psychology. – 2007. – V.10. - P. 325-342.

123. Hilberg T. Blood coagulation and fibrinolysis after extreme short-term exercise / T. Hilberg, D. Prasa, C. Reckhart [et al.] // Thrombosis research. - 2003. – Vol. 109, Issue 5-6. – P. 271-277.

124. Aguilera G. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-

pituitary-adrenal axis: implications for stress adaptation / G. Aguilera, D.C. Rabadan // Regulatory peptides. - 2000. – Vol. 96, Issue 1-2. – P. 23-29.

125. Mercer K. Hematologic Disorders in the Athlete / K. Mercer, J. Densmore // Clinics in Sports Medicine. – 2005. – Vol. 24, Issue 3. – P. 599-621

126. Grau A.J. Association between recent sports activity, sports activity in young adulthood, and stroke / A.J. Grau, C. Barth, B. Geletneky [et al.] // Stroke. – 2009. – Vol. 40, Issue 2. – P. 426-431.

127. Чеснокова Н.П. Инфекционный процесс. Общие закономерности развития адаптации и повреждения при заболеваниях инфекционной природы / Н.П. Чеснокова, А.В. Михайлов - Издательство «Академия Естествознания», Москва. – 2006. – 434 с.

128. Эндотелий. Физиология и патология: монография / [А.С. Кузнецова, А.И. Гоженко, Е.С. Кузнецова, В.В. Шухтин, Е.Н. Кузнецова, С.Г. Кузнецов]. – Одесса : «Фенікс», 2018. – 284 с.

129. Гурская А.И. Биохимические критерии острого и хронического стресса при иммобилизации крыс / А.И. Гурская, Е.А. Отвалко, Н.М. Яцковская, А.А. Чиркин // Веснік ВДУ. – 2017. - №1(98). - С. 61-63.

130. Anderson R.M. A role for Dicerin aging and stress survival / R.M. Anderson // Cell Metabolism. - 2012. – Vol. 16, iss. 3. – P.285–286.

131. Mori M.A. Role of microRNA processing in adipose tissue in stress defense and longevity / M.A. Mori [et al.] // Cell Metabolism. – 2012. – Vol. 16, iss. 3. – P.336–347.

132. Rabasa C. Impact of stress on metabolism and energy balance / C. Rabasa, S.L. Dickson // Currant Opinion in Behavioral Sciences. – 2016. – Vol. 9. – P.71–77.

133. Змиевский А.В. Влияние хронического стресса на активность системы АТФ-АЗ в клетках иммунного ответа у крыс, и возможность коррекции нарушений энергетического обмена внутренним приёмом минеральных вод / А.В. Змиевский, Б.А. Насибуллин, С.Г. Гуща // Journal of Education, Health and Sport. – 2015. - №5(4). – С.129-134.

134. Коваленко В.М. Роль емоційного стресу у виникненні

артеріальної гіпертензії: факти і невирішені питання / В.М. Коваленко // Наука і практика. Міжнародний медичний журнал. - 2014. - №1 (2). - С. 116-127.

135. Lovallo W.R. Psychophysiological reactivity: mechanisms and pathways to cardiovascular disease / W.R. Lovallo, W. Gerin // Psychosomat. Med. — 2003. — Vol. 65. — P. 36—45.

136. Folkow B. ‘Structural factor’ in primary and secondary hypertension / B. Folkow // Hypertension. — 1990. — Vol. 16. — P. 89—101.

137. Rumantir S. The ‘adrenaline hypothesis’ of hypertension re-visited: evidence for adrenaline release from the heart of patients with essential hypertension / S. Rumantir, G. L. Jennings, G. W. Lambert [et al.] // J. Hypertens. — 2000. — Vol. 18. — P. 717-723.

138. Коваленко В.М. Стрес і серцево-судинні захворювання: сучасний стан проблеми / В.М. Коваленко // Український кардіологічний журнал. – 2015. - №1. - С. 4-10.

139. Chin J. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. / J. Chin, S. Azhar, B. Hoffman // Clin. Invest. – 1992. – V. 89. – P. 10-8.

140. Воронков Л.Г. Периферична міопатія як те-рапевтична «мішень» при хронічній серцевій недостатності. / Л.Г. Воронков, Л.П. Паращенюк // Серцева недостатність та коморбідні стани. – 2017. - №2. – С. 47-53

141. Bogdan C. Regulation of lymphocytes by nitric oxide. / C. Bogdan // Methods Mol. Biol. – 2011. – V.677. – P. 375-93.

142. Корнацький В.М. Вплив стресу на розвиток і перебіг захворювань / В.М. Корнацький, В.М. Михальчук, Л.О. Дяченко // Світ медицини та біології. - 2017. - № 1(59). - С. 194-202.

143. Бабійчук Л.В. Вплив кріоконсервованої кордової крові на структурно-функціональний стан серцево-судинної системи у тварин із експериментальною гіпертензією: дис ... кандидата медичних наук: 14.01.35 / Бабійчук Людмила Вікторівна. – Харків, 2018 - 239 с.

144. Chikanza I.C. Reciprocal interaction between the neuroendocrine and

immune system during inflammation. / I.C. Chikanza, A.B. Grossman // Reumatic Dis. Clinics North Amer. - 2000. - Vol. 26, №4. - P. 1240-1254.

145. Desborough J.P. The stress response to trauma and surgery. / J.P. Desborough // Brit. J. Anaesth. - 2000. - Vol. 85, №1. - P. 109-117.

146. Weinmann M. Stress-induced hormonal alterations. / M. Weinmann // Crit. Care Clin. - 2001. - Vol. 17, №1. - P. 33-49.

147. Epstein J. The stress response of critical illness. / J. Epstein, M.J. Breslow // Crit. Care Clin. - 1999. - Vol. 15. - P. 17-33.

148. Виноградов В.В. Стресс и патология. / В.В. Виноградов - Издат.: РУП «Издательский дом», 2007. - 352 с.

149. Міщенко І.В. Реакції перекисного окиснення ліпідів і гемостазу у різних тканинах при гострому емоційно-больовому стресі / І.В. Міщенко // Фізіологічний журнал. – 2002. – Т. 48 (6). – С. 66-69

150. Гоженко А.І. Роль білкового та ліпідного обміну в енергетичному забезпеченні організму. / А.І. Гоженко, Ю.М. Гришко, С.М. Граматюк // Клінічна та експериментальна патологія. – 2019. - Т.18, №3(69). - С.107-116

151. Гоженко А.І. Роль системного запалення в патогенезі метаболічних порушень. Частина І. Концепція системного запалення та його патогенез. / А.І. Гоженко, Ю.М. Гришко, С.М. Граматюк // Вісник морської медицини. – 2019. - №3(84). - С. 91-100

152. Черешнев В.А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Медицинская иммунология. – 2012. - Т. 14, № 1-2. - С. 9-20

153. Патофізіологія: підручник / М.Н. Зайко, Ю.В. Биць, М.В. Кришталь та ін.; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. – 6-е вид., переробл. і допов. – К. : ВСВ «Медицина», 2017. – 736 с. + 4 с. кольор. вкл.

154. Атаман О.В. Патофізіологія: в 2-х тт. Том.1. Загальна патологія. Підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів / О.В. Атаман – Вінниця: Нова книга, 2018. – 584 с.

155. Зайчик А.Ш. Основы обшей патологии. Часть 1. Основы обшей

патофизиологии. (Учебное пособие для студентов медВУЗов) / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов - СПб.:ЭЛБИ, 1999. - 624 с.

156. Расин М.С. Липиды, воспаление и патология человека: роль рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом / М.С. Расин // Международный эндокринологический журнал. – 2013. - №5 (53). - С. 86-91.

157. Wahli W. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation / W. Wahli, L. Michlik // Trends in Endocrinology and Metabolism. — 2012. — Vol. 23, № 7. — P. 351-363.

158. Дегтярь Н.И. Эндотелий и системное воспаление: роль ядерных транскрипционных факторов и терапевтические возможности / Н.И. Дегтярь, Н.Д. Герасименко, М.С. Расин // Артериальная гипертензия. – 2016. - №4(48). - С. 21-25.

159. de Punder K. Stress Induces Endotoxemia and Low-Grade Inflammation by Increasing Barrier Permeability / K. de Punder, L. Pruimboom // Front. Immunol. — 2015. — V.6. — P. 223-229. doi: 10.3389/ fimmu.2015.00223. eCollection2015.

160. Badrov M.B. Isometric exercise training lowers resting blood pressure and improves local brachial artery flow-mediated dilation equally in men and women / M.B. Badrov, S.R. Freeman, M.A. Zokvic, P.J. Millar, C.L. McGowan // Eur. J. Appl. Physiol. — 2016. — V. 116(7). — P.1289-96. doi:10.1007/s00421-016-3366-2.

161. Елинская А.Н. Биохимические показатели соединительной ткани пародонта крыс при местном повреждении десны на фоне липополисахарид-индуцированного системного воспалительного ответа / А.Н. Елинская, Ю.М. Гришко, В.А. Костенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 16, №5. – С. 597-600.

162. Тронько Н.Д. Молекулярные механизмы патогенеза сахарного диабета и его осложнений / Н.Д. Тронько, Л.К. Соколова, В.В. Пушкарев, Е.И. Ковзун, В.М. Пушкарев. — К.: Издательский дом Медкнига, 2018. — 260 с.

163. Tsai S. Are obesity-related insulin resistance and type 2 diabetes

autoimmune diseases? / S. Tsai, X. Clemente-Casares, X.S. Revelo [et al.] // Diabetes. — 2015. — V.64, № 6. — P.1886-1897.

164. O'Rourke R.W. Obesity and cancer: At the crossroads of cellular metabolism and proliferation / R.W. O'Rourke // Surg. Obes. Relat. Dis. — 2014. — V.10, № 6. — P.1208-1219.

165. Mezza T. Insulin resistance alters islet morphology in nondiabetic humans / T. Mezza, G. Muscogiuri, G.P. Sorice [et al.] // Diabetes. — 2014. — 63. —P. 994-1007.

166. Talchai C. Pancreatic β-cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic ?-cell failure / C. Talchai, S. Xuan, H.V. Lin [et al.] // Cell. — 2012. — 150. —P. 1223-1234.

167. Bouillon R. The past 10 years-new hormones, new functions, new endocrine organs / R. Bouillon, D.J. Drucker, E. Ferrannini [et al.] // Nat. Rev. Endocrinol. — 2015. — V.11, № 11. — P. 681-686.

168. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity / J. Ye // Front. Med. —2013. — V.7, № 1. — P. 14-24.

169. Lipina C. Mitochondria: a possible nexus for the regulation of energy homeostasis by the endocannabinoid system? / C. Lipina, A.J. Irving, H.S. Hundal // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2014. — 307. — P. E1–E13.

170. Jeong K.J. AMP-activated proteinkinase: An emerging target for ginseng / K.J. Jeong, G.W. Kim, S.H. Chung // J. Ginseng Res. — 2014. — V.38. — P. 83-88.

171. Hardie D.G. AMPK: positive and negative regulation, and its role in whole-body energy homeostasis / D.G. Hardie // Curr. Opin. Cell. Biol. — 2015. — V.33. — P.1-7.

172. Yuan M. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates of targeted disruption of Ikkbeta. / M. Yuan, N. Konstantopoulos, J. Lee [et al.] // Science. - 2001. – V.293 (5535). – P. 1673-1677.

173. Gao Z. Regulation of nuclear translocation of HDAC3 by Ikappa B alpha is required for tumor necrosis factor inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor gamma function. / Z. Gao, Q. He, B. Peng, P.J. Chiao, J. Ye // J.

Biol. Chem. – 2006. – V.281 (7). – P.4540-4547.

174. Tang T. Uncoupling of inflammation and insulin resistance by NF-kappaB in transgenic mice through elevated energy expenditure. / T. Tang, J. Zhang, J. Yin [et al.] // J. Biol. Chem. – 2010. – V.285(7). – P. 4637-4644.

175. Matsuki T. IL-1 plays an important role in lipid metabolism by regulating insulin levels under physiological conditions. / T. Matsuki, R. Horai, K. Sudo, K. Sudo, Y. Iwakura // J. Exp. Med. – 2003. – V.198 (6). – P. 877-888.

176. Klir J.J. Role of hypothalamic interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in LPS fever in rat. / J.J. Klir, J. Roth, Z. Szelenyi [et al.] // Am. J. Physiol. - 1993. – V.265(3Pt2). – P. 512-517.

177. Somm E. Decreased fat mass in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice: impact on adipogenesis, food intake, and energy expenditure. / E. Somm, E. Henrichot, A. Pernin [et al.] // Diabetes. - 2005. – V.54 (12). – P. 3503-3509.

178. Fontana L. Neuroendocrine factors in the regulations of inflammation: excessive adiposity and calorie restriction. / Fontana L. // Exp. Gerontol. – 2009. – V.44(1-2). – P.41-45.

179. Кайдашев И.П. Изменение образа жизни как часть комплексной терапии хронического системного воспаления при метаболическом синдроме / И.П. Кайдашев // Международный эндокринологический журнал. – 2012. - №2(42). – С. 143-148.

180. Cao J.J. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly / J.J. Cao, C. Thach, T.A. Manolio, B.M. Psaty, L.H. Kuller, P.H. Chaves [et al.] // The Cardiovascular Health Study Circulation. — 2003. — Vol.108. — P. 166-170.

181. Ridker P.M. High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: from concept to clinical practice to clini- cal benefit / P.M. Ridker // Am. Heart J. — 2004. — Vol.148(Suppl.1). — P. 19-26.

182. Попович И.Ю. Системное воспаление низкой интенсивности как причина и следствие воспалительно-дистрофических болезней пародонта / И.Ю. Попович, М.С. Расин, Т.А. Петрушанко // Вісник проблем біології і

медицини – 2017. – Т.4 (139), №4. – С. 65-69.

183. Петелина Т.И. Сравнительная характеристика параметров липидного спектра и маркеров сосудистого воспаления в группах пациентов со стабильной стенокардией при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа / Т.И. Петелина, Н.А. Мусихина, Л.И. Гапон, И.В. Еменева, Е.В. Горбатенко // Сахарный диабет. — 2017. — Т.20, №3. — С. 194-200. doi: 10.14341/7959

184. Nicklas B.J. Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercisetraining / B.J. Nicklas, T. You, M. Pahor // CMAJ. — 2005. — Vol.172(9). — P.1199-1209.

185. Colbert L.H. Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the Health, Aging and Body Composition Study / L.H. Colbert, M. Visser, E.M. Simonsick, R.P. Tracy, A.B. Newman, S.B. Kritchevsky [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. — 2004. — Vol. 52(7). — P.1098-1104.

186. Pischon T. Leisure-time physical activity and reduced plasma levels of obesity-related inflammatory markers / T. Pischon, S.E. Hankinson, G.S. Hotamisligil, N. Rifai, E.B. Rimm // Obes. Res. — 2003. — Vol. 11(9). — P.1055-1064.

187. Church T.S. Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men / T.S. Church, C.E. Barlow, C.P. Earnest, J.B. Kampert, E.L. Priest, S.N. Blair // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2002. — V.22(11). — P. 1869-1876.

188. Гоженко А.І. Хронічний стрес та його метаболічне забезпечення. / А.І. Гоженко, Ю.М. Гришко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2019. - Т.19. Вип.4. - С. 123-129.

189. Gozhenko A.I. The study of functional and metabolic continuum by metabolism parameters in blood plasma of healthy people as compared with patients with type 2 diabetes and hypertension against the background of type 2 diabetes. / A.I. Gozhenko, Yu.M. Hryshko, T.V. Gorbach // Journal of Education, Health and Sport. – 2019. – V.9(10). – P.253-261. (in English)

190. Гришко Ю.М. Роль системного запалення в патогенезі метаболічних порушень. Частина ІІ. Енергетичне забезпечення при системному запаленні / Ю.М. Гришко, А.І. Гоженко // Вісник морської медицини. – 2019. - №4(85). - С. 126-134.

191. Урясьев О.М. Метаболический синдром – нерешенная проблема медицины и современного общества / О.М. Урясьев, Д.Ю. Горбунова, О.Н. Щербакова, А.А. Пыко // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 160-164.

192. Бокарев И.Н. Метаболический синдром / И.Н. Бокарев // Клиническая медицина. - 2014. - №8. - С. 71-76.

193. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). // J.A.M.A. – 2001. – V.285. – P. 2486-7.

194. Громнацька Н.М. Етіологічні та патогенетичні аспекти метаболічного синдрому у дітей і підлітків, його діагностика, профілактика і лікування: дис ... доктора медичних наук: 14.01.10 / Громнацька Наталія Миколаївна. – Львів, 2016. – 360 с.

195. Ляшук Р.П. Метаболічний синдром як міждисциплінарна проблема (огляд літератури) / Р.П. Ляшук, П.М. Ляшук // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2017. – Т. 13, №7. – С. 499-502.

196. Aronne L.J. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications / L.J. Aronne // Obesity Research. – 2002. – V.5, N2. – P. 14-21.

197. Тагиева Ф.А. Современные представления о метаболическом синдроме / Ф.А. Тагиева // Вісник проблем біології та медицини. – 2016. – Т. 1, Вип. 1. - С. 53-56.

198. Kershaw E.E. Adipose tissue as an endocrine organ / E.E. Kershaw, J.S. Flier // J Clin Endocrinol Metabol. – 2007. – Vol. 89, Is.6. - P.2548-2556.

199. Koch L. Central insulin action regulates peripheral glucose and fat metabolism in mice / L. Koch, F.T. Wunderlich, J. Seiber [et al.] // J Clin Invest. - 2008. - Vol.118, Is.16. - P.2132-2147.

200. Чу Сяоян Метаболический синдром: некоторые итоги и перспективы решения проблемы / Сяоян Чу, О.Ю. Киргизова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2016. – Т. 1, №5. – С. 187-194.

201. Гинзбург М. М. Ожирение и метаболический синдром / М. М. Гинзбург, Н. Н. Крюков. – М.: Медпрактика, 2008. – 124 с.

202. Танянский Д.А. Адипонектин: снижение содержания при метаболическом синдроме и независимая связь с гипертригли-церид№мией / Д.А. Танянский, Э.М. Фирова, Л.В. Шатилина, А.Д. Денисенко // Кардиология. – 2008. – Т. 48, № 12. – С. 20-25.

203. Grundy S.M. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute National Heart / S.M. Grundy, H.P. Brewer // American Heart Association conference on scientific issues related to definition. - New York, 2004. – P. 433-438.

204. Буженко А.І. Коморбідність у хворих на артеріальну гіпертензію чоловіків мобілізаційного віку і військовослужбовців: поширеність та перебіг: дис … кандидата мед. наук: 14.01.02 / Буженко Алла Іванівна. – К., 2017. – 137 с.

205. Xu H. Cronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance / H. Xu, G.T. Barnes, Q. Yang [et al.] // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P. 1821-1830.

206. Weisberg S.P. Obesity is assosiciated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.] // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P. 1796-1808.

207. Shankar A. Positive relationship between plasma leptin level and hypertension / A. Shankar, J. Xiao // Hypertension. – 2010. – № 56 (4). – P. 623-628.

208. Гоженко А.И. Основы построения теории болезни. / А.И. Гоженко – Одесса: Феникс, 2015. – 120 с.

209. Кайдашев И.П. Эволюция понятия «метаболический синдром» и его современное значение / И.П. Кайдашев // Український медичний часопис. - 2012. - №2. - С. 157-160.

210. Гоженко А.И. Пространственно-временной континуум здоровья как основа для разработки новой тактики в реабилитации / А.И. Гоженко, В.С. Бирюков // Здоровье и окружающая среда: междунар. науч.-практ. конф., 15–16 ноября 2018 г., Минск: сб. матер. в 2 т. – Минск : Республиканская научная медицинская библиотека, 2018. – С. 43–44.

211. Teerlink Tom. Determination of Arginine Asymmetric Dimethylarginine and Symmetric Dimethylarginine in Human Plasma and Other Biological Samples by High -Perfomance Liquid Chromatography / Tom Teerlink, Robert J. Nijeveldt, Sigrid de Jong, Paul A.M. van Leeuwent // Anal. Biochem. – 2002. - V.303. - P.131 -137.

212. Федорова Т.К. Реакция с ТБК для определения МДА методом флюориметрии / Т.К. Федорова, Т.С. Коршунова, Э.Т. Ларская // Лаб. Дело. - 1983. - №3. - С. 25-28.

213. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности СОД, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.Н. Потапова, Ж.В. Ковалева // Вопросы мед. химии. - 1990. - №2. - С. 88 – 91.

214. Чевари С. Определение антиоксидантних параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте / С. Чевари, Т. Андел, Я. Штрепнер // Лаб. Дело. – 1991. – №10. - С. 13.

215. Бушма О.С. Развитие окислительного стресса в условиях нарушения суточных ритмов / О.С. Бушма, В.В. Зинчук // Материалы республиканской научно-практической конференции «Кислород и свободные радикалы», Гродно, ГрГМУ, 2012. - С. 16-19.

216. Рувинская Г.Р. Гематосаливарный барьер: морфофункциональные особенности в норме и патологии / Г.Р. Рувинская, Л.Р. Мухамеджанова // Практическая медицина. - 2013. – №4 (72). – С. 21-25.

217. Цепов Л. М. Физико-химические и метаболические параметры ротовой жидкости и слюны как индикаторы состояния организма (обзор литературы) [Електронний ресурс] / Л. М. Цепов, Е. Л. Цепова, М. М. Нестерова // Dental Magazine. – 2010. – Режим доступу до ресурсу:

https://dentalmagazine.ru/posts/fiziko-ximicheskie-i-metabolicheskie-parametry-rotovoj-zhidkosti-i-slyuny-kak-indikatory-sostoyaniya-organizma-obzor-literatury.html.

218. Salvolini E. Biochemical modifications of human whole saliva induced by pregnancy / E. Salvolini, R. Di Giorgio, A. Curatola, L. Mazzanti, G. Fratto // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1998. – V.105. – P. 656-660

219. Григорьев И.В. Белковый состав смешанной слюны человека: механизмы психофизиологической регуляции / И.В. Григорьев, Е.А. Уланова, И.Д. Артамонов // Вестник РАМН. - 2004. - №7. - С. 36-47

220. Nagler R.M. Saliva analysis in the clinical setting: revisiting an underused diagnostic tool / R.M. Nagler, O. Hershkovich, S. Lischinsky, E. Diamond, A.Z. Reznick // J. Investig. Med. – 2002. – V.50. - P.214-25

221. Wu A.M. Structure, biosynthesis, and function of salivary mucins / A.M. Wu, G. Csako, A. Herp // Mol. Cell Biochem. - 1994. – V.137(1). – P. 39-55.

222. Dawidson I. Neuropeptides in the saliva of healthy subjects / I. Dawidson, M. Blom, T. Lundeberg, E. Theodorsson, B. Angmar-Mansson // Life Sci. – 1997. – V.60(4-5). – P. 269-78

223. Banderas-Tarabay J.A. Electrophoretic analysis of whole saliva and prevalence of dental caries. A study in Mexican dental students / J.A. Banderas-Tarabay, I.G. Zacarias-D-Oleire, R. Garduno-Estrada, E. Aceves-Luna, M. Gonzalez-Begne // Arch. Med. Res. – 2002. – V. 33(5). – P. 499-505.

224. Smith-Hanrahan C. Salivary kallikrein output during the stress response to surgery / C. Smith-Hanrahan // Can. J. Physiol. Pharmacol. - 1997. - 75 (4). – P. 301-304.

225. Kusakabe T. Distribution of VIP receptors in the human submandibular gland: an immunohistochemical study / T. Kusakabe, H. Matsuda, Y. Gono, T. Kawakami, K. Kurihara, M. Tsukuda, T. Takenaka // Histol. Histopathol. – 1998. – V.13(2). – P. 373-8.

226. Wang P.S. Noncompliance with antihypertensive medications: the impact of depressive symptoms and psychosocial factors / P.S. Wang, R.L. Bohn,

E. Knight, R.J. Glynn, H. Mogun, J. Avorn // J. Gen. Intern. Med. – 2002. - V.17(7). – P. 504-11.

227. Ильиных Е.Н. Количественное определение содержания белка и муцина в слюне / Е.Н. Ильиных, Э.Ю. Коробейников // Клин. Лаб. Диагностика (Россия). – 2001. - №1.- С. 35-45

228. Патент RU 2294373 Способ определения лизоцимной активности биологических объектов. / Рябцова Е.А., Минаков В.В., Карноухова И.В., Коробов В.Н.

229. Бельская Л.В. Антиоксидантная активность смешанной слюны человека в норме / Л.В. Бельская, Е.А. Сарф, В.К. Косенок, Ж. Массард // Экология человека. – 2017. - № 06. - С. 36-40.

230. Biasutti M.A. Kinetics of reactions catalyzed by enzymes in solutions of surfactants / M.A. Biasutti, E.B. Abuin, J.J. Silber, N.M. Correa, E.A. Lissi // Advances in colloid and interface science. - 2008. - Vol.136, N1–2. - P. 1–24.

231. Кодуа Л. С. Циркадианная ритмичность показателей перекисного окисления липидов у женщин с нейроциркуляторной дистонией: дис. … канд. мед. наук. спец. 03.00.13 – физиология, 14.00.05 - внутренние болезни Москва, 2004. - 125 с.

232. Пак С.В. Сучасний стан та перспективи подальших досліджень слинних залоз на тлі цукрового діабету. / С.В. Пак, С.І. Черкашин // Клінічна стоматологія. – 2011. - №1-2.- С. 47-52

233. Комнацький Б.Ю. Вміст глюкози і глікованого гемоглобіну в крові та калію, натрію і загального білку в ротовій рідині стоматологічних хворих з супутнім цукровим діабетом / Б.Ю. Комнацький, В.М. Кулигіна // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2013. - №4. - С. 67-72.

234. Чазова Т.Е. Лечение больных сахарным диабетом типа 1 и уход за ними / Т.Е. Чазова // Мед. сестра. – 2004. – №5. – С. 4-9.

235. Рутовський Я.А. Метаболічний синдром, цукровий діабет: епідеміологія і наслідки для здоров’я / Я.А. Рутовський, М.О. Качмарська // Статті делегатів з’їзду «Україна. Здоров'я нації». - 2012.- №2 (22). - С.163-167.

236. Al-Maroof R.M. Alteration of Saliva in Insulin Dependent Diabetic Patients and its Relation to Their Periodontal Status / R.M. Al-Maroof // Al–Rafidain Dent. J. – 2010. – Vol.10(1). – P.102-109.

237. Lasisi T.J. Comparative analysis of salivary glucose and electrolytes in diabet- ic individuals with periodontitis / T.J. Lasisi, A.A. Fasanmade // Ann. Ibd. Pg. Med. – 2012. – Vol.10. – P. 25-30.

238. Shirzaii M. Evaluation Chemical Composition of Unstimulated Saliva, in Patients with Type I Diabetes Mellitus / M. Shirzaii, F. Heidari // Zahedan J. of Research in Medical Sciences. – 2013. – Vol.15 (1). – P.15-18

239. Andelski-Radicevic Biljana. Biochemical markers in saliva of patients with diabetes mellitus / Biljana Andelski-Radicevic // Serbian Dental J. – 2012. – Vol. 59(4). – P. 198-201

240. Gandara B.K. Non-periodontal oral manifestations of diabetes: a framework for medical care providers. / B.K. Gandara, T.H. Morton // Diabetes Spectrum. – 2011. – V. 24. – P. 199-205

241. Bastos A.S. Diabetes mellitus and oral mucosa alterations: prevalence and risk factors. / A.S. Bastos, A.R. Leite, R. Spin-Neto, P.O. Nassar, E.M. Massucato, S.R. Orrico // Diabetes Res Clin Pract. – 2011. – V.92. – P.100-5.

242. Ronningen K.S. Diabetes and oral health. / K.S. Ronningen, M. Enersen // Norks Epidemiologi. – 2012. – V. 22. – P.47-53

243. Todorovic T. Pljuvacka i oralno zdravlje. / T. Todorovic, I. Dozic // Beograd: Cigoja stampa; 2009. – 195p.

244. Bhargavi Krishna A. Saliva as a diagnostic bio fluid. / A. Bhargavi Krishna, G. Ashalatha, P. Venkat Baghirath, A.V. Rajani Kanth, N. Malathi // J Orofac Sci. – 2010. – V.2. – P.66-77.

245. Цитовський М.Н. Статистичний, клінічний та морфологічний аспекти впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи / М.Н. Цитовський // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». - 2017. - 1 (55). - С. 168-177

246. Libby P. Inflammation and atherothrombosis: from population biology and bench research to clinical practice / P. Libby, R. Ridker // J. Am. Coll.

Cardiol. – 2006. – V. 48. – P. 33-46.

247. Eynatten M. Van Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease / M. Van Eynatten, A. Hamann, D. Twardella [et al.] // Clin.Chem. – 2006. – V. 52. – P. 853-859.

248. Біловол О.М. Патогенетичні особливості поєднаного перебігу артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу / О.М. Біловол, Л.Р. Бобронникова, О.В. Аль-Травнех // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2017. - № 1. - С. 4-9

249. De Cosmo S. AMD-Annals Study Group Blood pressure status and the incidence of diabetic kidney disease in patients with hypertension and type 2 diabetes / S. De Cosmo, F. Viazzi, P. Piscitelli // J. Hypertens. — 2016. — Jul. — P.21-9.

250. Cai R. Statins worsen glycemic control of T2DM in target LDL-c level and LDL-c reduction dependent manners: a meta-analysis / R. Cai, Y. Yuan, J. Sun, W. Xia, R. Huang // Expert Opin, Pharmacother. — 2016. — V.8. — P. 4.

251. Leroith D. Pathophysiology of the metabolic syndrome: implications for the cardiometabolic risks associated with type 2 diabetes / D. Leroith // Am. J. Med. Sci. - 2012. — Vol.3 (1). — P. 13—6.

252. Mohammedi K. Microvascular and macrovascular disease and risk for major peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes / K. Mohammedi, M. Woodward, Y. Hirakawa // Diabetes Care. — 2016. — V.7. — P. 26—30.

253. Ілляш М.Г. Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет: сучасні аспекти лікування / М.Г. Ілляш, О.Є Базика, Н.В. Довганич [та ін.] // Практикуючий лікар. – 2016. - Т.5, №2, - С.5-9

254. Литвинова Л.С. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении / Л.С. Литвинова, Е.В. Кириенкова. И.О. Мазунин и др. // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61, вып. 1. - С. 70-82.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ADMA – asymmetric dimethylarginine (асиметричний диметиларгінін)

AGEs - advanced glycosylation end products (кінцеві продукти глікозилювання)

AMPK – AMP - activated protein kinase (АМФ-протеїнкіназа, що активується)

BH4 - tetrahydrobiopterin (тетрагідробіоптерин)

CD – cluster of differentiation (кластер диференційювання)

eNOS – endothelial NO synthase (ендотеліальна синтаза оксиду азоту)

ET – endothelin (эндотелін)

GLUT – glucose transporter (глюкозний транспортер)

IGF-1 – insulin-like growth factor 1 (інсуліноподібний фактор росту)

IKKβ - (інгібітор Каппа-В-β-кіназа)

IL – interleukin (інтерлейкін)

IRS – insulin receptor substrate (субстрат інсулінового рецептора)

mTOR – mammalian target of rapamycin (мішень рапаміцину у ссавців)

MHO - metabolically healthy obese (метаболічно здорові особи з ожирінням)

MONW - metabolically obese normal weight (метаболічні ознаки ожиріння в осіб з нормальною масою тіла)

NF- kβ – nuclear factor kappa-light-chain (ядерний фактор kβ)

NO – nitric oxide (оксид азоту)

NOS – NO-synthase (синтаза оксиду азоту)

PDGFs - platelet-derived growth factors (фактори росту тромбоцитів)

RXR - (ретиноїд-Х-рецептор)

ROCK – Rho-associated protein kinase (Rho-зв'язана протеїн кіназа)

ROS – reactive oxygen species (активні форми кисню)

TGF-β - transforming growth factor beta (трансформуючий фактор росту бета)

TNF – tumor necrosis factor (фактор некрозу пухлини)

TNFα - tumor necrosis factor α (фактор некрозу пухлини α)

АГ – артериальна гіпертензія

АДМА – асиметричний диметиларгінін

АКТГ – адренокортикотропний гормон

АО – абдомінальне ожиріння

АОА – антиоксидантна активність

АОЗ – антиоксидантний захист

АОС – антиоксидантна система

АС - атеросклероз

АТ – артеріальний тиск

АТФ – аденозинтрифосфорна кислота

АФК – активні форми кисню

БАР – біологічно активні речовини

БЕН – білково-енергетична недостатність

ВЖК – вільні жирні кислоти

ВНС – вегетативна нервова система

ГІ - гіперінсулінемія

ГГАС – гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова система

ГК - глюкокортикоїди

ГЛЮТ – глюкозний транспортер

ГХ – гіпертонічна хвороба

ГМК – гладенько-м’язові клітини

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕІ – ендогенна інтоксикація

ЕКХП – екзогенні харчові потоки

ЕНХП – ендогенні харчові потоки

ЖК - жирні кислоти

ЗАС – загальний адаптаційний синдром

ІХС –ішемічна хвороба серця

ІЛ - інтерлейкін

ІМ – інфаркт міокарда

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – інсулінорезистентність

КТ – кетонові тіла

КХ - катехоламіни

ЛП - ліпопротеїди

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПЛ – ліпопротеїнова ліпаза

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

МС – метаболічний синдром

МЖК – мононенасичені жирні кислоти

МХ – мітохондрії

НАД – нікотинамідаденіндинуклеотид

НЖК – насичені жирні кислоти

НЕЖК – неетирифіковані жирні кислоти

НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки

ННЖК – ненасичені жирні кислоти

ОК – обмеження калоражу

ОС – оксидативний стрес

ОПП - олеїл-пальмитоїл-пальмитат

ПВЯ – паравентрикулярне ядро

ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

ПОП - пальмитоїл-олеїл-пальмітат гліцерин

ППО - пальмитоїл-пальмитоїл-олеат гліцерин

ППП - пальмитоїл-пальмитоїл-пальмитат

ПЗ – підшлункова залоза

ПР – поживні речовини

ПС – паракринні спільноти

ПТГ – порушення толерантності до глюкози

РАК – розгалужені амінокислоти

СГ – стресіндукована гіперглікемія

СДГ – сукцинатдегідрогеназа

СЗ – системне запалення

СРБ – С- реактивний білок

ССЗ – серцево-судинні захворювання

СНС – симпатична нервова система

СОД – супероксиддисмутаза

СРП – С- реактивний протеїн

СТГ – соматотропний гормон

СХЯ – супрахіазматичне ядро

ТГ – тригліцериди

ТБК – тіобарбітурова кислота

ТТГ – тиреотропний гормон

ФМК – функціонально-метаболічний континуум

ФН – фізичні навантаження

ФНП – фактор некрозу пухлин

ФХ – фосфатидилхолін

ХЗ – хронічне запалення

ХС – холестерин

ХСН – хронічна серцева недостатність

ХНН – хронічна ниркова недостатність

ЦД – цукровий діабет

ЦНС – центральна нервова система

ЦР – циркадний ритм

ЧСС – число серцевих скорочень

ЦТК – цикл трикарбонових кислот

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ЩОК – щавелевооцтова кислота

ЯТФ – ядерні транскрипційні фактори

ЗМІСТ

ВСТУП 3

РОЗДІЛ І. ФІЗІОЛОГІЯ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ФМК

ГЛАВА 1. ФМК енергетичного забезпечення 9

РОЗДІЛ ІІ. ФМК ПРИ ПАТОЛОГІЇ

ГЛАВА 1. ФМК та патологія ліпідного обміну 26

ГЛАВА 2. ФМК та білковий обмін 39

ГЛАВА 3. ФМК та біоритми 55

ГЛАВА 4. Загальний адаптаційний синдром (стрес). ФМК при гострому стресі 71

ГЛАВА 5. ФМК при хронічному стресі 88

ГЛАВА 6. ФМК при запаленні 101

ГЛАВА 7. Системне запалення та ФМК 112

ГЛАВА 8. ФМК та метаболічний синдром 120

РОЗДІЛ ІІІ. РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ФМК У ПАТОГЕНЕЗІ ХВОРОБ ЦИВІЛІЗАЦІЇ 132

ГЛАВА 1. Показники енергетичного ФМК в крові у пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2 типу та пацієнтів з артеріальною гіпертензією на фоні цукрового діабету 2 типу 135

ГЛАВА 2. Добовий ритм показників метаболізму у здорових людей за даними дослідження слини 140

ГЛАВА 3. Зміни добового ритму показників метаболізму у слині пацієнтів, хворих на компенсований цукровий діабет 2 типу 147

ГЛАВА 4. Зміни добового ритму показників метаболізму у слині пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2 типу та пацієнтів з артеріальною гіпертензією на фоні цукрового діабету 2 типу 151

ВИСНОВКИ 162

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 165

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ 192

Віддруковано в ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс» 36039,
м. Полтава, вул. Пушкіна, 103, к. 102

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру
суб’єкта видавничої справи ПЛ №9 від 20.06.2001

Підписано до друку 22.01.2020 р.
Формат 60х90/8. Папір офсетний. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 12,75. Наклад 300 прим.
Зам. № 16