

# РОЛЬ БІЛКОВОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ В ЕНЕРГЕТИЧНОМУ ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ОРГАНІЗМУ

*А.І. Гоженко, Ю.М. Гришко<sup>1</sup>, С. М. Граматюк<sup>2</sup>*

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України, Одеса

Українська медична стоматологічна академія, Полтава<sup>1</sup>

Товариство з обмеженою відповідальністю Інститут кліткової біореабілітації, Харків<sup>2</sup>

## **Ключові слова:**

білковий обмін,  
ліпідний обмін,  
енергетичне  
забезпечення,  
стрес, хронічний  
стрес.

Клінічна та  
експериментальна  
патологія Т.18, №3  
(69). С.107-116.

DOI:10.24061/1727-  
4338.XVIII.3.69.2019.280

E-mail:  
hryshko.yuliiia@  
gmail.com

**Мета роботи** - проаналізувати механізми участі та взаємозв'язок ліпідного і білкового обмінів в енергозабезпеченні організму за фізіологічних умов і при патології на прикладах розгляду тривалих адаптаційних реакцій особливо при хронічному стресі. Взаємовідносини ліпідного і білкового обмінів розглянути з позиції функціонально-метаболического континууму.

Одним з функціональних блоків гомеостазу є функціонально-метаболический континуум (ФМК), який полягає в забезпеченні функцій організму (клітин) адекватною кількістю енергопластичних субстратів. В реалізації ФМК і його найголовнішої складової - енергетичної, яка не тільки є пріоритетною, але і найбільш швидкою, особливо при короткочасній адаптації, беруть участь усі види обміну - вуглеводного, ліпідного та білкового. В організмі сучасної людини, особливо у цивілізованих країнах, не дивлячись на наявність великих ліпідних депо, все ж, особливо при стресі, відмічається значна роль білкового обміну у підтримці необхідної глікемії, яка стає ще більш важливою при недостатності ліпідних депо. Така участь білкового обміну у забезпеченні енергетичного ФМК у подальшому впливає на стан пластичного забезпечення організму, що необхідно враховувати, особливо при формуванні довготривалих реакцій адаптації, тим більше у поєднанні з явищами хронічного стресу.

**Висновки:** 1. У підтримці ФМК енергетичного обміну при термінових реакціях адаптації беруть участь всі види обміну речовин - вуглеводний, ліпідний і менше білковий. 2. У підтримці ФМК енергообміну при тривалих реакціях адаптації основну роль відіграє ліпідний обмін. 3. При недостатності жирових депо в забезпеченні ФМК зростає роль білкового обміну, особливо при хронічному стресі. Це обумовлено, в основному, підвищенням ефектів катехоламінів, глюкагону і кортизолу, що і призводить до посилення ліполізу, деструкції білка з мобілізацією амінокислот (в першу чергу, з скелетної мускулатури), а також до активації глюконеогенезу в печінці. 4. Реакції забезпечення енергообміну за рахунок переважно використання ліпідів сформувалися на ранніх стадіях філогенезу. 5. Регуляція енергетичного забезпечення ФМК забезпечується за рахунок переважно гормональних механізмів в першу чергу за рахунок катехоламінів і глюкагону, завдяки прямій активації глікогенолізу і гліколізу через аденилатциклазну систему в печінці, м'язах і серці.

## **Ключевые слова:**

белковый обмен,  
липидный обмен,  
энергетическое  
обеспечение,  
стресс,  
хронический  
стресс.

Клиническая и  
экспериментальная  
патология Т.18, №2  
(68). С.107-116.

## **РОЛЬ БЕЛКОВОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНОВ В ЭНЕРГЕТИЧЕСКОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ ОРГАНИЗМА**

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

**Цель работы** - проанализировать механизмы участия и взаимосвязь липидного и белкового обмена в энергообеспечении организма в физиологических условиях и при патологии на примерах рассмотрения длительных адаптационных реакций, особенно при хроническом стрессе. Взаимоотношения липидного и белкового обменов рассмотреть с позиции функционально-метаболического континуума.

Одним из функциональных блоков гомеостазу является функционально-метаболический континуум (ФМК), который заключается в обеспечении функций организма (клеток) адекватным количеством энергопластических субстратов. В реализации ФМК и его главной составляющей - энергетической, которая не только является приоритетной, но и наиболее быстрой, особенно при кратковременной адаптации, участвуют все виды обмена: углеводного, липидного и белкового. В организме современного человека, особенно в цивилизованных странах, несмотря на наличие больших липидных депо, все же, особенно при стрессе, отмечается значительная роль белкового обмена в поддержании необходимой гликемии, которая становится еще более важной при недостаточности липидных депо. Такое участие белкового обмена в обеспечении энергетического ФМК в дальнейшем влияет на состояние пластического обеспечения организма, что необходимо учитывать,

особенно при формировании длительных реакций адаптации, тем более в сочетании с явлениями хронического стресса.

**Выводы.** 1. В поддержании ФМК энергетического обмена при срочных реакциях адаптации участвуют все виды обмена веществ: углеводный, липидный и меньше белковый. 2. В поддержании ФМК энергообмена при длительных реакциях адаптации основную роль играет липидный обмен. 3. При недостаточности жировых депо в обеспечении ФМК возрастает роль белкового обмена, особенно при хроническом стрессе. Это обусловлено, в основном, повышением эффектов катехоламинов, глюкагона и кортизола, что и приводит к усилению липолиза, деструкции белка с мобилизацией аминокислот (в первую очередь, из скелетной мускулатуры), а также к активации глюконеогенеза в печени. 4. Реакции обеспечения энергообмена за счет преимущественно использования липидов сформировались на ранних стадиях филогенеза. 5. Регуляция энергетического обеспечения ФМК обеспечивается за счет преимущественно гормональных механизмов, в первую очередь, за счет катехоламинов и глюкагона, благодаря прямой активации гликогенолиза и гликолиза через аденилатциклазную систему в печени, мышцах и сердце.

#### THE ROLE OF PROTEIN AND LIPID METABOLISM IN THE ENERGY SUPPLY OF THE ORGANISM

A.I. Gozhenko, Yu.M. Hryshko, S.M. Gramatiuk

**Objective** - to analyze the mechanisms of participation and the relationship of lipid and protein metabolism in the energy supply of the organism under physiological conditions and in pathology by examples of consideration of long adaptive reactions, especially in chronic stress. Relationships of lipid and protein metabolism to be considered from the point of view of the functional-metabolic continuum.

One of the functional blocks of homeostasis is the functional-metabolic continuum (FMC), which is to provide the body's functions (cells) with an adequate amount of energy-plastic substrates. In the implementation of FMC and its main component - energy, which is not only a priority, but also the fastest, especially with short-term adaptation involved all types of metabolism - carbohydrate, lipid and protein. In modern humans, especially in civilized countries, despite the presence of large lipid depots, nevertheless, especially in stress, there is a significant role of protein metabolism in maintaining the necessary glycemia, which becomes even more important in the absence of lipid depots. Such participation of protein metabolism in the provision of energetic FMC further affects the state of plastic support of the body, which must be taken into account, especially when forming long adaptation reactions, especially in combination with the phenomena of chronic stress.

**Conclusions.** 1. All types of metabolism - carbohydrate, lipid and less protein - are involved in the support of FMC energy metabolism in urgent adaptation reactions. 2. Lipid metabolism plays a major role in supporting FMC energy metabolism during prolonged adaptation reactions. 3. In the absence of fat depots in the provision of FMC, the role of protein metabolism increases, especially in chronic stress. This is mainly due to the increase in the effects of catecholamines, glucagon and cortisol, which leads to increased lipolysis, degradation of the protein with the mobilization of amino acids (primarily from skeletal muscle), and activation of gluconeogenesis in the liver. 4. Reactions of energy exchange due mainly to the use of lipids were formed in the early stages of phylogenesis. 5. Regulation of the energy supply of FMC is ensured by mainly hormonal mechanisms primarily due to catecholamines and glucagon, due to the direct activation of glycogenolysis and glycolysis through the adenylate cyclase system in the liver, muscles and heart.

#### Key words:

protein metabolism, lipid metabolism, energy supply, stress, chronic stress.

Clinical and experimental pathology. Vol.18, №2 (68). P.107-116.

#### Вступ

Одним з функціональних блоків гомеостазу є функціонально-метаболічний континуум (ФМК), який полягає в забезпеченні функцій організму (клітин) адекватною кількістю енергопластичних субстратів [1,2]. Основний зв'язок спостерігається між енергетичним обміном і функцією організму. Хоча в довготривалій адаптації зростає значимість білкового обміну в зв'язку із забезпеченням синтезу білка для процесів гіпертрофії

і гіперплазії. У реакціях короточасної адаптації білковий обмін виступає додатковим джерелом глюкози для енергозабезпечення швидко зростаючої функції [3-9].

Так, наприклад, адаптивний ефект стрес-реакції полягає в мобілізації енергетичних і структурних ресурсів організму, що виражається в збільшенні у крові концентрації глюкози, жирних кислот, амінокислот, а також у мобілізації функції кровообігу й дихання. Цей ефект призводить до збільшення доступності субстратів

окиснення, вихідних продуктів біосинтезу й кисню для органів, інтенсивність роботи яких підвищена. Оцінюючи цей адаптивний ефект стрес-реакції, слід мати на увазі, що головну роль у мобілізації резерву вуглеводів і збільшенні надходження у кров глюкози відіграють катехоламіни й глюкагон завдяки прямій активації глікогенолізу й гліколізу через аденілатциклазну систему в печінці, скелетних м'язах і серці. При цьому глюкагон виділяється при стресі трохи пізніше катехоламінів і мовби "дублює" і підкріплює ефект катехоламінів. Особливу значимість це набуває в умовах, коли дія катехоламінів реалізується не повністю через десенситизацію  $\beta$ -адренорецепторів, викликану надлишком катехоламінів. У цьому випадку активація аденілатциклази здійснюється через глюкагонові рецептори [10].

Іншим джерелом глюкози є активація гідролізу білків і збільшення фонду вільних амінокислот, які виникають під впливом глюкокортикоїдів і певною мірою паратгормону, а також активація глюконеогенезу в печінці й скелетних м'язах. При цьому глюкокортикоїди, діючи на свої рецептори на рівні клітинного ядра, стимулюють синтез ключових ферментів глюконеогенезу глюкозо-6-фосфатази, фосфоетанолпіруваткарбоксікінази й ін. Підсумком активації глюконеогенезу є трансамінування амінокислот і утворення з них глюкози. Важливо, що обидва гормональні механізми мобілізації глюкози при стрес-реакції забезпечують своєчасне надходження глюкози до таких життєво важливих органів, як мозок і серце. При стрес-реакції, пов'язаній з гострим фізичним навантаженням, особливе значення набуває активація глюкозо-аденозину циклу, яка виникає під впливом глюкокортикоїдів у скелетних м'язах. Цей цикл забезпечує утворення глюкози з амінокислот безпосередньо в м'язовій тканині [10,11].

У мобілізації жирових депо при стресі головну роль відіграють катехоламіни й глюкагон, які опосередковано через аденілатциклазну систему активують ліпази й ліпопротеїніліпази в жировій тканині, скелетних м'язах, серці. У гідролізі тригліцеридів крові, очевидно, відіграють роль паратгормон і вазопресин, секреція яких при стресі, як вказувалося вище, зростає. Фонд жирних кислот, що з'явився в такий спосіб, використовується в серці й скелетних м'язах [10].

У цілому мобілізація енергетичних і структурних ресурсів виражена при стрес-реакції досить сильно й забезпечує "термінову" адаптацію організму до стресорної ситуації, тобто є адаптивним чинником. Однак в умовах тривалої й/або інтенсивної стрес-реакції, коли не відбувається формування "структурних слідів адаптації", іншими словами, не відбувається збільшення потужності системи енергозабезпечення, інтенсивна мобілізація ресурсів перестає бути адаптивним фактором і призводить до прогресуючого виснаження організму [10].

Згідно з філогенетичною теорією загальної патології становлення однієї з семи біологічних функцій (функція трофології, гомеостазу, ендоекології, адаптації, продовження виду, локомоції і когнітивна функція інтелекту) - функції трофології - відбулося на ранніх етапах. Усі клітини тварин екзотрофи; їм необхідно споживати

їжу як джерело пластичного матеріалу для побудови структур клітин і субстратів для напрацювання енергії. Біологічну функцію трофології реалізують три біологічні реакції: екзотрофії, депонування і ендотрофії [12]. У біологічній реакції екзотрофії *in vivo* засвоєння клітинами гідрофобних жирних кислот (ЖК), амінокислот і гідрофільних моноцукрів відбувається окремо.

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

У біологічній реакції зовнішнього живлення відбувається наступне.

1. Гідроліз субстратів (ліпіди, білки, полісахариди) у шлунку і тонкій кишці.

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

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

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

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

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

6. Поглинання жировими клітинами пальмітинових і олеїнових ЛПДНЩ (НЖК + МЖК) шляхом апоЕ / В-100 ендотозу. Цим біологічна реакція екзотрофії закінчується і починається реакція депонування [12].

У біологічній реакції депонування ЖК у ході фізико-хімічних і біохімічних перетворень відбувається наступне.

1. Гуморальні медіатори біологічної реакції депонування на аутокринному і паракринному рівні, використовуючи механізми зворотного зв'язку, фізіологічно обмежують накопичення ТГ в соматичних клітинах, депонуючи ТГ тільки в жирових клітинах. Гуморальні медіатори зворотного зв'язку на аутокринному, паракринному рівні не допускають накопичення ТГ у клітинах, які для цього не призначені. Гуморальні медіатори обмежують розміри "ліпідних крапель"; якщо ж вони перевищують оптимальні параметри, то виникає небезпека формування "ендоплазматичного стресу". Гумо-

ральні медіатори регулюють аутокринно і в ПС клітин біологічну реакцію депонування при реалізації реакцій гіпертрофії і гіперплазії.

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

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

5. Гуморальні медіатори активують гідроліз раніше депонованих ТГ.

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

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

Реалізуючи біологічну реакцію ендотрофії, клітини здійснюють:

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

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

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

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

- за градієнтом гідрофобності НЕЖК з комплексів з альбуміном дістає більш гідрофобні білки, що зв'язують ліпіди в клатинових ямках на плазматичній мембрані клітин. Далі клітини пасивно і активовано поглинають НЕЖК шляхом рідинного ендцитозу.

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

Серед усіх біологічних функцій *in vivo* функція харчування (трофології) є єдиною функцією, реалізація якої повністю визначена впливом зовнішнього середовища - кількістю і якістю їжі. Індукція кількістю і якістю субстрату визначає всі параметри сполучених біологічних реакцій трофології, депонування субстратів і ендотрофії. Кількісно індукція субстратом варіює в широких межах: відсутність їжі (субстрату біохімічних реакцій)

є причиною афізіологічно низького вмісту аналітів у міжклітинному середовищі і плазмі крові, порушення біологічної функції гомеостазу [12]; підтримання фізіологічних взаємин із зовнішнім середовищем - стану фізіологічної (оптимальної) індукції субстратом; надмірне споживання їжі з відчуттям явного задоволення або почуття переїдання [13]. Нерідко фізіологічне споживання їжі поєднується з афізіологічно низьким рівнем фізичної активності, реалізацією функції локомоції; це також може призводити до накопичення *in vivo* великої, часом афізіологічної кількості субстратів, частіше ТГ, у жирових клітинах РСТ.

Автори вважають, що на етапах філогенезу протягом мільйонів років *in vivo* на рівні клітин (аутокринно), у ПС клітин і на рівні організму сформувалися механізми адаптації до надлишкової індукції субстратом [14]. При цьому адаптивні, компенсаторні реакції, сформовані на етапах філогенезу, є різними; вони відповідають частоті та вираженості у філогенезі порушень індукції субстратом [12,14].

У деяких роботах розглядають фізіологічне і патофізіологічне значення змін метаболізму людини у зв'язку з процесами адаптації та дезадаптації організму до екстремальних клімато-географічних факторів [15]. Наприклад, на стадії термінової адаптації до стресорного впливу Півночі відбуваються два протилежні процеси. З одного боку, в результаті активації симпатичного відділу нервової системи відбуваються катаболічні зрушення, що забезпечують організм необхідною енергією напередодні енергетичних витрат на адаптивні перебудови. З іншого боку, широкий спектр нейрогормональних факторів безпосередньо впливає на метаболізм і активацію синтезу білка в різних органах і тканинах організму. Вважають, що сформований в результаті цього високий рівень білкового синтезу займає ключове положення переходу термінових адаптаційних реакцій організму в повноцінний розвиток довготривалої адаптації [15].

Досягнення довготривалої адаптації в умовах північного стресу здійснюється, перш за все, перебудовою в організмі енергетичних обмінних процесів, що опосередковано численними ферментними системами. У цю фазу енергетичний обмін перемикається з вуглеводного на ліпідний. Є дані про те, що під час розвитку довготривалої адаптації у приїшлих жителів Півночі відбувається зниження секреції інсуліну і підвищення продукції глюкагону. Незважаючи на збережене при цьому підвищення рівня глюкокортикоїдів, катаболічні процеси в цій ситуації не превалюють над анаболічними. Організм переходить на більш економний і доцільний рівень регуляції. Енергетичне забезпечення адаптаційних реакцій в цей період починає відбуватися переважно за рахунок ліпідів. При зниженні концентрації інсуліну в крові окислення вуглеводів у периферичних тканинах різко зменшується, і вони починають переважно використовувати жирні кислоти, які транспортуються в тканини у вигляді вільних жирних кислот, тригліцеридів і ліпопротеїнів [16]. У результаті посилення гліконеогенеза змінюється і обмін білків. Знижується потреба в ряді водорозчинних вітамінів і значно зрос-

тає потреба в жиророзчинних вітамінах [15].

Обґрунтовано говорити, що найбільш частим порушенням біологічної реакції харчування, біологічної реакції екзотрофії були періоди недоїдання і голоду, неможливість індукції субстратом через відсутність їжі [12].

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

Менше, порівняно з необхідним, надходження білка в організм людини, особливо раннього віку, призводить до синдрому недостатнього харчування. Основу цього синдрому становить білково-енергетична недостатність (БЕН). БЕН характеризується системним порушенням гомеостазу (змінюючись основних метаболічних процесів), водно-електролітного дисбалансу, порушенням нервової регуляції, ендокринопатією, імунopatологічними станами, дисфункцією системи травлення, інших органів і систем. Виявляється БЕН затримкою фізичного і нервово-психічного розвитку дитини, що поєднується зі зниженням ефективності механізмів системи імунобіологічного нагляду організму і толерантності до їжі. До найбільш клінічно значущих форм БЕН відносять квашиоркор і аліментарний маразм [17].

Ключовою ланкою патогенезу БЕН, крім аліментарної недостатності білка, є хронічний стрес. При БЕН зростає інтенсивність основного обміну, потреба в субстратах метаболізму і енергії. Змінюються механізми ендокринної регуляції, що зумовлює переважання процесів катаболізму над синтетичними. Це обумовлено, головним чином, підвищенням ефектів катехоламінів, глюкагону і кортизолу, що і призводить до посилення ліполізу, деструкції білка з мобілізацією амінокислот (у першу чергу, зі скелетної мускулатури), а також до активації глюконеогенезу в печінці. Наростають ефекти антидиуретичного і тиреоїдних гормонів, розвивається гіперальдостеронізм, що порушує електролітний баланс в організмі. Одночасно наростає продукція і анаболічних гормонів, перш за все соматотропного (СТГ). Однак його рівень підвищується на тлі низького вмісту соматомединів і інсуліноподібного фактора росту, що нівелює ефекти СТГ. Вміст іншого анаболічного гормону - інсуліну - при БЕН зазвичай знижено. Крім того, розбудовуються його ефекти на рецепторному і пострецепторному рівнях. Причиною наростання інсулінорезистентності при БЕН є також надмірне підвищення ефектів контринсулярних гормонів, високий рівень в сироватці крові неестерифікованих жирних кислот (у зв'язку з активацією ліполізу), електролітний дисбаланс (зниження в біологічних рідинах і тканинах вмісту хрому, калію і цинку). До найбільш змін при БЕН схильний білковий обмін. Загальний вміст білка в організмі дитини з БЕН знижується на 20-30% порівняно з нормою, в основному за рахунок його м'язового (до 50% більше) і вісцерального пулу. Рівень альбуміну в організмі може падати більш ніж на 50%, проте позасудинний альбумін мобілізується і надходить в цирку-

ляцію. У плазмі крові зменшується концентрація більшості транспортних білків: трансферину, церулоплазміну, ретинолзв'язуючого білка. Знижується рівень фібриногену і більшості факторів згортання крові (II, VII, X, V). Змінюється амінокислотний склад білка: питома вага есенціальних амінокислот знижується на 50%, зменшується частка амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом, значно знижується вміст валіну. Внаслідок придушення катаболізму лізину і гістидину їх рівень залишається практично незмінним, а рівні аланіну й інших глюкогенних амінокислот значно збільшуються за рахунок розпаду м'язових білків і підвищення активності трансаміназ м'язів. Важливо, що зміни білкового обміну при БЕН розвиваються відносно повільно. Організм адаптується до зниженого надходження білка з їжею: у дитини з БЕН гальмується інтенсивність обміну білка. Поряд з пригніченням синтезу відзначається уповільнення розпаду альбуміну (в середньому на 50%). Період напіврозпаду альбуміну збільшується. При БЕН зростає ефективність реутилізації амінокислот у тканинах - нерідко до 90-95% (у нормі цей показник становить не більше 70-75%). Підвищується ферментативна активність печінки при одночасному пригніченні синтезу та екскреції сечовини (до 35-65% від нормального рівня). Активується протеоліз в м'язах, що дає змогу підтримувати рівні сироваткового і печінкового пулу білка. При цьому в м'язовій тканині пригнічується синтетична активність. Закономірним для БЕН є порушення функцій органів травлення, серцево-судинної та імунної систем організму [17].

Найбільш часта причина недостатнього надходження білка в організм з розвитком БЕН - голодування. Патологія кінцевих стадій катаболізму білка характеризується порушенням утворення і подальших змін, включаючи виведення з організму, небілкового (син.: залишкового) азоту. Залишковий азот містить сечовину, аміак, креатинін, індикан. Концентрація креатину і креатиніну в крові і сечі, як правило, істотно змінюється при нирковій недостатності, гіпотрофії м'язів, міозитах і міастенії, тривалому голодуванні, цукровому діабеті [17].

Кетонів тіла (КТ) - специфічний, що не депонується в цитоплазмі жирових клітин, а циркулює у кровотоці, компенсаторний пул С4 (4 атома вуглецю) жирних кислот (ЖК); до їх складу входять: ацетоацетат (діацетат), β-гідроксибутират (окислений метаболіт С4 олійною ЖК) і ацетон. Метаболізують КТ усі організми: еукаріоти і прокаріоти, археї - анаеробні екзотрофи, фотосинтезуючі аероби автотрофи, усі багатоклітинні і ссавці з найбільш ранніх ступенів філогенезу. Синтезують КТ тільки гепатоцити з ацетил-КоА (з активованої оцтової кислоти) - кінцевого продукту β-окислення ЖК в мітохондріях. Кровотік переносить КТ до клітин всіх тканин; останні: а) окислюють КТ в матриксі мітохондрій з утворенням АТФ, води і CO<sub>2</sub>; б) КТ служать субстратом в синтезі довголанцюжкових С16-С18 ЖК; а можливо, і компенсаторному синтезі глюкози як один із варіантів глюконеогенезу [18].

У фізіологічних умовах вміст КТ у плазмі крові пацієнтів незначний, менше 0,5 ммоль / л. При пато-

фізіологічних станах (тривале голодування, інтенсивне фізичне навантаження, цукровий діабет 1-го типу (ЦД1)) вміст КТ підвищується більш значно, до 3-20 ммоль / л. Кетонемія, ацетонемія формуються в ситуаціях, коли мітохондрії гепатоцитів синтезують КТ більше, ніж клітини *in vivo* їх поглинають і метаболізують.

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

КТ як гуморальний медіатор механізму зворотного зв'язку можуть запобігати мобілізації зайвої кількості ЖК з жирових клітин. При голодуванні КТ служать компенсаторним джерелом енергії для всіх клітин центральної нервової системи (ЦНС) [18].

Гепатоцити, синтезуючи КТ, самі як субстрат окислення в мітохондріях їх не використовують; клітини печінки не мають необхідних ферментів. У клітинах тканин  $\beta$ -оксимаєляна кислота окислюється до ацетоацетової кислоти, яка активована в реакції з тіоефір коензимом-А; у кінцевому підсумку утворюється активна форма ацетату - ацетил-КоА. При декарбоксілюванні ацетоацетату і  $\beta$ -гідроксибутирату утворюється ацетон, який не використовується жодною тканиною організму [18,19].

Природно, що організм не буде залишати в крові непотрібні йому речовини. Не піддаючись метаболізму, ацетон виводиться разом з сечею (кетонурія) і з парами повітря, яке видихаємо.

КТ володіють великим енергетичним потенціалом. При їх окисленні утворюється 26 молекул АТФ. Це менше, ніж при розщепленні жирів, але більше, ніж глюкози [20].

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

Оскільки цей фермент активується при низьких значеннях ацетил-КоА, то при великих витратах коферменту в синтезі КТ його концентрація збільшується і відбувається активація ферменту. Цей фермент так регулює швидкість синтезу КТ, що при його накопиченні вона зменшується.

КТ, що утворилися, окислюються в мітохондріях за реакцією:

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

Цю реакцію ферментує сукциніл-КоА-ацетоацетат-КоА-трансфераза. Як уже говорилося попередньо, при цьому утворюється 26 молекул АТФ [21].

Можна сказати, що роль КТ в регуляції метаболізму дуже висока. В умовах стресу або короткочасного голодування вони служать запасними джерелами енергії

для всього організму. Однак тривале голодування може вивести цю систему з рівноваги і будуть розвиватися небезпечні наслідки.

Кетоацидоз - це значне накопичення КТ у крові, більш 3мг / дл або більше 0,2 ммоль/л. При такому стані відбувається зменшення лужного резерву (компенсований ацидоз) або зрушення рН в кислую сторону (некомпенсований кетоацидоз). Це пояснюється тим, що кетонів кислоти розчинні у воді і дисоціюють з утворенням протонів водню, які і викликають зміну рН. Накопичення протонів у крові порушує зв'язування кисню гемоглобіном, впливає на іонізацію функціональних груп білків, порушуючи їх конформацію і функцію. Дуже важкі форми ацидозу є причиною смерті при ЦД [22].

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

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

- глюкозо-6-фосфатази;
- зниження етерифікації НЕЖК в цитоплазмі клітин в реакції з КоА-SH;
- порушення утворення ацил-КоА і далі ацетил-КоА;
- порушення в мітохондріях синтезу оксалацетату, який є необхідним у циклі Кребса;

Такий кетоацидоз можуть спровокувати гострі захворювання, розвиток ЦД, порушення харчування і функції ендокринних залоз, наприклад, гіпертиреоз. Будь-яка з цих причин супроводжується порушенням поглинання мітохондріями субстратів на рівні внутрішньої мембрани [23,24].

Останнім часом вважають, що КТ одночасно зі специфічним субстратом для мітохондрій нервових клітин для напрацювання енергії, синтезу АТФ [18] є і гуморальними медіаторами когнітивної біологічної функції. КТ разом з лептином (гуморальний медіатор інсулінонезалежних вісцеральних жирових клітин сальника) і адипонектином (медіатор інсулінозалежних підшкірних адипоцитів) реалізують механізми зворотного зв'язку, спрямовані на обмеження поїдання їжі. Вважають, що в цих процесах задіяний і універсальний модулятор афізіологічних процесів мелатонін, нейросекрет пінеальної (шишкоподібної) залози гіпоталамуса мозку. Одночасно активовані дослідження, які виявляють регуляцію метаболізму депонованих в жирових депо ТГ механізмами зворотного зв'язку в рамках когнітивної біологічної функції. Вони хоч і малоефективно, але все-таки регулюють механізми обмеження поїдання надмірної кількості їжі [25]. Однак вирішити цю біологічну проблему, ми вважаємо, можна тільки шляхом залучення до реалізації когнітивної біологічної функції - соціально значущої функції інтелекту [18].

Люди часто думають, що вони розумніші за природу. Використовуючи радикальні методи схуднення, вони позбавляються від зайвої ваги, але отримують проблеми зі здоров'ям. В організмі людини закладено, що на будь-яке втручання він відповідає протидією. Так, для відновлення енергії не отриманої з їжею, організм

синтезує власні енергетичні субстрати. В результаті, відбувається зміна рН, яка негативно впливає на організм. За допомогою цього механізму природа намагається зберегти сталість гомеостазу, але не завжди справляється. Для того, щоб не випробовувати свій організм, кожна людина повинна стежити за своїм харчуванням і способом життя.

Мухамеджанов Е. К. і співавтори акцентують увагу на тому, що утворена при катаболізмі глюкози енергія АТФ витрачається на процес синтезу білка. Це положення цікаве тим, що на рівні утворення і утилізації АТФ проявляється залежність між обміном глюкози і амінокислот. Вказана залежність проявляється в тому, що при зниженні вмісту в раціоні вуглеводів відбувається зниження швидкості синтезу білка через недостатнє забезпечення анаболічного процесу енергією [26]. У цьому випадку зменшується величина включення амінокислот в білки і відбувається їх накопичення в крові - розвивається гіпераміноацидемія. Навпаки, при малобілковому харчуванні або при його якійсь невідповідності відзначається зниження швидкості синтезу білка внаслідок недостатнього субстратного забезпечення. У цих випадках зменшується споживання АТФ на синтез білка, внаслідок чого знижується швидкість утворення АТФ у системі гліколізу. Гальмування засвоєння глюкози призводить до накопичення її в крові (гіперглікемія) і збільшення секреції інсуліну (гіперінсулінемія), а значить, до прискорення "скидання" вуглецевого скелета глюкози в жири - розвивається гіперліпідемія. Отже, невідповідність у раціоні харчування співвідношення між макронутрієнтами призводить до розвитку метаболічних порушень, які можуть бути скориговані за допомогою зміни в раціоні кількості білків, жирів і вуглеводів. При захворюваннях, пов'язаних з порушенням енергетичного гомеостазу, зокрема при ожирінні і діабеті, відзначається дисбаланс у використанні екзогенних харчових потоків (ЕКХП) і ендогенних харчових потоків (ЕНХП). Наприклад, в разі ожиріння відзначається активація метаболічних конвеєрів, що беруть участь в утилізації ЕКХП, про що засвідчує підвищення в крові концентрації інсуліну і зниження глюкагону, тоді як при діабеті, навпаки, переважає активність ферментів, які беруть участь в утилізації ЕНХП, тобто спостерігається зниження інсуліну і підвищення глюкагону [26].

Білковий обмін є регулятором утилізації енергії глюкози на анаболічний процес в абсорбтивному періоді. Тому зниження синтезу білка видається важливою причиною розвитку гіперглікемії. Навпаки, прискорення синтезу білка шляхом збільшення білка в дієті або введенні в раціон лейцину, тобто амінокислоти анаболічної дії, призводить до підвищення толерантності до глюкози і зниження рівня глікемії. На високобілковій дієті відзначається посилення секреції інсуліну і підвищення термогенезу [26].

Показано, що розгалужені амінокислоти (РАК), особливо лейцин, активують mTOR і збільшують фосфорилування субстрату інсулінового рецептора-1 (IRS-1) [26]. З іншого боку, лейцин призводить до відновлення інсулінового сигналу в жировій тканині у db / db - мишей. Збільшення в дієті дози лейцину

сприяло підвищенню толерантності до глюкози, запобігання стеатозу печінки і зниження запалення в жировій тканині у мишей на високожировій дієті [27]. У зв'язку з цим лейцин повинен бути охарактеризований як значимий фактор навколишнього середовища (він міститься у всіх продуктах харчування), який відіграє важливу фізіологічну роль в регуляції mTOR кінази.

Однак надмірна кількість РАК, стимулюючи анаболічний процес, призводить до посилення включення амінокислот в білки і тим самим до розвитку дефіциту амінокислот і, як наслідок, до зниження величини синтезу білка і швидкості утилізації глюкози, тобто до розвитку інсулінорезистентності (ІР) [26].

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

Таким чином, процеси постачання і витрачання енергії в клітині перебувають під контролем кінази mTOR, яка активується адипонектином і IGF-1 та інгібується TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6. При цьому або поліпшується засвоєння глюкози, або, навпаки, гальмується її окислення і розвивається ІР. Отже, у патогенезі розвитку ІР або ЦД2 значна роль належить порушенню взаємозв'язку між процесами постачання та утилізації енергії глюкози, які знаходяться під прямим контролем mTOR. Тому фактори, що мають активуючий вплив на цю кіназу, сприятимуть поліпшенню утилізації глюкози і, відповідно, профілактиці та лікуванню ЦД2[26].

Згідно з філогенетичною теорією загальної патології, усі паракринно регульовані спільноти, у тому числі ВЖК і адипоцитів, складаються з трьох пулів клітин: а) клітини, які визначають специфічну функцію ПС; б) локальний перистальтичний насос - артеріола м'язового типу і в) пул РСТ, який реалізує всі функції життєзабезпечення ПС, у тому числі і регуляторні. Найбільш важливою філогенетично ранньою біологічною реакцією адаптації до порушень біологічної функції трофології, до відсутності їжі, до голоду стало формування в пулі РСТ усіх ПС жирових клітин; покликані вони депонувати субстрати - ЖК в неполярних ТГ. Для цього сформувалася біологічна реакція депонування з експресією синтезу всіх протеїнів, які реалізують біологічні реакції екзотрофії і реакцію депонування ЖК. Відповідно до теорії "економних генів", на рівні ПС і організму експресія генів у біологічній реакції екзотрофії забезпечує поглинання і депонування клітинами максимальної кількості субстратів після кожного прийому їжі [12,28]. In vivo немає фізіологічних інгібіторів, які б обмежували біологічну реакцію екзотрофії і депонування субстратів; цю функцію (без достатніх підстав) приписують апоС-iii [29].

У постпрандальній гіперглікемії і гіперліпідемії експресія генів in vivo активована максимально; організм не знає, чи буде взагалі наступний прийом їжі; до кожного прийому їжі ставлення, як до останнього. І це можна зрозуміти; голод, порушення біологічної реакції екзотрофії - одна з основних причин загибелі в

філогенезі популяцій видів тварин, особливо за часів природних катастроф [30]. Прагненню організму накопичити, депонувати якомога більшу кількість ЖК сприяє і бажання особин виду *homo sapiens* добре і смачно поїсти, аж до хронічного переїдання. На сьогодні це є основною проблемою порушення біологічної функції трофології, основою патогенезу метаболічного синдрому [3,12].

Таким чином, в реалізації ФМК і його найголовнішої складової - енергетичної, яка не тільки є пріоритетною, але і найбільш швидкою, особливо при короткочасній адаптації, беруть участь усі види обміну: вуглеводного, ліпідного та білкового. Для цього в організмі людини сформовані регуляторні механізми, в першу чергу, за рахунок ендокринної системи. При цьому, хоч основні джерела забезпечення клітин енергією представлені вуглеводами та ліпідами, білковий обмін є важливим додатковим джерелом, який підтримує рівень глікемії, особливо у разі зменшення депо вуглеводів, у великих проміжках часу після прийому їжі, та при голодуванні. Треба зазначити, що ці реакції давно сформувалися в еволюції, коли доля вуглеводів у раціоні харчування людини була значно меншою. В організмі сучасної людини, особливо у цивілізованих країнах, не зважаючи на наявність великих ліпідних депо, усе ж, особливо під час стресу, відзначається значна роль білкового обміну у підтримці необхідної глікемії, яка стає ще більш важливою при недостатності ліпідних депо [4,31]. Така участь білкового обміну у забезпеченні енергетичного ФМК у подальшому впливає на стан пластичного забезпечення організму, що необхідно враховувати, особливо при формуванні довготривалих реакцій адаптації, тим більше у поєднанні з явищами хронічного стресу.

### Висновки

1. У підтримці ФМК енергетичного обміну при термінових реакціях адаптації беруть участь усі види обміну речовин: вуглеводний, ліпідний і менше білковий. 2. У підтримці ФМК енергообміну при тривалих реакціях адаптації основну роль відіграє ліпідний обмін. 3. При недостатності жирових депо в забезпеченні ФМК зростає роль білкового обміну, особливо при хронічному стресі. Це зумовлено, в основному, підвищенням ефектів катехоламінів, глюкагону і кортизолу, що і призводить до посилення ліполізу, деструкції білка з мобілізацією амінокислот (в першу чергу, з скелетної мускулатури), а також до активації глюконеогенезу в печінці. 4. Реакції забезпечення енергообміну за рахунок переважно використання ліпідів сформувалися на ранніх стадіях філогенезу. 5. Регуляція енергетичного забезпечення ФМК забезпечується за рахунок переважно гормональних механізмів, в першу чергу, за рахунок катехоламінів і глюкагону, завдяки прямій активації глікогенолізу і гліколізу через аденилатциклазну систему в печінці, м'язах і серці.

### Список літератури

1.Гоженко АИ. Теория болезни. Одесса: Фенікс; 2017. 236с.  
2.Гоженко АИ. Функционально-метаболический континуум. Журнал Національної академії медичних наук України. 2016; ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

22(1):3-8.

3.Гришко ЮМ. Сучасний погляд на проблему метаболічного синдрому. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2018;3(53):37-46.

4.Гоженко АИ, Гришко ЮМ. Патогенетичні основи розвитку ожиріння як наслідок функціонально-метаболического дисбалансу в організмі (огляд). Актуальні проблеми транспортної медицини. 2019;1(55):29-40.

5.Гоженко АИ, Гришко ЮМ. Добові ритми та їх дисбаланс, як один з механізмів порушення здоров'я сучасної людини (огляд літератури). Актуальні проблеми транспортної медицини. 2018; 4:178-90.

6.Гоженко АИ, Гришко ЮМ, Граматюк СМ. Енергозабезпечення інсулінозалежних та інсулінонезалежних тканин в різні періоди функціонування організму. Вісник морської медицини. 2019;2(83):116-27. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3267478>

7.Hryshko YuM, Gorbach TV, Gozhenko AI. Circadian rhythm of metabolism indicators in healthy people according to saliva study findings. Journal of Education, Health and Sport [Internet]. 2018[cited 2019 Aug 27];8(10):338-46. Available from: <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/6306/7970> doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1490639>

8.Gozhenko AI, Hryshko YuM, Gorbach TV. 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 [Internet]. 2019[cited 2019 Aug 27];9(1):381-7. Available from: <http://www.ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/6627/8337> doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2576372>

9.Gozhenko AI, Hryshko YuM, Gorbach TV. Circadian rhythm of metabolic rates in the saliva of patients with arterial hypertension against the background of type 2 diabetes mellitus. Journal of Education, Health and Sport [Internet]. 2019[cited 2019 Aug 27];9(5):583-94. Available from: <http://www.ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/7012/8733> doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3241601>

10.Боярчук ОД. Біохімія стресу. Луганськ: ДЗ "ЛНУ імені Тараса Шевченка"; 2013. 177 с.

11.Yehuda R. Stress and glucocorticoids. Science. 1997;275(5306):1662-3. doi: 10.1126/science.275.5306.1662

12.Титов ВН. Биологическая функция питания, биологические реакции экзотрофии, депонирования и эндотрофии. Висцеральные жировые клетки и адипоциты - филогенетически, функционально и регуляторно разные пулы жировой ткани. Клиническая лабораторная диагностика. 2015;60(8):14-23.

13.Vafeiadou K, Weech M, Sharma V, Yaqoob P, Todd S, Williams CM, et al. A review of the evidence for the effects of total dietary fat, saturated, monounsaturated and n-6 polyunsaturated fatty acids on vascular function, endothelial progenitor cells and microparticles. Br J Nutr. 2012;107(3):303-24. doi: 10.1017/S0007114511004764

14.Rochette NC, Brochier-Armanet C, Gouy M. Phylogenomic test of the hypotheses for the evolutionary origin of eukaryotes. Mol Biol Evol. 2014;31(4):832-45. doi: 10.1093/molbev/mst272

15.Севостьянова ЕВ. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере (литературный обзор). Бюллетень сибирской медицины. 2013;12(1):93-100. doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2013-1->

16.Leonard WR, Sorensen MV, Galloway VA, Spencer GJ, Mosher MJ, Osipova L, et al. Climatic influences on basal metabolic rates among circumpolar populations. Am J Hum Biol. 2002;14(5): 609-20. doi: 10.1002/ajhb.10072

17.Литвицкий ПФ, Мальцева ЛД. Нарушения обмена белков, аминокислот и нуклеиновых кислот. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(1):95-107. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i1.1267>

18.Титов ВН. Кетоновые тела - оптимальная форма циркуляции в крови жирных кислот для переноса в локальном пуле спинномозговой жидкости за гематоэнцефалическим барьером. Клиническая лабораторная диагностика. 2017;62(7):388-99. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-7-388-399>

19.Paoli A, Bosco G, Camporesi EM, Mangar D. Ketosis, ketogenic diet and food intake control: a complex relationship. Front Psychol [Internet]. 2015[cited 2019 Aug 29];6:27. Available

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №3 (69)

from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4313585/pdf/fpsyg-06-00027.pdf> doi: 10.3389/fpsyg.2015.00027

20.Титов ВН, Лисицын ДМ. Иные представления об образовании кетоновых тел, кинети 1 $\beta$ -окисления жирных кислот и патогенезе кетоацидоза. Клиническая лабораторная диагностика. 2005;3:3-9.

21.Северин СЕ, редактор. Биологическая химия с упражнениями и задачами. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2003, с. 405-8.

22.Малышев ВД. Кислотно-основное состояние и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии. Москва: Медицина; 2005. 288 с.

23.Литвицкий ПФ. Расстройства липидного обмена. Вопросы современной педиатрии. 2012;11(6):48-62. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i6.492>

24.Коткина ТИ, Титов ВН, Пархимович РМ. Иные представления о  $\beta$ -окислении жирных кислот в пероксисомах, митохондриях и кетоновые тела. Диабетическая, ацидотическая кома как острый дефицит ацетил-КоА и АТФ. Клиническая лабораторная диагностика. 2014;59(3):14-23.

25. Park S, Kim DS, Daily JW. Central infusion of ketone bodies modulates body weight and hepatic insulin sensitivity by modifying hypothalamic leptin and insulin signaling pathways in type 2 diabetic rats. *Brain Res.* 2011;1401:95-103. doi: 10.1016/j.brainres.2011.05.040

26.Мухамеджанов ЭК, Есырев ОВ. Сахарный диабет 2 типа: новые стороны патогенеза заболеваний. Сахарный диабет. 2013;16(4):49-51. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2013449-51>

27.Macotela Y, Emanuelli B, B'ng AM, Espinoza DO, Boucher J, Beebe K, et al. Dietary Leucine - An Environmental Modifier of Insulin Resistance Acting on Multiple Levels of Metabolism. *PLoS One* [Internet]. 2011[cited 2019 Aug 26];6(6):e21187. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0021187> doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021187>

28.Mochler PJ, Zhu MY, Blade AM, Ham AJ, Shelness GS, Swift LL. Identification of a novel isoform of microsomal triglyceride transfer protein. *J Biol Chem.* 2007;282(37):26981-8. doi: 10.1074/jbc.M700500200

29.Mann CJ, Troussard AA, Yen FT, Hannouche N, Najib J, Fruchart JC, et al. Inhibitory effects of specific apolipoprotein C-III isoforms on the binding of triglyceride-rich lipoproteins to the lipolysis-stimulated receptor. *J Biol Chem.* 1997;272(50):31348-54. doi: 10.1074/jbc.272.50.31348

30.Qin B, Dawson H, Anderson RA. Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  induces the overproduction of postprandial intestinal apolipoprotein B48-containing very low-density lipoprotein particles: evidence for related gene expression of inflammatory, insulin and lipoprotein signaling in enterocytes. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010;235(2):199-205. doi: 10.1258/ebm.2009.009169

31.Hryshko YuM. Загальний адаптаційний синдром та його метаболічне забезпечення. Вісник морської медицини. 2019;1:73-83. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2639569>

## References

1.Gozhenko AI. Teoriya boleznii [Disease theory]. Odessa: Feniks; 2017. 236 p. (in Russian)

2.Gozhenko AI. Funktsional'no-metabolicheskii kontinuum [Functional-metabolic continuum]. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.* 2016;22(1):3-8. (in Russian)

3.Hryshko YuM. Suchasnyi pohliad na problemu metabolichnoho syndromu [Modern view on the problem of metabolic syndrome (review)]. *Actual problems of transport medicine.* 2018;3(53):37-46. (in Ukrainian)

4.Gozhenko AI, Hryshko YuM. Patohenetychni osnovy rozvytku ozhyrinnia yak naslidok funktsional'no-metabolichnoho dysbalansu v orhanizmi (ohliad) [Pathogenetic basis of the obesity development as a consequence of functional-metabolic imbalance in the organism (review)]. *Actual problems of transport medicine.* 2019;1(55):29-40. (in Ukrainian)

5.Gozhenko AI, Hryshko YuM. Dobovi rytmy ta yikh dysbalans, yak odyn z mekhanizmv porushennia zdorov'ia suchasnoi liudyny (ohliad literatury) [Circadian rhythms and their imbalance as one of the mechanisms of health disruption in modern people (review)]. *Actual problems of transport medicine.* 2018;4:178-90.

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №3(69)

(in Ukrainian)

6.Gozhenko AI, Hryshko YuM, Gramatyuk SM. Enerhozabezpechennia insulinozaleznykh ta insulinenezaleznykh tkanyv v rizni periody funktsionuvannia orhanizmu [Energy supply of insulin dependent and insulin independent tissues in different periods of body functioning]. *Visnyk mors'koi medytsyny.* 2019;2(83):116-27. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3267478> (in Ukrainian)

7.Hryshko YuM, Gorbach TV, Gozhenko AI. Circadian rhythm of metabolism indicators in healthy people according to saliva study findings. *Journal of Education, Health and Sport* [Internet]. 2018[cited 2019 Aug 27];8(10):338-46. Available from: <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/6306/7970> doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1490639>

8.Gozhenko AI, Hryshko YuM, Gorbach TV. 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* [Internet]. 2019[cited 2019 Aug 27];9(1):381-7. Available from: <http://www.ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/6627/8337> doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2576372>

9.Gozhenko AI, Hryshko YuM, Gorbach TV. Circadian rhythm of metabolic rates in the saliva of patients with arterial hypertension against the background of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Education, Health and Sport* [Internet]. 2019[cited 2019 Aug 27];9(5):583-94. Available from: <http://www.ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/7012/8733> doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3241601>

10.Boiarchuk OD. Biokhimiia stresu [Biochemistry of stress]. Luhans'k: DZ "LNU imeni Tarasa Shevchenka"; 2013. 177 p. (in Ukrainian)

11.Yehuda R. Stress and glucocorticoids. *Science.* 1997;275(5306):1662-3. doi: 10.1126/science.275.5306.1662

12.Titov VN. Biologicheskaya funktsiya pitaniya, biologicheskie reaktsii ekzotrofii, deponirovaniya i endotrofii. *Vistseral'nye zhirovye kletki i adiposity - filogeneticheski, funktsional'no i regulatorno raznye puly zhirovoy tkani* [The biological function of nutrition, biological reaction of exotrophy, depositing and endotrophy. The visceral fatty cells and adipocytes - phylogenetically, functionally and regulatory different pools of fatty tissue]. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2015;60(8):14-23. (in Russian)

13.Vafaeiadiou K, Weech M, Sharma V, Yaqoob P, Todd S, Williams CM, et al. A review of the evidence for the effects of total dietary fat, saturated, monounsaturated and n-6 polyunsaturated fatty acids on vascular function, endothelial progenitor cells and microparticles. *Br J Nutr.* 2012;107(3):303-24. doi: 10.1017/S0007114511004764

14.Rochette NC, Brochier-Armanet C, Gouy M. Phylogenomic test of the hypotheses for the evolutionary origin of eukaryotes. *Mol Biol Evol.* 2014;31(4):832-45. doi: 10.1093/molbev/mst272

15.Sevostyanova YeV. Osobennosti lipidnogo i uglevodnogo metabolizma cheloveka na Severe (literaturnyy obzor) [Some features of human lipid and carbohydrate metabolism in the north]. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2013;12(1):93-100. doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2013-1-> (in Russian)

16.Leonard WR, Sorensen MV, Galloway VA, Spencer GJ, Mosher MJ, Osipova L, et al. Climatic influences on basal metabolic rates among circumpolar populations. *Am J Hum Biol.* 2002;14(5):609-20. doi: 10.1002/ajhb.10072

17.Litvitskii PF, Mal'tseva LD. Narusheniya obmena belkov, aminokislot i nukleinovykh kislot [Protein, amino acids and nucleic acids metabolism disorders]. *Current Pediatrics.* 2015;14(1):95-107. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i1.1267> (in Russian)

18.Titov VN. Ketonovye tela - optimal'naya forma tsirkulyatsii v krovi zhirnykh kislot dlya perenosa v lokal'nom pule spinnomozgovoy zhidkosti za gematoentsefalicheskim barterom [The ketone bodies as an optimal form of circulation of fatty acids in blood for transferring in local pool of spinal fluid behind hematoencephalic barrier]. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2017;62(7):388-99. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-7-388-399> (in Russian)

19.Paoli A, Bosco G, Camporesi EM, Mangar D. Ketosis, ketogenic diet and food intake control: a complex relationship. *Front Psychol* [Internet]. 2015[cited 2019 Aug 29];6:27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4313585/>

pdf/fpsyg-06-00027.pdf doi: 10.3389/fpsyg.2015.00027

20. Titov VN, Lisitsyn DM. Inye predstavleniya ob obrazovanii ketonovykh tel, kineti  $\beta$ -okisleniya zhirnykh kislot i patogeneze ketoatsidoza [Alternative understanding of formation of ketone bodies, kinetics of  $\beta$ -oxidation of fatty acids and of pathogenesis of ketoacidosis]. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2005;3:3-9. (in Russian)

21. Severin SE, redaktor. Biologicheskaya khimiya s uprazhneniyami i zadachami [Biological chemistry with exercises and tasks]. GEOTAR-Media; 2003, p. 405-8. (in Russian)

22. Malyshev VD. Kislotno-osnovnoe sostoyanie i vodno-elektrolitnyy balans v intensivnoy terapii [Acid-base condition and water-electrolyte balance in intensive care]. Moscow: Meditsina; 2005. 288 p. (in Russian)

23. Litvitskii PF. Rasstroystva lipidnogo obmena [Disturbances of lipid metabolism]. Current Pediatrics. 2012;11(6):48-62. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i6.492> (in Russian)

24. Kotkina TI, Titov VN, Parkhimovitch RM. Inye predstavleniya o  $\beta$ -okislenii zhirnykh kislot v peroksisomakh, mitokhondriyakh i ketonovye tela. Diabeticheskaya, atsidoticheskaya koma kak ostryy defitsit atsetil-KoA i ATF [The different notions about  $\beta$ -oxidation of fatty acids in peroxisomes, peroxisomes and ketonic bodies. The diabetic, acidotic coma as an acute deficiency of acetyl-KoA and ATPA]. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2014;59(3):14-23. (in Russian)

25. Park S, Kim DS, Daily JW. Central infusion of ketone bodies modulates body weight and hepatic insulin sensitivity by modifying hypothalamic leptin and insulin signaling pathways in type 2 diabetic rats. Brain. Res. 2011;1401:95-103. doi: [10.1016/j.brainres.2011.05.040](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.05.040)

26. Mukhamedzhanov EK, Esyrev OV. Sakharnyy diabet 2 tipa:

novye storony patogeneza zabolevaniy [Novel approach to pathophysiology of type 2 diabetes mellitus]. Diabetes mellitus. 2013;16(4):49-51. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2013449-51> (in Russian)

27. Macotela Y, Emanuelli B, B'ng AM, Espinoza DO, Boucher J, Beebe K, et al. Dietary Leucine - An Environmental Modifier of Insulin Resistance Acting on Multiple Levels of Metabolism. PLoS One [Internet]. 2011[cited 2019 Aug 26];6(6):e21187. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0021187> doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021187>

28. Mochler PJ, Zhu MY, Blade AM, Ham AJ, Shelness GS, Swift LL. Identification of a novel isoform of microsomal triglyceride transfer protein. J Biol Chem. 2007;282(37):26981-8. doi: [10.1074/jbc.M700500200](https://doi.org/10.1074/jbc.M700500200)

29. Mann CJ, Troussard AA, Yen FT, Hannouche N, Najib J, Fruchart JC, et al. Inhibitory effects of specific apolipoprotein C-III isoforms on the binding of triglyceride-rich lipoproteins to the lipolysis-stimulated receptor. J Biol Chem. 1997;272(50):31348-54. doi: [10.1074/jbc.272.50.31348](https://doi.org/10.1074/jbc.272.50.31348)

30. Qin B, Dawson H, Anderson RA. Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  induces the overproduction of postprandial intestinal apolipoprotein B48-containing very low-density lipoprotein particles: evidence for related gene expression of inflammatory, insulin and lipoprotein signaling in enterocytes. Exp Biol Med (Maywood). 2010;235(2):199-205. doi: [10.1258/ebm.2009.009169](https://doi.org/10.1258/ebm.2009.009169)

31. Hryshko YuM. Zahal'nyi adaptatsiyni syndrom ta yoho metabolichne zabezpechennia [General adaptive syndrom and its metabolic support]. Visnyk mors'koi medytsyny. 2019;1:73-83. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2639569> (in Ukrainian)

#### Відомості про авторів:

Гоженко А. І. - д.мед.н., професор, директор Державного підприємства Українського науково-дослідного інституту медицини транспорту МОЗ України, м. Одеса

Гришко Ю. М. - к.мед.н., доцент каф. патофізіології Української медичної стоматологічної академії, м. Полтава

Граматюк С. М. - директор Товариства з обмеженою відповідальністю Інститут кліткової біореабілітації, м. Харків

#### Сведения об авторах:

Гоженко А. И. - д.мед.н., профессор, директор Государственного предприятия Украинского научно-исследовательского института медицины транспорта МЗ Украины, г. Одесса

Гришко Ю. М. - к.м.н., доцент каф. патофизиологии Украинской медицинской стоматологической академии, г. Полтава

Граматюк С. М. - директор Общества с ограниченной ответственностью Институт клеточной биореабилитации, г. Харьков

#### Information about authors:

Gozhenko A. I. - MD, professor, director of the State Enterprise of the Ukrainian Scientific Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa

Grishko Yu.M. - candidate of medical sciences, associate professor pathophysiology of the Ukrainian Medical Dental Academy, Poltava

Gramatyuk S. M. - Director of the Institute of Cellular Biorehabilitation, limited liability company, Kharkov

Стаття надійшла до редакції 20.08.2019

Рецензент – проф. В.Ф.Мислицький

© А.І. Гоженко, Ю.М. Гришко, С. М. Граматюк, 2019