

35. Gozhenko A.I. Teoriya bolezni: monografiya. Odessa: FenIks, 2018: 236 s.
36. Fizioterapiya i kurortologiya / Pod red. V.M. Bogolyubova. Kniga 1. M.: Izdatelstvo BINOM, 2008. — 408 s.
37. Zolotareva T.A., Pavlova E.S., Ruchkina A.S., Alekseenko N.A. Sovremennyye predstavleniya o mehanizme deystviya peloidov. Fizioterapevt. — 2007. — # 11. — S. 3 — 30.

Работа поступила в редакцию 21.02.2019 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.45-001.1/3-085.27

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2639569>

Ю. М. Гришко

ЗАГАЛЬНИЙ АДАПТАЦІЙНИЙ СИНДРОМ ТА ЙОГО МЕТАБОЛІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Summary. Hryshko Yu. M. **GENERAL ADAPTIVE SYNDROME AND ITS METABOLIC SUPPORT.** –*Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava; e-mail:hryshko.yuliia@gmail.com.* The review analyzes the classical and contemporary literature data on the development of the general adaptive syndrome and its metabolic support. We pay attention to the fact that hormonal, and generally, systemic functional activation occurs due to adapted metabolism changes, first of all energetic. Previously, we have shown that between the changes in function and metabolism there is a close relationship, called the functional-metabolic continuum (FMC). The integral mechanism of metabolic function is intracellular energy metabolism. Thus, the general adaptive syndrome, especially the stage of activation and resistance, is accompanied by significant changes in FMC, reflecting the growth of the energy supply of functional systems that are involved in stress. However, these changes in the FMC, in turn, further cause a number of disorders that increase with chronic stress.

Key words: general adaptive syndrome,metabolism, stress,diabetes mellitus.

Реферат. Гришко Ю. М. **ОБЩИЙ АДАПТАЦИОННЫЙ СИНДРОМ И ЕГО МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ.** – *Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава.* В обзоре проанализированы классические и современные данные литературы по вопросам развития общего адаптационного синдрома и его метаболического обеспечения. Мы обращаем внимание на то, что гормональная и вообще системная функциональная активация происходят за счет адаптированных изменений метаболизма, в первую очередь энергетического. Ранее нами было показано, что между изменениями функции и метаболизма существует тесная взаимосвязь, которая получила название функционально-метаболического континуума (ФМК). Интегрирующим механизмом соответствия метаболизма функциям являются внутриклеточные показатели энергетического обмена. Таким образом, общий адаптационный синдром, особенно стадии активации и резистентности сопровождаются существенными изменениями ФМК, которые отражают возрастание энергетического обеспечения функциональных систем, которые принимают участие в стрессе. Вместе с тем, эти изменения ФМК, в свою очередь, вызывают в дальнейшем ряд нарушений, которые возрастают при хроническом стрессе.

Ключевые слова: общий адаптационный синдром, стресс, метаболизм, сахарный диабет.

Реферат. Гришко Ю. М. **ЗАГАЛЬНИЙ АДАПТАЦІЙНИЙ СИНДРОМ ТА ЙОГО МЕТАБОЛІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ.** В огляді проаналізовані класичні та сучасні дані літератури з питань розвитку загального адаптаційного синдрому та його метаболічного забезпечення. Ми звертаємо увагу на те, 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). Інтегруючим механізмом відповідності метаболізму функціям є внутрішньоклітинні показники енергетичного обміну. 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, в свою чергу, викликають в подальшому ряд порушень, які зростають при хронічному стресі.

Ключові слова: загальний адаптаційний синдром, стрес, метаболізм, цукровий діабет.

Особливості гострого стресу. 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. 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-імобілізаційного стресу [1], а також соціального стресу з імобілізацією тварин та щоденною зміною їх групування [1, 2]. 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, появи набряку та гіперемії, а також забезпечує активування ретикуло-ендотеліальної системи, наслідком чого є посилення фагоцитозу в організмі [3]. 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) [4].

Сучасні експериментальні дослідження на субклітинному рівні показали, що вплив стресорів, зумовлюючи пошкодження тканин різної локалізації, здатний трансформувати зрілі соматичні клітини (паранефральний епітелій, клітини проксимальних звивистих каналців нефрона, епітелій трахеї, шлунка) в стовбурові плюрипотентні, ембріональні, цей процес отримав назву “дедиференціація” [5]. 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 [1, 6].

Стадії загального адаптаційного синдрому (ЗАС) описують також і за умов впливу на організм надмірних фізичних навантажень (ФН) [7, 8, 9] 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 [7]. 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» настає 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 [7]. 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 перичитів; 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 [7].

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 адренкортикотропного гормону (АКТГ) потенціюючи стимулюючий ефект кортикотропін релізінг-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 [7, 10].

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, нагромадження 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 електроенцефалограми вдається виявити відсутність регулярності зміни

ритмів і низьку амплітуду коливань. Первинне різке зростання збудливості (зниження порогу на 70-90 % від вихідного) досить швидко змінюється різким 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 [7].

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» [7]. Стадія резистентності добре ілюструється на прикладі адаптації спортсменів до тривалих ФН аеробного характеру, так як за цих умов відмічена стимуляція еритропозу [11]. 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» [7].

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 [7, 12], або на прикладі періоду відновлення спортсменів-бігунів після впливу крайніх ФН у вигляді багатогодинного марафону.

Після надмірних ФН дослідники відзначають значні зрушення функціонально-метаболического гомеостазу у спортсменів, які супроводжуються активацією коагуляції і фібринолізу [9], 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 співавторів (1977), Изатулин В. Г. (2000) [7].

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 [7].

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 P. 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 в 2 рази. Енергетичне підкріплення адаптаційних реакцій здійснюється перш за все за рахунок того, що ГК і КХ активують глюконеогенез в печінці (в 6-10 разів) - утворення глюкози з неуглеводистих 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 неестерифікованих жирних кислот в плазмі. Це дозволяє деяким органам і тканинам почати їх використання в якості енергетичного субстрату. При стресі зростає β -окислення жирних кислот в міокарді, скелетних м'язів, нирках, нервовій тканині [13].

Таким чином, в 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 направляються 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 іонних насосів клітин. Під впливом ГК посилюється синтез ферментів, що забезпечують трансмембранне переміщення іонів,

підвищується активність основних ліпідзалежних мембранних білків, рецепторів і каналів іонного транспорту. Ефективний транспорт іонів 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 відносною 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, іонних 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 зляксісну 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 [13].

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, глутатіонпероксидаза, що розщеплюють головні активні форми кисню.

Таким чином, розвиток ЗАС і його результат залежать від ступеня вираженності стрес-реалізуючих та стрес-лімітуючих систем і характеру їх взаємодії [13].

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) є одним з 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 [14].

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 окислювальної модифікації ліпідів, білків, ДНК, активації прозапальних молекул і, в кінцевому підсумку, затримує реплікацію 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, посилення накопичення їх у пінистих клітинах стають важливими компонентами ЕД при ЦД [14]. При ОС утворюються вільні радикали. Окислення глюкози призводить до утворення таких ROS, як супероксид аніон, гідропероксид, гідроксильний радикал, пероксильний радикал. Також утворюються частинки активного азоту: окис азоту, нітроген діоксид, пероксинітрид. 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 - пероксинітрид, в результаті чого NO втрачає свої біологічну активність і антипроліферативні властивості [14].

Ушкодження внутрішньої мембрани мітохондрій (МХ), викликані окислювальним стресом, ведуть до неспецифічного Са-залежного збільшення проникності цієї мембрани внаслідок окислення 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 [15].

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, загальною площею мітохондріальних крист і збільшення гліколітичних міофібрил ІІ типу з одночасним зменшенням міофібрил І типу. Зростання концентрації H⁺ внаслідок накопичення лактату викликає дисфункцію Са²⁺-насоса, завдяки якому забезпечується узгодження між розслабленням і скороченням міофібрил [14].

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 в 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 ліпіді. На відміну від жирової тканини, печінка не є депо жирів. Вона активно експортує їх в інші тканини, в тому числі жиру, за допомогою ліпопротеїдних частинок.

Гепатоцити не мають інсулін-залежного переносника GLUT4 і тому інсулін діє на них за механізмом, відмінним від такого в м'яцях і адипоцитах. Він пов'язаний зі зміною активності ферментів трьох метаболічних блоків, але не з транспортом глюкози в клітині. 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 ліпіді [14].

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 нейромодуючу 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, так 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 [14].

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) [16, 17, 18, 19, 20]. 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 (АМПК – AMP activated protein kinase). Цей фермент відіграє роль метаболічного сенсора клітини, підтримуючи енергетичний гомеостаз. Про важливість функцій АМПК говорить той факт, що вона (або її гомологи) присутні у всіх клітинах від дріжджів до людини, включаючи клітини рослин. АМПК контролює активність mTORC1.

Саме цей комплекс є головним перемикачем між катаболізмом і анаболізмом в 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 АМПК, mTORC1 втрачає активність, і клітина переходить в режим катаболізму і утилізації запасів

або джерел енергії, що надходять. Мабуть, цей перехід якимось 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 $2 \text{ АДФ} > \text{ АТФ} + \text{ АМФ}$, а утворений АМФ активує АМПК. Та вимикає mTORC1 і запускає утилізацію енергетичних запасів.

Таким чином, система АМПК є також сенсором фізичного навантаження. За відсутності останньої активність АМПК знижується, а mTORC1 - зростає. Разом ці події є фізіологічно скоординованою реакцією клітин на надмірне харчування і відсутність фізичного навантаження [14].

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

Ступінь вираженості ІР корелює з накопиченням жирів всередині 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 фосфорилує IRS1 / 2, а лише тільки ініціює каскад зворотного зв'язку, що веде до серин-треонінового фосфорилування IRS1 / 2. У м'язах цю функцію виконують «нові» ізоформи РКС, а саме РКС- θ , а в печінці - РКС- ϵ . Обидві ізоформи не вимагають іонів Ca^{2+} 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 в 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, АГі 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 розвинути стан ІР. В такому випадку ІР буде вторинною по відношенню до порушення ендотеліоцитів [14].

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, в свою чергу, викликають в подальшому ряд порушень, які зростають при хронічному стресі.

Література

1. Даниляк О., Маринець С., Заячківська 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.
2. Koolhaas J., Meerlo P, De Boer SF, Strubbe JH, Bohus B. Social stress in rats: an animal model of depression? ActaNeuropsychiatrica. 1995 Jun 1;7(02):27-9.
3. Selye H., Timiras P.S. 1949. Participation of 'Brown Fat' Tissue in Alarm Reaction. Nature 4174(October 29):745-746.
4. Bezpalko L., Gavrilyuk O, Zayachkivska O. Inflammatory response in visceral fat tissue and liver is prenatally programmed: experimental research. J Physiol. Pharmacol. 2015

Feb 1;66(66):57-64.

5. Obokata H., Wakayama T, Sasai Y, Kojima K, Vacanti MP, Niwa H, Yamato M, Vacanti CA. Stimulus-triggered fate conversion of somatic cells into pluripotency. *Nature*. 2014 Jan 30;505(7485):641-7.

6. Hrytsevych N., Zayachkivska O, Yaschenko A. Effect of L-tryptophan on cytoprotection against long term postprandial hyperglycemia-induced esophageal damage in rats. *The FASEB Journal*. 2013 Apr 1;27 (1_Meeting Abstracts):1169-2.

7. 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.

8. 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. – P. 325-342.

9. 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.

10. 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.

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

12. 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.

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

14. 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.

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

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

17. 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)

18. 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)

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

20. 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.

References:

1. Danylyak O., Marinets S., Zayachkivska O. The evolution of stress conception: from Hans Selye to modern achievements / *Medical sciences* 2016. Vol. XLV. P. 27-40

2. Koolhaas J., Meerlo P, De Boer SF, Strubbe JH, Bohus B. Social stress in rats: an animal model of depression? *Acta Neuropsychiatrica*. 1995 Jun 1;7(02):27-9.

3. Selye H., Timiras P.S. 1949. Participation of 'Brown Fat' Tissue in Alarm Reaction. *Nature* 4174(October 29):745-746.

4. Bezpalko L., Gavrilyuk O, Zayachkivska O. Inflammatory response in visceral fat tissue and liver is prenatally programmed: experimental research. *J Physiol. Pharmacol*. 2015 Feb 1;66(66):57-64.

5. Obokata H., Wakayama T, Sasai Y, Kojima K, Vacanti MP, Niwa H, Yamato M,

- Vacanti CA. Stimulus-triggered fate conversion of somatic cells into pluripotency. *Nature*. 2014 Jan 30;505(7485):641-7.
6. Hrytsevych N., Zayachkivska O, Yaschenko A. Effect of L-tryptophan on cytoprotection against long term postprandial hyperglycemia-induced esophageal damage in rats. *The FASEB Journal*. 2013 Apr 1;27 (1_Meeting Abstracts):1169-2.
 7. Korytko Z.I. New views on the mechanism of herd general adaptation syndrome influenced by limit physical activity. / Z.I. Korytko// *World of medicine and biology*. 2013. №4. P.107-112.
 8. 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. – P. 325-342.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Mercer K. Hematologic Disorders in the Athlete / K. Mercer, Densmore J. // *Clinics in Sports Medicine*. – 2005. – Vol. 24, Issue 3. – P. 599-621
 12. 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.
 13. Chesnokova N.P., Mikhailov A.V. et al. Infectious process. General patterns of development of adaptation and damage in diseases of infectious nature / N.P. Chesnokova, A.V. Mikhailov: Monograph // *Academy of Natural Sciences Publishing House, Moscow*. - 2006. - 434 p.
 14. Endothelium. Physiology and pathology: monograph / A.S. Kuznetsova, A.I. Gozhenko, E.S. Kuznetsova, V.V. Shukhtin, E.N. Kuznetsova, S.G. Kuznetsov. - Odessa: Fenix, 2018. - 284 p.
 15. Physiology, biochemia, and psychological stress / Baraboy V.A., Reznikov O.G. Monograph - Kiev: Interservis, 2013. - 314 p.
 16. Gozhenko A. I. Disease theory. – Odessa: Fenix, 2017. – 142 c.
 17. 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)
 18. 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)
 19. Hryshko Yu. M. Modern view on the problem of metabolic syndrome Actual problems of transport medicine, 2018;№3(53):37–46. (in Ukrainian)
 20. 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)

Работа поступила в редакцию 15.02.2019 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования