

УДК 616.379-008.64

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3267478>¹А. І. Гоженко, ²Ю. М. Гришко, ³С. М. Граматюк**ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ІНСУЛІНОЗАЛЕЖНИХ ТА ІНСУЛІНОНЕЗАЛЕЖНИХ ТКАНИН В РІЗНІ ПЕРІОДИ ФУНКЦІОНУВАННЯ ОРГАНІЗМУ**¹УкрНДІ «Медицина транспорту МОЗУ», м. Одеса;²Українська медична стоматологічна академія, Полтава³ТОВ Інститут кліткової біореабілітації, м. Харків

Summary. Gozhenko A. I., Hryshko Yu. M., Gramatyuk S. M.. **ENERGY SUPPLY OF INSULIN DEPENDENT AND INSULIN INDEPENDENT TISSUES IN DIFFERENT PERIODS OF BODY FUNCTIONING.** - *Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava; e-mail:*

The major condition for the human body existence is the constant energy supply of each cell in the organism. Thus, in the process of joint evolution of the brain and gastrointestinal tract, central and peripheral mechanisms aimed at maximizing the conservation of energy resources were improved. Regulatory systems provide energy homeostasis of insulin-dependent and insulin-independent tissues in different periods of body functioning: depending on food intake, fasting, stress, physical activity. Thus, the existing systems of energy homeostasis regulation provide adequate needs of the body depending on both the energy supply and the use of energy. Moreover, organization of energy supply has its own characteristics in insulin-dependent and insulin-independent tissues.

Key words: insulin-dependent tissues, insulin-independent tissues, energy supply, metabolism, insulin resistance.

Реферат. Гоженко А. И., Гришко Ю. М., Граматюк С. Н. **ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЕ ИНСУЛИНОЗАВИСИМЫХ И ИНСУЛИНОНЕЗАВИСИМЫХ ТКАНЕЙ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ОРГАНИЗМА.** Главным условием существования организма человека является постоянное энергообеспечение каждой клетки организма. Так, в процессе совместной эволюции мозга и желудочно-кишечного тракта совершенствовались центральные и периферические механизмы, направленные на максимальное сохранение энергетических ресурсов. Регуляторные системы обеспечивают энергетический гомеостаз инсулинозависимых и инсулинонезависимых тканей в разные периоды функционирования организма: в зависимости от приема пищи, при голодании, стрессе, физической нагрузке. Таким образом, существующие системы регуляции энергетического гомеостаза обеспечивают адекватные потребности организма в зависимости как от поступления так и использования энергии. При этом организация энергообеспечения имеет свои особенности в инсулинозависимых и инсулинонезависимых тканях.

Ключевые слова: инсулинозависимые ткани, инсулинонезависимые ткани, энергообеспечение, метаболизм, инсулинорезистентность.

Реферат. Гоженко А. І., Гришко Ю. М., Граматюк С. М. **ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ІНСУЛІНОЗАЛЕЖНИХ ТА ІНСУЛІНОНЕЗАЛЕЖНИХ ТКАНИН В РІЗНІ ПЕРІОДИ ФУНКЦІОНУВАННЯ ОРГАНІЗМУ.** Головною умовою існування організму людини є постійне енергозабезпечення кожної клітини організму. Так, в процесі спільної еволюції мозку і шлунково-кишкового тракту удосконалювалися центральні і периферичні механізми, спрямовані на максимальне збереження енергетичних ресурсів. Регуляторні

системи забезпечують енергетичний гомеостаз інсулінозалежних та інсуліноnezалежних тканин в різні періоди функціонування організму: в залежності від прийому їжі, при голодуванні, стресі, фізичному навантаженні. 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 інсуліноnezалежних тканинах.

Ключові слова: інсулінозалежні тканини, інсуліноnezалежні тканини, енергозабезпечення, метаболізм, інсулінорезистентність.

Вступ. Головною умовою існування організму людини є постійне енергозабезпечення кожної клітини організму. Так, в процесі спільної еволюції мозку і шлунково-кишкового тракту удосконалювалися центральні і периферичні механізми, спрямовані на максимальне збереження 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), що спостерігається протягом останніх десятиліть, може звести до мінімуму досягнення мільйонів років біологічної оптимізації, сприяючи стрімкій трансформації *Homo sapiens* в *Homo obese*. Дана трансформація спричиняє негативний вплив на здоров'я наступних поколінь шляхом епігенетичного програмування [1, 2, 3, 4]. 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 [1, 2, 3].

Таким чином, 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 інсуліноnezалежні (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 збільшенням надходження 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.

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 С18: 1 олеїнову моно ненасичену жирну кислоту (МЖК) [5,6]. Аналогічна закономірність спостерігається і в модельних системах окиснення індивідуальних ЖК *in vitro* [7]. 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 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 GLUT4, прискорюючи активоване поглинання глюкози по градієнту концентрації. Інсулін активує

поглинання клітинами глюкози з метою використовувати її для ендогенної ω -9 олеїнової МЖК, яку мітохондрії окиснюють з більш високою швидкістю [5,8,9].

З точки зору деяких авторів [10], біологічна роль інсуліну - регуляція *in vivo* метаболізму ЖК в забезпеченні біологічної функції локомоції і, 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 жирних кислот і глюкози. 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: 05-08 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 з асоціатів з альбуміном; в цитоплазмі НЕЖК пов'язують НЕЖК, які переносять білки і швидко переносять їх до мітохондрій; органели поглинають НЕЖК, метаболізують їх в ацетил-КоА і в біохімічних реакціях циклу Кребса і фізико-хімічних реакціях дихального ланцюга напрацьовують макроергічні АТФ;

г) після поглинання клітиною глюкози через транспортери ГЛЮТ1-3 в цитоплазмі слідує реакція 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 поглинати з міжклітинного середовища ЖК. В біологічній функції трофології, в біологічній реакції екзотрофії, інсулін, блокуючи ліполіз в підшкірних адипоцитах, знижує вміст НЕЖК в крові і міжклітинному середовищі і «змушує» клітини поглинати глюкозу [5]. 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 [5].

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 знаходити щось їстівне, намагатись знаходити вихід зі стресової ситуації. Однак відомо, що короточасне (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 [11].

В період голодування зростає роль кетонових тіл в енергозабезпеченні. До кетонових тіл відносяться ацетоацетат, β -оксипутират і ацетон. Вони синтезуються в печінці з ацетил-

КоА і утилізуються в периферичних тканинах для задоволення енергетичних потреб клітин [12]. У нормі в організмі утворюються ацетоацетат і β -оксибутират, при цукровому діабеті (ЦД) і голодуванні виробляються всі три зазначені сполуки. Вміст в крові кетонів тіл в нормі невеликий (1-3 мг/дл), так як швидкість їх утворення врівноважується швидкістю їх утилізації. При ЦД і голодуванні концентрація кетонів 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 [12]. Щоб зрозуміти, як і чому розвивається кетоз при дефіциті інсуліну, необхідно розглянути механізми, що перешкоджають накопиченню кетонів тіл при нормальному метаболічному стані організму. Основними енергетичними субстратами для клітин у людини служать глюкоза і ЖК, звідси переважними шляхами для отримання енергії в клітині є або окиснення глюкози (аеробний гліколіз), або бета-окиснення ЖК [13]. 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 що утворюється ацетил-КоА «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 шавелевооцтовою кислотою (ЩОК), або оксалоацетату. У нормі ЩОК утворюється з гліколітичного пірувату в реакції, що каталізується піруваткарбоксілазою, аллостеричним активатором якої є ацетил-КоА [12, 13]. 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 [14].

Оскільки в нормі, тобто в присутності інсуліну, гліколіз йде активно, то з гліколітичного 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 [12].

В умовах утилізації в ЦТК переважної більшості ацетил-КоА відносно невелике число цих молекул використовується на синтез кетонів тіл. Швидкість утворення останніх врівноважується здатністю тканин до їх утилізації, тому в нормі концентрація кетонів тіл в крові не перевищує 3 мг / дл [12]. 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 проникає, але в обох типах тканин гліколіз гальмується під час відсутності інсуліну. Тканини відчують "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) [12]. Підвищення в крові концентрації антагоністів інсуліну призводить до активації: ліполізу, протеїнолізу, глікокоенгенезу.

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 НАДН₂ 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) [12]. 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 картині [12, 14] голодування нагадує лише легку форму діабету.

Зазвичай при діабеті виникають метаболічні зрушення того ж характеру, що відбуваються при нормальній адаптації організму до голодування, але надзвичайно посилені і призводять до більш тяжких наслідків [12].

Енергозабезпечення при ожирінні. 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 суворі кореляція між ожирінням і ЦД. Цей зв'язок призвів до розуміння того, що рівень ІР у індивідуума підвищується паралельно з його жировою масою [15].

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 енергії з адипоцитів шляхом посилення ліполізу, при якому з тригліцеридів під впливом гідролізу утворюються вільні жирні кислоти (ВЖК) і надходять в системний кровотік. ВЖК потім в нормальних умовах окиснюються в мітохондріях з утворенням аденозинтрифосфату [16]. Підвищене утворення ВЖК може призводити до посилення витрачання енергії. Однак, коли утворення ВЖК перевищує споживання, ВЖК можуть запасатися не тільки в адипоцитах в 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 [16].

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. Спосіб 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 [5].

Порушення циклу сон-неспанья, 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. [17, 18, 19].

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 часто є причиною розвитку коматозного стану і гострої церебральної недостатності [20].

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

Отже, патогенез гіперглікемії при критичних станах:

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

- важливу роль в стабілізації гіперглікемії в умовах стресової відповіді на пошкодження грає резистентність до інсуліну клітин скелетної мускулатури, гепатоцитів, жирової тканини в поєднанні з відносною інсуліновою недостатністю, пов'язаною з обмеженою компенсаторною здатністю β -клітин підшлункової залози; [20]

Таким чином, у частини здорових осіб при стресі виявляється порушення метаболізму у вигляді порушення енергопродукції, що виявляється його парадоксальним

зниженням у відповідь на пропонувані 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 [21].

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 [21].

Енергозабезпечення при фізичному навантаженні. Ще одним варіантом, коли зростають потреби в енергії є м'язова робота. Від її рівня (зростання чи зменшення) суттєво залежить стан 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 і зниження транслокації транспортерів глюкози в м'язах, що і 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 і формуванням метаболічного синдрому [22].

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 [23], високий рівень метаболізму може бути наслідком високого рівня кортизолу. Кортизол забезпечує надлишок 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 стайерів, 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, стайерів, марафонців [23].

На прикладі спортсменів-бігунів після впливу крайніх 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 спеціальних гормонів (адреналін, норадреналін, глюкагон, соматоморфін) в крові підвищується, в той час як рівень інших

гормонів (інсуліну) знижується, сприяючи ліполізу, тобто розщепленню молекул тригліцеридів на чотири плементарних молекули - одну молекулу гліцерину і три молекули жирної кислоти. У цей момент ВЖК можуть покинути адипоцити, перенесені в кров 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. Тут вони спалюються і виділяють частину енергії, необхідної робочим м'язам. Ці жирні кислоти використовуються, головним чином, м'язовими волокнами типу I [24].

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 [24]. Після надмірних ФН дослідники відзначають значні зрушення функціонально-метаболічного гомеостазу у спортсменів, що є причиною розвитку патологічних змін в організмі [25].

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 екзотрофії (після їжі) при дії інсуліну основна кількість ЖК (НЖК + МЖК) клітини поглинають шляхом рецепторного ендцитозу в формі ТГ і полі-ЕХС в складі ЛП; в біологічній реакції ендотрофії (при відсутності їжі) більшість клітин поглинають ЖК в формі полярних, неетерифікованих ЖК (НЕЖК) з комплексів з ліпідпереносячим 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 октова кислота надходить в цикл Кребса [26].

Під час біологічної реакції екзотрофії після прийому їжі, при активній функції інсуліну і в біологічній реакції ендотрофії при відсутності прийому їжі, поза дією інсуліну кількість і склад НЖК, МЖК і ННЖК в пулі НЕЖК плазми крові розрізняються. У біологічній реакції екзотрофії це НЕЖК, які вивільняються при гідролізі пальмітинових і олеїнових ТГ в однойменних ЛПДНЩ при дії постгепаринової ліпопротеїніпази (ЛПЛ). Кількість в кровотоці НЕЖК і їх якісний склад визначають багато чинників [26].

1. Переважання в крові секретованих гепатоцитами пальмітинових або олеїнових ТГ 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 пальмітоїл-пальмітоїл-олеат гліцерин (ППО) і олеїл-пальмітоїл-пальмітат (ОПП); такі ТГ, як пальмітоїл-пальмітоїл-пальмітат (ППП), постгепаринова ЛПЛ не гідролізує взагалі. Більш повільно гідролізує постгепаринова ЛПЛ і олеїнові ТГ, такі як пальмітоїл-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 однойменних 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 фізіологічно 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 екзотрофії після їжі при високій секреції інсуліну β -клітинами острівців гормон блокує ліполіз тригліцеридів в підшкірних, інсулінозалежних, філогенетично пізніх адипоцитах і зупиняє звільнення в кров НЕЖК.

5. Якщо в їжі домінує пальмітинова НЖК, пальмітинові ТГ і однійменні ЛПДНЩ в крові, якщо 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, біологічної 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 ендотрофії. 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 в вісцеральних жирових клітинах сальника. Підвищення в плазмі крові вмісту НЕЖК, як це завжди відбувається, зупиняє поглинання клітинами глюкози, ініціюючи гіперглікемію, гіперінсулінемію і синдром IP [26].

У біологічній функції трофології (харчування), в біологічній реакції ендотрофії (внутрішнього харчування) 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 а-фетопротейн.

У біологічній реакції ендотрофії частину звільнених з вісцеральних жирових клітинах 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 ендцитозу. 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 [26].

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 ніде; 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 \rightarrow 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 збільшиться приблизно на 25 кг [27].

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 запасаання самих макроергічних речовин 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 ЛПДНЦ при дії постгепаринової ліпопротеїналіпази. Причиною такої високої частоти "метаболических 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 [27].

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 метаболических пандемій" в популяціях всіх розвинених країн світу. Не статини слід рекомендувати приймати пацієнтам, а думати про те, що ми їмо і приборати з їжі надлишок пальмітинової НЖК; кожній людині це треба робити самому. Чим менше в їжі вміст пальмітинів НЖК і вище рівень ω -3 ПНЖК [28,29,30], вище рівень фізичної активності - при цьому посилюється ліполіз і знижується ліпоїдоз клітин *in vivo* [31]; тим в більшій мірі створюються сприятливі умови для більш тривалого життя [27].

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 в організації енергетичного забезпечення досягався принцип відповідності функціональним потребам організму, тобто підтримувався функціонально-метаболический континуум [32,15].

Література:

1. Романцова Т.И. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид (Саксенда®): механизм действия, эффективность в лечении ожирения // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т.15. — №. 1 — С.3-11.
2. Clemmensen C, Müller TD, Woods SC, et al. Gut-Brain Cross-Talk in Metabolic Control. *Cell*. 2017;168(5):758-774. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.025.
3. Speakman JR. If Body Fatness is Under Physiological Regulation, Then How Come We Have an Obesity Epidemic. *Physiology*. 2014;29(2):88-98. doi: 10.1152/physiol.00053.2013.
4. Huypens P, Sass S, Wu M, et al. Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance. *Nat Genet*. 2016;48(5):497-499. doi: 10.1038/ng.3527.
5. Титов В.Н., Ширинский В.П. Резистентность к инсулину – конфликт между биологическими настройками энергетического метаболизма и образом жизни человека (взгляд на проблему с эволюционных позиций) // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №4. – С. 286-294. doi: 10.14341/DM7959
6. De Lany J.P., Windhauser M.M., Champagne C.M., et al. Differential oxidation of individual dietary fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(4):905-911.
7. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишенин М.А., и др. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 138. – №11 – С. 517-519.
8. Jones P.J., Pencharz P.B., Clandinin M.T. Whole body oxidation of dietary fatty acids: implications for energy utilization. *Am J Clin Nutr*. 1985;42(5):769-777.
9. Pinnick K.E., Neville M.J., Fielding B.A., et al. Gluteofemoral adipose tissue plays a major role in production of the lipokine palmitoleate in humans. *Diabetes*. 2012;61(6):1399-1403. doi: 10.2337/db11-1810

10. Панков Ю.А. Адипогенная функция и другие биологические эффекты инсулина. // Биомедицинская химия. – 2016. – Т. 62. – №1 – С. 5-13.
11. Фізіологія, біохімія і психологія стресу / Барабой В.А., Резніков О.Г. Монографія. – Київ: Інтерсервіс, 2013. - 314 с.
12. Масловская А.А. Механизм развития кетоза при сахарном диабете и голодании // Журнал Гродненского государственного медицинского университета №3, 2012. С. 8-10.
13. Medical Biochemistry / Ed. by J. Baynes, M.Dominiczak. – 3rd ed. – Mosby, Elsevier Science Ltd: Barcelona, 2002. – 566 p.
14. Harper 's Illustrated Biochemistry / R.K. Murray [et al.] – 28th ed. – The McGraw-Hill Companies, Inc.: China, 2009. – 693 p.
15. Гоженко А.І., Гришко Ю.М. Патогенетичні основи розвитку ожиріння як наслідок функціонально-метаболического дисбалансу в організмі / А.І. Гоженко, Ю.М. Гришко // Актуальні проблеми транспортної медицини. 2019. №1(55), С. 29-40.
16. Кайдашев И.П. Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как факторы развития болезней цивилизации // Український медичний часопис. №5(97)-IX/X, 2013.С. 103-108.
17. 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.
18. 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)
19. 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)
20. Никонов В.В., Курсов С.В., Нудьга А.Н. Стрессиндуцированная гипергликемия: возможные пути коррекции. // Медицина неотложных состояний. №1, 2016. С. 53-56.
21. Черныш П.П., Фазылджанова А.С., Фархадова Х.Ф. Изменения энергетического обмена у здоровых лиц при психоэмоциональном стрессе // Молодой ученый. — 2015. — №4. — С. 114-117.
22. Гришко Ю.М. Сучасний погляд на проблему метаболического синдрому/ Ю.М. Гришко // Актуальні проблеми транспортної медицини. 2018, №3(53), С. 37-46.
23. Суздальницкий Р., Меньшиков И., Модера Е. Специфические изменения в метаболизме спортсменов, тренирующихся в разных биоэнергетических режимах, в ответ на стандартную физическую нагрузку // Теория и практика физической культуры. 2000. - №3. – С. 16-20.
24. Тренировка в марафонском беге: научный подход. Энрико Арселли, Ренато Канова. Терра-Спорт .2000.71 с.
25. Гришко Ю. М. Загальний адаптаційний синдром та його метаболическе забезпечення / Ю. М. Гришко // Вісник морської медицини. 2019. №1(55), С. 29-40.
26. Титов В.Н., Шойбонов Б.Б. Неэтерифицированные жирные кислоты в плазме крови и межклеточной среде. Действие инсулина и альбумина.// Клиническая лабораторная диагностика. 2016. – 61(2).С. 93-101
27. Титов В.Н. Избыток пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина липоидоза инсулинозависимых клеток: скелетных миоцитов, кардиомиоцитов, перипортальных гепатоцитов, макрофагов Купфера и β -клеток поджелудочной железы. // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. – 61(2). С. 68-77.
28. Jay A.G., Chen A.N., Paz M.A., Hung J.P., Hamilton J.A. CD36 binds oxidized low density lipoprotein (LDL) in a mechanism dependent upon fatty acid binding. J. Biol. Chem. 2015; 290 (8): 4590–603.
29. Franekova V., Angin Y., Hoebbers N.T., Coumans W.A., Simons P.J., Glatz J.F. et al. Marine omega-3 fatty acids prevent myocardial in-sulin resistance and metabolic remodeling as induced experimentally by high insulin exposure. Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2015; 308 (4): C297–307.
30. Flachs P., Rossmeisl M., Kopecky J. The effect of n-3 fatty acids on glucose

homeostasis and insulin sensitivity. *Physiol. Res.* 2014; 1: S93–118.

31. Ogasawara J., Izawa T., Sakurai T., Sakurai T., Shirato K., Ishibashi Y. et al. The Molecular Mechanism Underlying Continuous Exercise Training-Induced Adaptive Changes of Lipolysis in White Adipose Cells. *J. Obes.* 2015; 2015: 473430.

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

References:

1. Romantsova TI. Gglucagon-like peptide-1 analogue liraglutide (Saxenda): mechanism of action, efficacy for the treatment of obesity. *Obesity and metabolism.* 2018;15(1):3-11. doi: 10.14341/OMET201813-11
2. Clemmensen C, Müller TD, Woods SC, et al. Gut-Brain Cross-Talk in Met-abolic Control. *Cell.* 2017;168(5):758-774. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.025.
3. Speakman JR. If Body Fatness is Under Physiological Regulation, Then How Come We Have an Obesity Epidemic. *Physiology.* 2014;29(2):88-98. doi: 10.1152/physiol.00053.2013.
4. Huypens P, Sass S, Wu M, et al. Epigenetic germline inheri-tance of diet-induced obesity and insulin resistance. *Nat Genet.* 2016;48(5):497-499. doi: 10.1038/ng.3527.
5. Titov V.N., Shirinsky V.P. Insulin resistance: the conflict between biological settings of energy metabolism and human lifestyle (a glance at the problem from evolutionary viewpoint). *Diabetes mellitus.* 2016;19(4):286-294. doi: 10.14341/DM7959
6. De Lany J.P., Windhauser M.M., Champagne C.M., et al. Differential oxidation of individual dietary fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(4):905-911.
7. Lisitsyn D, Razumovskii S, Tishenin M, et al. Kinetic parameters of oxidation of individual fatty acids with ozone. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2004;138(11):517-519. (In Russ.)
8. Jones PJ, Pencharz PB, Clandinin MT. Whole body oxidation of dietary fatty acids: implications for energy utilization. *Am J Clin Nutr.* 1985;42(5):769-777.
9. Pinnick K.E., Neville M.J., Fielding B.A., et al. Gluteofemoral adipose tissue plays a major role in production of the lipokine palmitoleate in humans. *Diabetes.* 2012;61(6):1399-1403. doi: 10.2337/db11-1810
10. Pankov Y. Adipogenic function and other biologic effects of insulin. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2016;62(1):5-13. (In Russ)
11. *Physiology, biochemistry and psychology of stress / Baraboy V.A., Reznikov O.G. Monograph - Kiev: Interservis, 2013. - 314 p.*
12. A.A. Maslovskaya Mechanism of ketosis in diabetes mellitus and starvation // *Journal of Grodno State Medical University № 3, 2012. – P. 8-10.*
13. *Medical Biochemistry / Ed. by J. Baynes, M.Dominiczak. – 3rd ed. – Mosby, Elsevier Science Ltd: Barcelona, 2002. – 566 p.*
14. *Harper’s Illustrated Biochemistry / R.K. Murray [et al.] – 28th ed. – The McGraw-Hill Companies, Inc.: China, 2009. – 693 p.*
15. 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.
16. Kaidashev I.P. Change of lifestyle, energy metabolism disturbance and systemic inflammation as the evolution factors of civilization diseases // *Ukrainian medical journal .* №5(97)-IX/X, 2013.C. 103-108.
17. 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)
18. 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)
19. 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)

20. Nikonov V.V., Kursov S.V., Nudha A.N. Stress-induced hyperglycemia: possible ways for correction // *Emergency Medicine*. №1, 2016. P. 53-56.
21. Chernysh P.P., Fazyldzhanova A.S., Farhadova Kh.F. Changes in energy metabolism in healthy individuals with psycho-emotional stress // *Young Scientist*. - 2015. - №4. - P. 114-117.
22. Hryshko Yu.M. Modern view on the problem of metabolic syndrome Actual problems of transport medicine, 2018; №3(53):37–46. (in Ukrainian)
23. Suzdalnitsky R., Menshikov I., Modera E. Specific changes in the metabolism of athletes who train in different bioenergy regimes, in response to the standard physical activity // *Theory and Practice of Physical Culture*. 2000. - №3. - p. 16-20.
24. Training in the marathon: a scientific approach. / Enrico Arcelli, Renato Canova. Monograph -Terra Sport .2000.71 p.
25. Hryshko Yu.M. General adaptive syndrome and its metabolic support /Yu. M. Hryshko // *Herald for Maritime Medicine*. - 2019. -№1(55). - P. 29 - 40.
26. Titov V.N., Shoibonov B.B. The unesterified fatty acids in blood plasma and inter-cellular medium: Effect of insulin and albumin (the lecture). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2016; 61 (2): 93-101.
25. Titov V.N. The excess of palmitic fatty acid in food as main cause of lipoidosis of insulin-dependent cells: skeletal myocytes, cardio-myocytes, periportal hepatocytes, Kupffer macrophages and β -cells of pancreas. // *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2016. – 61(2). C. 68-77.
26. Jay A.G., Chen A.N., Paz M.A., Hung J.P., Hamilton J.A. CD36 binds oxidized low density lipoprotein (LDL) in a mechanism dependent upon fatty acid binding. *J. Biol. Chem*. 2015; 290 (8): 4590–603.
27. Franekova V., Angin Y., Hoebbers N.T., Coumans W.A., Simons P.J., Glatz J.F. et al. Marine omega-3 fatty acids prevent myocardial insulin resistance and metabolic remodeling as induced experimentally by high insulin exposure. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol*. 2015; 308 (4): C297–307.
28. Flachs P., Rossmeisl M., Kopecky J. The effect of n-3 fatty acids on glucose homeostasis and insulin sensitivity. *Physiol. Res*. 2014; 1: S93–118.
29. Ogasawara J., Izawa T., Sakurai T., Sakurai T., Shirato K., Ishibashi Y. et al. The Molecular Mechanism Underlying Continuous Exercise Training-Induced Adaptive Changes of Lipolysis in White Adipose Cells. *J. Obes*. 2015; 2015: 473430.
30. Gozhenko A. I. Disease theory. – Odessa: Fenix, 2017. – 142 с.

Робота надійшла до редакції 07.05.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.