

УДК 616-002:616-098

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3465995>

А. І. Гоженко, Ю. М. Гришко, С. М. Граматюк

РОЛЬ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗІ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ. ЧАСТИНА І. КОНЦЕПЦІЯ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ЙОГО ПАТОГЕНЕЗ

Державне підприємство «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», м. Одеса;

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава;

Товариство з обмеженою відповідальністю Інститут кліткової біореабілітації, м. Харків

Summary. Gozhenko A. I., Hryshko Yu. M., Gramatiuk S. M. **THE ROLE OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN THE PATHOGENESIS OF METABOLIC DISORDERS. PART I. CONCEPT OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND ITS PATHOGENESIS.** - *Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport of Ukrainian Ministry of Health Care, Odessa; Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava; Limited Liability Company Institute of Cell Biorehabilitation, Kharkiv.* - e-mail: hryshko@ukr.net. In recent years, the concept of systemic inflammation has emerged - as a typical, pathological process. The development of systemic inflammation as a form of response to systemic alteration is accompanied by functional activation of cells of the lymphoreticular system, which is ensured by changes in metabolism, which further causes the development of insulin resistance, type 2 diabetes mellitus (CD2), atherosclerosis resulting from impaired functional-metabolic continuum (FMC), the concept of which has been formulated in recent years, which indicates the relatively constant nature of metabolism and its parameters in the intercellular environment. Thus, in its turn, is closely connected to the functional activity of organs and cells, thus forming a single system – the continuum. It has been shown that along with the well-known systemic manifestations observed in classical inflammation, as a predominantly local process, there are phenomena inherent in the body that are inflammatory but not local but systemic. Further studies should identify systemic inflammation as a distinct typical pathological process.

Key words: systemic inflammation, metabolism, diabetes mellitus, cytokines, insulin resistance.

Реферат. Гоженко А. И., Гришко Ю. М., Граматюк С. Н. **РОЛЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ. ЧАСТЬ I. КОНЦЕПЦИЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЕГО ПАТОГЕНЕЗ.** В последние годы возникло понятие о системном воспалении (СВ) - как типовом, патологическом процессе. Развитие СВ как формы ответа на системную альтерацию сопровождается функциональной активацией клеток лимфоретикулярной системы, которая обеспечивается изменениями метаболизма, что в дальнейшем вызывает развитие инсулинорезистентности (ИР), сахарного диабета 2-го типа (СД2), атеросклероза (АС) и артериальной гипертензии (АГ), которые являются результатом нарушения функционально-метаболического континуума (ФМК), концепция которого сформулирована в последние годы, которая указывает на относительно постоянный характер метаболизма и его показателей в межклеточной среде, что в свою очередь тесно связано с функциональной активностью органов и клеток, составляя единую систему - континуум. Было показано, что наряду с общеизвестными системными проявлениями, которые наблюдаются при классическом

воспалении, как преимущественно местном процессе, в организме наблюдаются явления, присущие воспалению, но не локальные, а системные. Дальнейшие исследования должны определить системное воспаление как отдельный патологический типичный процесс.

Ключевые слова: системное воспаление, метаболизм, сахарный диабет, цитокины, инсулинорезистентность.

Реферат. Гоженко А. І., Гришко Ю. М., Граматюк С. М. **РОЛЬ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗІ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ. ЧАСТИНА І. КОНЦЕПЦІЯ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ЙОГО ПАТОГЕНЕЗ.** В останні роки виникло поняття про системне запалення (СЗ) - як типовий, патологічний процес. Розвиток СЗ як форми відповіді на системну альтерацію супроводжується функціональною активацією клітин лімфоретикулярної системи, яка забезпечується змінами метаболізму, що в подальшому викликає розвиток інсулінорезистентності (ІР), цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), атеросклерозу (АС) і артеріальної гіпертензії (АГ), які є результатом порушення функціонально-метаболічного континууму (ФМК), концепція якого сформульована в останні роки, яка вказує на відносно постійний характер метаболізму та його показників у міжклітинному середовищі, що в свою чергу тісно пов'язано з функціональною активністю органів та клітин, складаючи єдину систему – континуум.

Було показано, що поряд із загальновідомими системними проявами, які спостерігаються при класичному запаленні, як переважно місцевому процесі, в організмі спостерігаються явища, притаманні запаленню, але не локальні, а системні. Подальші дослідження мають визначити системне запалення як окремий патологічний типовий процес.

Ключові слова: системне запалення, метаболізм, цукровий діабет, цитокини, інсулінорезистентність.

Запалення - це універсальний і найбільш поширений типовий патологічний процес, що лежить в основі більшості відомих захворювань людини [1, 2, 3]. 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 цитокинів 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. Прояви системної запальної реакції різноманітні: лихоманка, нейром'язова астения, підвищення в крові глюкози і інших енергетичних субстратів, лейкоцитоз, підвищення в крові гострофазних білків і інші адаптаційні зміни гомеостазу. Таким чином, системна запальна реакція має як загальні, так і відмінні від інших варіантів стресу на рівні цілісного організму (наприклад, від класичного стресу за Г. Сельє) прояви [1,4].

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.

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;
- 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: шоківих станів різного генезу і синдрому поліорганної недостатності - головних причин смертності [1].

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. Однак на сьогодні частіше використовується термін саме «системне 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 псеводіабет. 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 преімунної 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 [5].

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 [6].

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 [7].

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 в черевній порожнині, але

при ожирінні розташовується також в скелетних та серцевому м'язах і інших органах. Перевантажені ліпідами зрілі адипозцити продукують велику кількість цитокінів запалення: фактор некрозу пухлин α (ФНП- α), (MCP-1, CCL5, CXCL1, що призводить до інфільтрації макрофагами [6,7] і подальшої активації ХЗ. Це викликає розвиток інсулінорезистентності (ІР), цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), атеросклерозу (АС) і артеріальної гіпертензії (АГ) [6,8,9,10], які є результатом порушення функціонально-метаболического континууму (ФМК), 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 [11- 16].

Основними факторами, що провокують виникнення і персистування запалення, є будь-які форми хронічного стресу, включаючи психосоціальний; низька фізична активність; гіпокінезія; дієта західного типу з високим вмістом насичених жирних кислот; вісцеральне ожиріння; хронічні бактеріальні та вірусні інфекції, в тому числі порушення кишкової мікробіоти і ендотоксемії [17].

Психосоціальний і інші форми тривалого стресу викликають СЗ через зниження протизапальної активності гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи внаслідок розвитку резистентності ЯТФ - глюкокортикоїдних рецепторів до постійно підвищеної активності імунної системи [17].

Шкідливий вплив гіпокінезії обумовлений тим, що тільки працюючі м'язи продукують міокіни, які модифікують функції імунної системи і протидіють СЗ [18], а також впливають на ендотелій, жирову тканину і метаболізм у печінці [19]. 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 [17].

Клінічно хронічне СЗ визначається як підвищення рівня прозапальних і антизапальних цитокінів в 2-4 рази на відміну від гострого локального запального процесу, при якому спостерігається підвищення цитокінів в 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 [17].

На молекулярному рівні запалення виникає при активації толл-подібних і ряду інших рецепторів на мембрані клітини з наступною активацією ядерних транскрипційних факторів: NF κ B, ангіотензину-І і інших, що обумовлюють підвищення продукції цитокінів запалення [17,20]. Вільні, насичені, омега-6 поліненасичені і окислені жирні кислоти активують толл-подібні рецептори, ініціюючи СЗ [17].

PPAR належать до суперродина гормональних ЯТФ. Існують три ізомери: PPAR- α , PPAR- γ та PPAR- β / - δ , які кодується різними генами і мають різне представництво в тканинах. На противагу іншим гормональним ЯТФ, що мають строго 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 окислені 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 окисленні, 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 NF κ B і ангіотензину, з чим пов'язують їх протизапальний ефект [17].

PPAR- α , - β / δ і - γ експресовані в ендотелії і гладком'язових клітинах судин і грають важливу роль в регуляції функцій клітин ендотелію (ЕК) судин і патогенезі ендотеліальної дисфункції (ЕД). PPAR спричиняють протизапальний ефект в ЕК шляхом трансрепресії, пригнічуючи активність NF κ B, подібно до їх дії в макрофагах [17].

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 [21]. Клітини розвинули захисні системи, для секвестрування і обмеження впливу цих молекул, в тому числі ER - комплекс органел, контролюючий надходження ПР [22]. 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 [21].

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 перевисненою, 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 окислення 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 IP і периферичної гіперінсулінемії, патогномонічних ознак ожиріння [21, 23].

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 IP 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 [21].

У печінці IP 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, IP 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 [24]. 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 [25].

IP пригнічує ефект інкретинів, можливо, через підвищення рівня ВЖК. У острівцях ВЖК пригнічують активацію β -клітин, послаблюючи міжклітинні комунікації. Ці численні

взаємодії можуть пояснити співіснування дисфункції β -клітин і IP навіть на ранніх стадіях ЦД2 і в стані предіабету, однак головний «двигун» в розвитку ЦД2 залишається невизначеним, ймовірно, через неоднорідний характер гіперглікемії. Те, що IP 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 IP за рахунок самої глюкотоксичності у худих людей з генетичною схильністю до ЦД2 або у пацієнтів з рецидивами ЦД2 [26].

З ожирінням і IP пов'язані порушення дихальної функції мітохондрій, зменшення їх кількості та щільності [27]. Було показано, що довголанцюгові насичені ВЖК, рівні яких у циркулюючій крові підвищуються при ожирінні, сприяють IP і метаболічним порушенням, так як вони в основному метаболізуються шляхом β -окислення в мітохондріях. У роботах деяких авторів [28] 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 IP [28]. Існує, однак, думка, що дисфункція мітохондрій є наслідком, а не причиною IP. 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 -окислення в мітохондріях призводить до IP, а інгібування β -окислення фармакологічними інгібіторами (етомоксир або оксфеніцин) запобігало ліпідіндукованій IP у гризунів; зниження функціональності мітохондрій було пов'язано з поліпшенням чутливості до Ins, а підвищення мітохондріальної функціональності індукувало у трансгенних мишей IP; у здорових людей індукована ліпідною інфузією IP була пов'язана з посиленням мітохондріального β -окислення; 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 IP і сильний аргумент на користь значимості мітохондріальної дисфункції в патогенезі IP [27].

Функціонування мітохондрій тісно пов'язане з активністю АМПК. АМПК - гетеротример, що складається з каталітичної субодиниці (α) і 2-х регуляторних субодиниць (β і γ). Фосфорилуванням метаболічних ферментів і факторів транскрипції АМПК включає катаболічні процеси - поглинання глюкози, жирних кислот і їх перетворення шляхом мітохондріального окислення і гліколізу. Крім того, АМПК гальмує анаболічні процеси - синтез глюкози, глікогену і ліпідів [29].

Таким чином, хронічний запальний процес низької інтенсивності в метаболічних тканинах при надлишку поживних речовин, є важливим чинником, що лежить в основі розвитку IP і ЦД2. Макрофаги є основним джерелом запальних ефektorів, що сприяють IP, що передують ЦД2. Окислювальний метаболізм визначає запальний статус макрофагів і процеси, які можуть відбуватися перед ER-стресом і утворенням NLRP3-інфламасом. АМПК 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. АМПК, з урахуванням її центральної ролі в контролі енергії клітини, має життєво важливе значення для регулювання мітохондріального окисного фосфорилування

[30]. Зменшення енергетичного заряду або збільшення концентрації кальцію в клітині активують АМПК, яка потім фосфорилує численні метаболічні ферменти, що сприяють генерації АТР. У довгостроковій перспективі, активація АМПК підсилює ці ефекти за допомогою фосфорилування транскрипційних факторів і ко-активаторів, які регулюють експресію генів [21,30]. З огляду на її важливу роль в якості датчика енергії і варіювання енергетичних потреб макрофагів, не дивно, що АМПК є істотним чинником управління запальним процесом. Докази того, що АМПК може виступати в якості ключового регулятора метаболічних шляхів, які контролюють запалення, швидко накопичуються в останнє десятиліття. Активність АМПК знижується при дії TNF- α , ефект якого опосередкований посиленою експресією PP2C α - головної фосфатази, яка пригнічує активність АМПК. Також активність АМПК в макрофагах знижують ліпополісахариди (LPS). Зниження активності АМПК є перемикачем від метаболізму жирних кислот до аеробного гліколізу, індукція якого в макрофагах створює умови для біосинтезу пуринів, фосфоліпідів мембран і продукції IL-1 β . Про важливу роль АМПК в регулюванні запалення свідчить той факт, що макрофаги мишей з ожирінням характеризуються зниженою активністю АМПК і більш високими рівнями

запалення [21]. Активність АМРК в підшкірній і вісцеральній жировій тканині людей з ожирінням також помітно знижується. Ці дослідження показують взаємозв'язок між активністю АМРК, запальними процесами в макрофагах і енергетичним метаболізмом. Отже, зниження активності АМРК пов'язано з запаленням при метаболічних захворюваннях, а активація АМРК асоціюється з протизапальними ефектами [21].

Таким чином, в останні роки було показано, що поряд із загальновідомими 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 медіаторами подальших місцевих та локальних механізмів запалення які мають суттєві відмінності. Подальші дослідження мають відповісти на ці питання та визначити системне запалення як окремий патологічний типовий процес.

Література

1. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 1-2. – С. 9-20
2. Патофізіологія: підручник / М.Н. Зайко, Ю.В. Биць, М.В. Кришталь та ін. ; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталь. – 6-е вид., переробл. і допов. – К. : ВСВ «Медицина», 2017. – 736 с. + 4 с. кольор. вкл.
3. Атаман О.В. Патофізіологія: в 2-х тт. Том.1. Загальна патологія. Підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів / Вид. 3. – Вінниця: Нова книга, 2018. – 584 с.
4. Гришко Ю.М. Загальний адаптаційний синдром та його метаболічне забезпечення / Ю.М. Гришко // Вісник морської медицини. - 2019. №1(55), С. 29-40.
5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 1. Основы общей патофизиологии. (Учебное пособие для студентов медВУЗов).-СПб.1999. - ЭЛБИ, 624 с.
6. 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.
7. Wahli W., Michlik L. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation // Trends in Endocrinology and Metabolism. — 2012. — Vol. 23, № 7. — P. 351-363.
8. Гришко Ю.М. Сучасний погляд на проблему метаболічного синдрому/ Ю.М. Гришко // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2018. - №3(53). - С. 37-46.
9. Гоженко А.І., Гришко Ю.М. 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.
10. Гоженко А.І., Гришко Ю.М., Граматюк С.М. 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. 116-127.
11. Гоженко А. И. Теория болезни. – Одесса: Феникс, 2017. – 142 с.
12. Гоженко А.И. Функционально-метаболический континуум / А.И. Гоженко // Журнал НАМН України. – 2016. – Т. 22, №1. – С. 3-8.
13. Гоженко А.І., Гришко Ю.М. 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.
14. Hryshko Yu.M, Gorbach T.V, Gozhenko A.I. Circadian rhythm of metabolism indicators in healthy people according to saliva study findings. Journal of Education, Health and Sport, 2018;8(10):338–346. (in English)
15. Gozhenko A.I, Hryshko Yu.M, Gorbach T.V. Changes in the circadian rhythm of metabolic rates in the saliva of patients with compensated type 2 diabetes mellitus. Journal of Education, Health and Sport, 2019;9(1):381–387. (in English)

16. Gozhenko A.I, Hryshko Yu.M, Gorbach T.V. Circadian rhythm of metabolic rates in the saliva of patients with arterial hypertension against the background of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Education, Health and Sport*, 2019;9(5):583–594. (in English)
17. Дегтярь Н.И., Герасименко Н.Д., Расин М.С. 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.
18. de Punder K., Pruijboom L. Stress Induces Endotoxemia and Low-Grade Inflammation by Increasing Barrier Permeability // *Front. Immunol.* — 2015. — 6. — P. 223. — doi: 10.3389/fimmu.2015.00223. eCollection 2015.
19. Badrov M.B., Freeman S.R., Zokvic M.A., Millar P.J., McGowan C.L. Isometric exercise training lowers resting blood pressure and improves local brachial artery flow-mediated dilation equally in men and women // *Eur. J. Appl. Physiol.* — 2016. — V. 116(7). — 1289-96. — doi: 10.1007/s00421-016-3366-2.
20. Елинская А.Н., Гришко Ю.М., Костенко В.А. 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.
21. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Пушкарев В.В., Ковзун Е.И., Пушкарев В.М. 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.
22. Tsai S., Clemente-Casares X., Revelo X.S. et al. Are obesity-related insulin resistance and type 2 diabetes autoimmune diseases? // *Diabetes*. — 2015. — 64, № 6. — P. 1886-1897.
23. O'Rourke R.W. Obesity and cancer: At the crossroads of cellular metabolism and proliferation // *Surg. Obes. Relat. Dis.* — 2014. — 10, № 6. — P. 1208-1219.
24. Mezza T., Muscogiuri G., Sorice G.P. et al. Insulin resistance alters islet morphology in nondiabetic humans // *Diabetes*. — 2014. — 63. — P. 994-1007.
25. Talchai C., Xuan S., Lin H.V. et al. Pancreatic β -cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic β -cell failure // *Cell*. — 2012. — 150. — P. 1223-1234.
26. Bouillon R., Drucker D.J., Ferrannini E. et al. The past 10 years—new hormones, new functions, new endocrine organs // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2015. — 11, № 11. — P. 681-686.
27. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity // *Front. Med.* — 2013. — 7, № 1. — P. 14-24.
28. Lipina C., Irving A.J., Hundal H.S. Mitochondria: a possible nexus for the regulation of energy homeostasis by the endocannabinoid system? // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2014. — 307. — P. E1–E13.
29. Jeong K.J., Kim G.W., Chung S.H. AMP-activated protein kinase: An emerging target for ginseng // *J. Ginseng Res.* — 2014. — 38. — P. 83-88.
30. Hardie D.G. AMPK: positive and negative regulation, and its role in whole-body energy homeostasis // *Curr. Opin. Cell. Biol.* — 2015. — 33. — P. 1-7.

References:

1. Chereshevnev V.A., Gusev E.Yu. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation / V.A. Chereshevnev, E.Yu. Gusev // *Med. Immunol.* – 2012. Vol. 14, № 1-2. - P. 9-20
2. Pathophysiology: a textbook / M.N. Zaiko, Yu.V. Beats, M.V. Crystal et al. ; in a row. M.N. Zayka, Yu.V. Bitsya, M.V. Crystal. - 6th species., Recast. and add. - K.: VSV "Medicine", 2017. - 736 p. + 4 sec. color. incl.
3. Ataman O.V. Pathophysiology: in 2 vols. Volume 1. General pathology. Textbook for students. higher. honey. teach. institutions / View. 3. - Vinnytsia: New Book, 2018. - 584 p.
4. Hryshko Yu.M. General adaptive syndrome and its metabolic support / Yu.M. Hryshko // *Herald for Maritime Medicine*. - 2019. - №1(55), P. 29-40.
5. Zaychik A. Sh., Churilov L. P. Fundamentals of general pathology. Part 1 The basics of general pathophysiology. (Textbook for students of medical universities) .-

SPb. 1999. ELBI, 624 p.

6. Rasin M.S. Lipids, inflammation and pathology of the human: role of peroxisome proliferator-activated receptors / M.S. Rasin // *International journal of endocrinology*. – 2013. - №5 (53). - P. 86-91.

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

8. Hryshko Yu.M. Modern view on the problem of metabolic syndrome / Yu.M. Hryshko // *Actual problems of transport medicine*. – 2018. №3(53):37–46. (in Ukrainian)

9. Gozhenko A.I., Hryshko Yu.M. Pathogenetic basis of the obesity development as a consequence of functional-metabolic imbalance in the organism / *Actual problems of transport medicine*. 2019. №1(55), P. 29-40.

10. Gozhenko A.I., Hryshko Yu.M., Gramatyuk S.M. Energy supply of insulin dependent and insulin independent tissues in different periods of body functioning / A.I. Gozhenko, Yu.M. Hryshko, S.M. Gramatyuk // *Herald for Maritime Medicine*. - 2019. №2(83), C. 116-127.

11. Gozhenko A. I. *Disease theory*. – Odessa: Fenix, 2017. – 142 P.

12. Gozhenko A. I. Functional-metabolic continuum / A. I. Gozhenko // *Journal of the NAMS of Ukraine*. – 2016. – Vol.22, №1. – P. 3-8.

13. Gozhenko A.I., Hryshko Yu.M. Circadian rhythms and their imbalance as one of the mechanisms of health disruption in modern people. *Actual problems of transport medicine* 2018;№4(54):178–190. (in Ukrainian)

14. Hryshko Yu.M., Gorbach T.V., Gozhenko A.I. Circadian rhythm of metabolism indicators in healthy people according to saliva study findings. *Journal of Education, Health and Sport*, 2018;8(10):338–346. (in English)

15. Gozhenko A.I., Hryshko Yu.M., Gorbach T.V. Changes in the circadian rhythm of metabolic rates in the saliva of patients with compensated type 2 diabetes mellitus. *Journal of Education, Health and Sport*, 2019;9(1):381–387. (in English)

16. Gozhenko A.I., Hryshko Yu.M., Gorbach T.V. Circadian rhythm of metabolic rates in the saliva of patients with arterial hypertension against the background of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Education, Health and Sport*, 2019;9(5):583–594. (in English)

17. Degtjar N.I., Gerasimenko N.D., Rasin M.S. Endothelium and systemic inflammation: role of nuclear transcription factors and therapeutic possibilities / N.I. Degtjar, N.D. Gerasimenko, M.S. Rasin // *Arterial hypertension*. – 2016. - №4(48). P. 21-25.

18. de Punder K., Pruijboom L. Stress Induces Endotoxemia and Low-Grade Inflammation by Increasing Barrier Permeability // *Front. Immunol*. — 2015. — 6. — P. 223. — doi: 10.3389/fimmu.2015.00223. eCollection 2015.

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

20. Yelinskaya A.N., Grishko Yu. Kostenko V.A. Biochemical indicators of connective tissue in rat periodontium in local gum damage under lipopolisaccharide-induced systemic inflammatory response / A.N. Yelinskaya, Yu.M. Grishko, V.A. Kostenko // *Journal of the Grodno State Medical University*. – 2018. – Vol. 16, №5. – P. 597-600.

21. Tronko N.D., Sokolova L.K., Pushkarev V.V., Kovzun E.I., Pushkarev V.M. Molecular mechanisms of the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications / N.D. Tronko, L.K. Sokolova, V.V. Pushkarev, E.I. Kovzun, V.M. Pushkarev. - K.: Medkniga Publishing House, 2018. - 260 p.

22. Tsai S., Clemente-Casares X., Revelo X.S. et al. Are obesity-related insulin resistance and type 2 diabetes autoimmune diseases? // *Diabetes*. — 2015. — 64, № 6. — P. 1886-1897.

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

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

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

26. Bouillon R., Drucker D.J., Ferrannini E. et al. The past 10 years-new hormones, new functions, new endocrine organs // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2015. — 11, № 11. — P. 681-686.
27. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity // *Front. Med.* — 2013. — 7, № 1. — P. 14-24.
28. Lipina C., Irving A.J., Hundal H.S. Mitochondria: a possible nexus for the regulation of energy homeostasis by the endocannabinoid system? // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2014. — 307. — P. E1–E13.
29. Jeong K.J., Kim G.W., Chung S.H. AMP-activated protein kinase: An emerging target for ginseng // *J. Ginseng Res.* — 2014. — 38. — P. 83-88.
30. Hardie D.G. AMPK: positive and negative regulation, and its role in whole-body energy homeostasis // *Curr. Opin. Cell. Biol.* — 2015. — 33. — P. 1-7.

Робота надійшла до редакції 28.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.