

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-3-114-125>

## **Представление об энергетическом дефиците в ткани печени и дополнительной энергии в цифровом выражении (гипотеза)**

*Гальперин Э.И.*

*Кафедра госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация*

В медицинской литературе отсутствуют концептуальные работы по изучению энергетических потребностей при тяжелых заболеваниях, травматических повреждениях, стрессорных воздействиях. Предлагаемая гипотеза основана на анализе литературы (PubMed, ключевые слова: дефицит энергии, стрессор, глюконеогенез, окислительное фосфорилирование, метаболический стресс, АТФ, митохондрии, секреция инсулина) и является итогом переосмысления результатов проведенных экспериментов по энергетическому состоянию ткани печени при механической желтухе, ишемии и массивной резекции, а также обобщения 60-летнего опыта клинической, хирургической и научной работы, позволившего сделать ряд предположений.

Различные возбудители (стрессоры) вызывают в организме образование дополнительной энергии, являющейся энергетической основой ответных метаболических реакций, обеспечивающих адаптацию жизнедеятельности организма и уничтожение возбудителя. Дополнительная энергия — это интегральная сила реакции на возбудитель, учитывающая силу действия стрессора и индивидуальную силу ответа организма, которая может быть разной на одну и ту же силу стрессора. При развитии стресса она определяет его силу в цифровом виде, то есть в реальном представлении.

Концепция настоящей гипотезы исходит из того, что стресс, основная задача которого состоит в обеспечении организма энергией, появляется при определенном уровне дефицита энергии в организме. Такой уровень редко появляется моментально после действия стрессора. Вначале обычно происходят предстрессовые адаптивные реакции. Они используют запас энергии в клетках в виде АТФ и гликогена, а также результат перераспределения энергии: уменьшение ее в инсулинзависимых тканях и увеличение в инсулиннезависимых. Это позволило разделить ответные метаболические реакции на две группы: предстрессовые и стрессовые, а также выделить два периода: предстресс и метаболический стресс. Предстрессовые реакции направлены также на предупреждение развития метаболического стресса. Метаболический стресс возникает тогда, когда предстрессовые реакции не могут удовлетворить потребности организма и формируется энергетический дефицит, который можно выразить в цифрах. Метаболическую ситуацию в организме в определенной степени отражает печень как метаболический орган, который выполняет многие метаболические реакции, образует энергию АТФ, учитывает метаболическое состояние других органов. Уровень энергетического дефицита в ткани печени может быть показателем, вызывающим метаболический стресс и отображающим в цифровом выражении не только энергетическое положение организма, но и тяжесть общего его состояния, перспективные возможности, прогноз и приоритетное лечение, которое должно быть направлено на комплексное восполнение энергетического дефицита.

При любых стрессорных воздействиях врач должен решать две задачи: борьбу со специфическим стрессором и обеспечение этой борьбы и жизнедеятельности больного энергией. Функциональная недостаточность печени при диффузных ее заболеваниях может привести к нарушению глюконеогенеза или окислительного фосфорилирования глюкозы, несостоявшемуся или незавершенному стрессу.

**Ключевые слова:** дефицит энергии, стрессор, метаболический стресс, АТФ, глюконеогенез, окислительное фосфорилирование, митохондрии, секреция инсулина

**Ссылка для цитирования:** Гальперин Э.И. Представление об энергетическом дефиците в ткани печени и дополнительной энергии в цифровом выражении (гипотеза). *Анналы хирургической гепатологии*. 2022; 27 (3): 114–125.

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-3-114-125>

**Автор подтверждает отсутствие конфликтов интересов.**

## ***Energetic insufficiency of liver tissue and additional energy in digital value. (The hypothesis)***

*Galperin E.I.*

*Department of Hospital Surgery, Sklifosovsky Institute for Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation; 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation*

Despite the deep understanding of the importance of energy supply in the development of the vast majority of processes and phenomena in organism, there are practically no conceptual researches of energy requirements in severe diseases, traumatic injuries, stressful effects and related treatment in the medical literature.

The proposed hypothesis is based on the analysis of literature data (PubMed keywords: energy deficit, stressor, metabolic stress, ATP, gluconeogenesis, oxidative phosphorylation, mitochondria, insulin secretion), reconsideration of the results of our experiments dedicated to the energetic statement of liver tissue in obstructive jaundice (OJ), ischemia and massive resection, summarization of 60 years of experience in clinical, surgical and scientific activities, which made it possible to make a number of assumptions that need further clinical and experimental verification.

Various pathogens (stressors) cause the additional energy production in the body, which is the energy basis of metabolic responses that ensure the adaptation of the body's vital functions and the elimination of the pathogen by activation of innate immunity, systemic inflammatory reaction, activation of the sympathetic nervous system, etc.

Additional energy is the integral strength of the response to the pathogen, that takes into consideration with the strength of the stressor and the individual strength of the body's response, which can be different for the same strength of the stressor. In fact, when stress develops, it determines its strength in digital form, i.e. in real view.

The concept of this hypothesis comes from the fact that stress, which main task is to provide the energy of organism, appears when there is a certain level of energy deficiency in the body.

Such level rarely appears immediately after the action of the stressor. At the beginning, pre-stress adaptive reactions usually occur, which use the energy reserve in cells in the form of ATP and glycogen, and are also the result of energy redistribution: a decrease in it in insulin-dependent tissues and an increase in insulin-independent ones, which include vital organs.

This made it possible to divide metabolic responses into two groups: pre-stress and stress, and to distinguish two periods: "pre-stress" and "metabolic stress".

Pre-stress reactions, in our opinion, are also aimed at preventing the development of metabolic stress, which generates energy through proteolysis and lipolysis of body tissues.

Metabolic stress develops when pre-stress reactions cannot satisfy the needs of the body and a certain, expressed in numerical value, energy deficit occurs. In a certain extent the metabolic situation in the body reflects by the liver, which is a metabolic organ that performs many reactions both during normal and stressful metabolism, generates ATP energy, and takes into account the metabolic state of other organs.

The level of energy deficiency of the liver tissue can be an indicator that causes the formation of metabolic stress and evaluates in a numerical value not only the energy position of the body, but also the severity of its general condition, promising opportunities, prognosis and priority treatment, which should be aimed at a comprehensive replenishment of the energy deficit.

This is especially important to keep in mind at this time with severe forms of COVID-19 and low blood oxygen saturation. Under any stressful influences, the doctor must solve two problems: to deal with a specific stressor and to provide energy for this struggle and the vital activity of the patient.

Functional insufficiency of the liver in its diffuse diseases can lead to impaired gluconeogenesis or oxidative phosphorylation of glucose and the formation of "unsuccessful" or "incomplete" stresses.

**Keywords:** *energy deficit, stressor, metabolic stress, ATP, gluconeogenesis, oxidative phosphorylation of glucose, mitochondria, insulin secretion*

**For citation:** Galperin E.I. Energetic insufficiency of liver tissue and additional energy in digital value. (The hypothesis). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2022; 27 (3): 114–125. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-3-114-125> (In Russian)

**The author declare no conflict of interest.**

## ● Введение

Энергия является главным двигателем во Вселенной. Американский физик японского происхождения М. Каку считает, что энергия является главным показателем рейтинга цивилизаций. Цивилизация, которая использует большее количество энергии, получает самый высокий рейтинг [1]. В литературе по биоэнергетике приведены многочисленные исследования, уточняющие молекулярные механизмы энергетических реакций, передачи энергии. Уточняются пути метаболизации отдельных биохимических компонентов [2–5].

Значительно меньше исследований посвящено энергетике клинически важных метаболических реакций, изменению энергии при тяжелых заболеваниях и различных методах их лечения. Во многом это зависит от разобщенности специалистов, занимающихся фундаментальными и клиническими дисциплинами. Сейчас при назначении лечения онкологических больных обсуждают консилиум разных специалистов. То же самое, вероятно, следует сделать при определении путей ведения и лечения других групп больных, например, собирать консилиум по решению энергетических вопросов болезни, который должен иметь своих экспертов. Это важнейший раздел медицины, имеющий свою специфику [6].

Большое значение в развитии метаболических реакций имеет состояние печени. Основные этапы энергетических реакций проходят главным образом в печеночных клетках. Глюко-неогенез, окислительное фосфорилирование глюкозы образуют энергию АТФ. При этом большое значение имеет сатурация крови кислородом. Нормальный уровень кислорода обеспечивает аэробный путь метаболизма глюкозы. Многочисленные важные функции выполняют митохондрии клеток печени. Одна из них – торможение секреции инсулина, который играет важную роль в перераспределении энергии тканей организма, а его рецепторы – в развитии инсулинрезистентности [7, 8].

Информация об энергетическом состоянии организма играет особенно важную роль при тяжелых заболеваниях, при развитии стресса, нарушении нутритивного статуса и угрозе серьезных осложнений. До настоящего времени определение энергетического состояния тканей (АТФ, АДФ, АМФ) было связано с получением ее фрагмента для исследования. Введение в клиническую практику МР-спектроскопии значительно упростило определение гликолитических показателей [9]. Это не только позволяет расширить наши представления о роли энергии в осуществлении основных реакций организма, но и делает возможным произвести ее реальную оценку и определить основную причину тяжести состояния больного. Такие цифровые показатели,

как величина дефицита энергии тканей печени, сила метаболического стресса (М-стресса), количество необходимой дополнительной энергии, позволят выполнить это.

Концепция (суть) представляемой гипотезы исходит из того, что стресс, основная задача которого состоит в обеспечении организма энергией, появляется при наличии определенного уровня дефицита энергии в организме. Метаболическую ситуацию в организме в определенной степени отражает печень, которая является метаболическим органом, выполняет многие метаболические реакции как при обычном, так и при стрессовом метаболизме, образует энергию АТФ, учитывает метаболическое состояние других органов. Уровень энергетического дефицита в ткани печени может быть показателем, вызывающим метаболический стресс и отображающим в цифровом значении не только энергетическое положение организма, но и тяжесть общего его состояния, перспективные возможности, прогноз и приоритетное лечение, которое должно быть направлено на комплексное восполнение энергетического дефицита.

## I. Дефицит исходной и дополнительной энергии

### 1. Двухступенчатое развитие метаболического стресса. Предстресс

Развитие М-стресса после действия стрессора, по-видимому, представляет двухступенчатый процесс. Нормально функционирующий организм отвечает на обычные раздражители адаптивной реакцией биохимических показателей, варьирующих в пределах определенных границ существующего гомеостаза [10–13]. При действии стрессора, раздражителя большей силы, организм получает повреждение своих структур и нарушение внутренней среды. Это требует *дополнительной энергии для обеспечения жизнедеятельности организма и осуществления специфических и неспецифических реакций*, например иммунных, воспалительных, нейроэндокринных, вегетативных и других, направленных на борьбу со стрессором. Исследователи приводят данные о росте энергопотребления организма в покое [14]. При лихорадке на каждый 1 °С рост энергопотребления составляет 10–15%, при сепсисе – 20–60%, при травме – 20–50%, при ожоге – 40–50%, при возбуждении – 50–100%. Действие стрессора сразу приводит к развитию анорексии<sup>1</sup>, которая ограничивает прием пищи [15].

Откуда тогда берется дополнительная энергия? В первый период, который уместно назвать

<sup>1</sup> Анорексия – подавление чувства голода, аппетита, что уводит раненого животного от борьбы за пищу и сохраняет ему жизнь.

“предстресс”, используются запасы энергии в виде больших концентраций молекул АТФ, гликогена и адипоцитов. Эти запасы ограничены. Анорексия, о которой было уже упомянуто, приводит к уменьшению потребления энергии тканями и органами желудочно-кишечного тракта, к которому относится также поджелудочная железа, секретирующая инсулин. Уже в этот период в ответ на уменьшение содержания инсулина происходит перераспределение энергии: возрастает энергоснабжение инсулиннезависимых (ИНЗ) тканей за счет инсулинзависимых (ИЗ).

Энергетические изменения периода предстресса, как уже было указано, направлены на получение энергии путем использования ее запасов и энергии перераспределения, то есть экономии за счет значительного уменьшения энергоснабжения тканей, не участвующих в уничтожении стрессора. Экономия энергии задерживает наступление М-стресса и является важной составляющей периода предстресса. Сам период предстресса, как видно, не имеет базы для длительного существования. Его продолжительность зависит от многих факторов: силы, характера ответа организма, величины запаса энергии, количества энергии, которую дает ее перераспределение. Если предстресс не справляется с энергетическим обеспечением тканей органов, организм начинает испытывать возрастающий дефицит энергии и при достижении определенного уровня вызывает развитие М-стресса. Несмотря на появление нового источника энергии при М-стрессе, перераспределение энергии усиливается катехоламинами, тормозящими секрецию инсулина [16]. Экономия энергии остается по-прежнему важной задачей.

Новый источник энергии появляется только при М-стрессе, когда кортизол и другие катаболические гормоны вызывают протеолиз и липолиз, при которых образуются энергетические субстраты: аминокислоты, жирные кислоты, глицерин и др. Далее эти субстраты в печени превращаются в глюкозу и в процессе окислительного фосфорилирования — в энергию молекул АТФ. Стресс двулик: с одной стороны, он приносит новый источник энергии, с другой — разрушает и истощает организм. Опасно, если он слишком выражен (гиперметаболизм) или существует длительное время (хронический стресс).

В период предстресса активируется также симпатическая нервная система, особенно при внезапном действии эмоционально-психических возбудителей — страха, опасности, вызывающих чувство тревоги или панику. Первыми симптомами являются тахикардия, повышение артериального давления, учащенное дыхание и др. Предстресс практически соответствует первой стадии стресса по Г. Селье (стадия тревоги). Отличается он тем, что предшествует М-стрессу

и вызывает его только при развитии определенного уровня дефицита энергии тканей организма, то есть метаболические изменения периода предстресса направлены также на задержку или предупреждение образования М-стресса.

Приведенные соображения о ступенчатом развитии М-стресса позволяют сделать предположение о том, что быстропроходящие эмоциональные, бытовые, ситуационные возбудители нередко вызывают только предстрессовые метаболические реакции. При этом энергетический дефицит в ткани печени (ЭДТП) не достигает уровня, вызывающего М-стресс. Между тем эмоциональное возбуждение требует большого количества дополнительной энергии [14], +100% от исходного уровня. Продолжительный период эмоционального напряжения, страха или тревожности, вероятно, не может не вызвать М-стресс. Несомненно, уточнение этого нуждается в дополнительных клинических исследованиях.

## **2. Механизм перераспределения энергии с помощью торможения секреции инсулина**

Инсулин разрешает трудности, возникающие при прохождении глюкозы через клеточную оболочку. В ИЗ-тканях глюкоза проходит ее с помощью глюкозного транспортера *glut 4*, который имеет рецепторы к инсулину и функционирует только при их активации [17, 18]. Чрезмерное торможение секреции инсулина приводит к уменьшению утилизации глюкозы клетками печени и других органов, то есть к меньшему образованию и накоплению энергии в виде АТФ [19, 20]. В ИНЗ-тканях глюкоза проходит в клетку диффузией по градиенту концентрации в крови [21]. Особое место занимает печень, некоторые клетки которой, по-видимому, принадлежат как к ИЗ-, так и к ИНЗ-тканям, или у нее имеются ИЗ- и ИНЗ-клетки. Проникновение глюкозы в ИЗ-клетки печени связано не с переводом ее транспортером *glut 4*, а с изменением ферментов под влиянием инсулина, например некоторых изоформ протеинкиназы (РКС) [22].

Как видно, минимальный расход энергии, достаточный для жизнедеятельности организма и уничтожения стрессора, достигается дифференцированным адекватным расходом энергии. Основными механизмами, выполняющими такую задачу, являются адекватное<sup>2</sup> потребление инсулина, основанное на преимущественном энергоснабжении жизненно важных органов разделением тканей на ИЗ и ИНЗ (грубая дифференцировка), и с помощью инсулинрезистентности — на приоритетное энергоснабжение необходимых клеток (тонкая дифференцировка).

<sup>2</sup> Адекватное: здесь и далее — достаточное для выполнения задачи.



### 3. Механизм перераспределения энергии с изменением локальной микроциркуляции

Строение микрососудистого русла с ветвистостью капилляров, наличием клапанных венул, отводящих кровь, присутствие артериовенозных соединений, способных отводить артериальную кровь, минуя капилляры, дают возможность организму регулировать кровоток при активации симпатической нервной системы (СНС) [23]. Этот механизм принимает непосредственное участие в создании необходимого энергетического состояния тканей. Так, в экспериментах на крысах было выявлено соответствие изменений АТФ и объемной скорости локального кровотока при 3-, 6-, 9-дневной механической желтухе (МЖ) [39].

### 4. Дополнительная энергия и сила метаболического стресса

Дополнительная энергия, появляющаяся после действия метаболического стрессора (ЭДТП), — это интегральная сила, учитывающая силу действия ЭДТП и индивидуальную силу ответа организма, который может быть разным на один и тот же уровень ЭДТП. Дополнительная энергия — это энергия, необходимая для всех реакций, обеспечивающих жизнедеятельность организма и уничтожение стрессора. К последним следует отнести реакции активации иммунитета, развития системной воспалительной реакции, продукции цитокинов, активации СНС и др. При образовании М-стресса числовой показатель дополнительной энергии определяет его силу. Перевод его в цифровое выражение позволит определить реальные границы тяжелого, среднетяжелого и легкого стрессов, а также границы гиперметаболизма.

При трактовке значений полученных данных не всегда бывает понятно, являются ли эти данные выражением дополнительной энергии или показателем дефицита дополнительной энергии ткани печени. Если рутинные клинические исследования не помогают решить эту задачу, для дальнейших рассуждений следует исходить из допущения, что это дефицит дополнительной энергии. Причины энергетического дефицита:

1) недостаток инсулина — затруднено прохождение глюкозы в клетки ИЗ-тканей; показатели — резкое уменьшение уровня инсулина в крови и гипергликемия  $>11$  мг%;

2) нарушение глюконеогенеза в печени — увеличение концентрации аминокислот в крови; показатели — увеличение выделения азота с мочой, гипергликемии нет;

3) нарушение окислительного фосфорилирования глюкозы в митохондриях клеток — уменьшение образования энергии АТФ; показатели: нет резкого уменьшения уровня инсулина, гипергликемия  $>11$  мг%.

Таким образом, нужно обратить внимание на 3 показателя: уровень глюкозы и инсулина в крови, повышенное выделение азота с мочой.

## II. Выбор органа, предположительно максимально отражающего энергетический дефицит организма

### 1. Печень — первый кандидат на эту роль

Становится ясно, что ткани разных органов при возникновении стресса будут по-разному снабжаться энергией, будут по-разному востребованы, будут по-разному, с разной нагрузкой выполнять свою функцию. Конечно, разные ткани будут иметь разный энергетический дефицит (ЭД). Ясно также, что нет возможности изучить ЭД всех тканей организма и определить среднюю величину для характеристики ЭД организма, да и нет уверенности, что это будет нужный показатель, определяющий существо вопроса. Более логично, может быть, выбрать орган, в котором в основном происходит обмен веществ и образуется энергия.

М-стресс с новыми дополнительными реакциями, несомненно, увеличит потребление энергии печенью и образование ею глюкозы для других “рабочих” органов [24]. Вероятно, печень является первым кандидатом на роль органа, испытывающего дефицит энергии, отражающего в какой-то степени дефицит энергии организма. Это предположение усиливается тем, что в печени происходит выработка большей части энергии организма [25]. Митохондрии — органеллы печеночных клеток, которые 2 млн лет назад сами были клетками и с тех пор сохранили ядро, свою ДНК и свои гены [26], — являются основной частью клетки, где происходит выработка энергии. В митохондриях печени через ряд преобразований с участием кислорода происходит окислительное фосфорилирование глюкозы, из одной молекулы которой образуется 28–38 молекул АТФ, в анаэробных условиях — только 2 молекулы АТФ [27].

Известно, что улучшение общего состояния в послеоперационном периоде наблюдают у больных, выполняющих физические упражнения. В настоящее время показано, что физические нагрузки и упражнения усиливают индукцию стрессовых генов [25]. С одной стороны, это ведет к увеличению образования энергии, а с другой — к напряженному состоянию печени. Такая адаптивная стрессовая реакция указывает на опасность физического перенапряжения. В опытах на крысах [28] стресс вызывали 60-минутным бегом на дорожке. Удаляли камбаловидную и белую икроножную мышцы, иссекали фрагмент ткани печени. В печени транскрипционная адаптация была выражена значительно больше, чем в мышцах. Похожие результаты

с физической нагрузкой были получены в тренировочных опытах [25]. На одну тренировку в печени было получено в 3 раза больше транскриптомов, чем в работающей камбаловидной мышце. Эти наблюдения показывают, что в печени генные реакции протекают активнее, чем в вызывающих их работающих органах. Об этом же свидетельствуют данные, полученные на крысах [29], а также результаты продукции глюкозы печенью у лиц, выполнявших физические упражнения [30]. Похожие результаты были получены также при экспериментальном температурном стрессе у лягушек (5 и 30 °C). В печени увеличилась экспрессия генов стресс-ответа, а также белков теплового шока и генов, связанных с апоптозом [31]. Такой же ответ печени на гипертермический стресс (3 ч при 35 °C) наблюдали у кур [32].

Согласно данным литературы, ответ на стрессор зависел от функционального состояния печени. В исследованиях на животных (крысах, мышках, кроликах) было показано, что МЖ вызывала изменение М-стресса, усиливая его негативное влияние на энергетическое состояние ткани печени и слизистой оболочки желудка (СОЖ), в которой развивались эрозии и язвы [33–37]. Ухудшение энергетического состояния ткани печени наблюдали также при ожоговом стрессе, развившемся на фоне МЖ [38].

В 1998–2002 гг. мы провели серию экспериментов на крысах для определения энергетического состояния ткани печени при тотальном и частичном ее поражении, а также при массивной резекции (60–80%). Во всех проведенных экспериментах определяли АТФ, АДФ, АМФ и энергетический потенциал, а также активность ключевых ферментов гликолиза — гексокиназы (ГК) и фосфофруктокиназы (ФФК); глюкозо-монофосфатного пути — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (ГДФ) и одного из ферментов цикла Кребса — изоцитратдегидрогеназы (ИДГ) [39]. В настоящее время мы несколько переосмыслили эти опыты. Основные их положения и предположения, относящиеся к настоящей гипотезе, приведены ниже.

## **2. Энергетический дефицит в ткани печени при механической желтухе**

Развитие МЖ вызывали перевязкой общего желчного протока (ОЖП). На 3, 6, 9, 12 и 15-й день проводили декомпрессию ОЖП. Оценивали указанные параметры при 6- и 12-дневной МЖ. Оперировано 29 крыс [39]. Анализ данных указывает на выраженную зависимость величины ЭДТП от состояния ключевых ферментов основных путей метаболизма глюкозы. Обнаружена высокая степень обратной корреляции между активностью ГК и ГДФ ( $r = -0,802$ ), а также активностью ГК и ИДГ ( $r = -0,769$ ), что свидетельствует о компенсаторной роли гликолиза при

угнетении пентозомонофосфатного пути и цикла Кребса в различные сроки МЖ. Однако увеличения активности гликолиза было недостаточно для поддержания нормального уровня АТФ, и энергетический дефицит в ткани печени нарастал с продолжительностью МЖ. Увеличение ЭДТП позволяет предположить, что нарушение процессов глюконеогенеза в печени при МЖ (тотальное поражение печени) может не дать развиваться метаболическому стрессу (несостоявшийся М-стресс) или М-стресс может не иметь завершения при нарушении окислительного фосфорилирования глюкозы и образовании энергии АТФ. Такой М-стресс можно назвать незавершенным. Это предположение нуждается в дальнейшей детальной проверке. Несостоявшийся М-стресс и незавершенный М-стресс могут развиваться при многих тяжелых заболеваниях, сопровождающихся нарушением функции печени. Представление о возможности развития такой ситуации в том или ином наблюдении может обусловить необходимость смены лечения.

## **3. Энергетический дефицит в ткани печени при парциальных ишемических и реперфузионных повреждениях органа**

Оперировано 67 крыс. Выполняли транспаренхиматозное пережатие ножки левой боковой доли печени (ишемия 40% органа, продолжительность 15–120 мин) [40]. Такая модель позволяет избежать портального застоя и повышения портального давления, что в большинстве наблюдений отражает реальные изменения при парциальных ишемических и опухолевых поражениях печени. Исследование активности ключевых ферментов основных путей обмена глюкозы показало, что через 15–30 мин после начала ишемии происходило небольшое уменьшение активности ферментов гликолиза, пентозомонофосфатного пути и цикла Кребса. При ишемии 60–120 мин наступало значительное уменьшение активности этих ферментов.

ЭДТП в первые 15–30 мин ишемии резко возрастал и продолжал увеличиваться при продолжении ишемии. При реперфузии время уменьшения ЭДТП зависело от продолжительности ишемии. При ишемии 15–30 мин оно практически соответствовало времени ишемии. Через 5–10 мин после реперфузии обнаружено угнетение пентозомонофосфатного пути и гликолиза. Позднее, через 30–60 мин после реперфузии, наблюдали незначительное восстановление активности гликолиза и почти полное восстановление цикла Кребса. Активность пентозомонофосфатного пути оставалась на прежнем уровне. Изменение уровня энергетического потенциала во время реперфузии коррелировало с изменением активности цикла Кребса ( $r = 0,794$ ). После 15- и 30-минутной ишемии все животные

выжили. После 60- и 120-минутной ишемии выжили 82 и 66% животных. Полученные данные свидетельствуют о большой способности печени к восстановлению энергоемких соединений после реперфузии ишемизированной ткани, на что указывает и выживаемость животных.

#### **4. Энергетический дефицит в ткани печени при массивной ее резекции**

Обширную резекцию печени выполнили 121 крысе: 60% паренхимы — 60 крысам и 80% — 61 крысе. Исследование проводили через 6, 12, 24, 48 и 72 ч после операции. Определяли также общий и удельный порталный кровоток [41]. При исследовании основных путей обмена глюкозы отмечено угнетение гликолиза и пентозомонофосфатного пути метаболизма глюкозы. После резекции 60% паренхимы через 12–24 ч наступило усиление пентозомонофосфатного пути. Активацию цикла Кребса наблюдали в течение всего послеоперационного периода. После резекции 80% паренхимы уровень всех ферментов оставался сниженным. Изменение уровня АТФ после резекции 60 и 80% паренхимы было идентичным и составляло 50–52% от исходного. Через 24 ч после резекции 60% паренхимы ЭДТП составлял 30%, через 72 ч — 11%. После резекции 80% паренхимы ЭДТП оставался на уровне 52%. После иссечения 60% паренхимы печени умерли 2 крысы из 30, в течение 12 часов после резекции 80% паренхимы — 28 из 31.

Общий порталный кровоток через 12 ч после резекции 60% паренхимы оставался практически таким же. Удельный порталный кровоток увеличился в 4 раза, порталное давление — на 73,4%. Через 24 ч после операции удельный порталный кровоток уменьшился на 30% по сравнению с 12-часовым — вероятно, за счет сброса части крови по портокавальным коллатералям.

Опыты показали, что 40% ткани неповрежденной печени, оставшейся после массивной резекции, способно выдержать четырехкратную метаболическую нагрузку, в течение 3 дней после операции практически ликвидировать ЭДТП и обеспечить выживание животных.

#### **5. Анализ трех серий опытов**

Пути утилизации глюкозы по-разному ведут себя при разных поражениях печени [39–42]. При диффузном поражении печени (МЖ) отмечена прямая зависимость между продолжительностью нарушений функций печени и уменьшением активности ключевых ферментов пентозомонофосфатного пути, угнетением цикла Кребса и активацией ферментов гликолиза. При ишемии в течение 15–30 мин происходит небольшое уменьшение уровня всех исследованных ферментов. Ишемия на протяжении 60 и 120 мин

вызывает значительное уменьшение их уровня. ЭДТП после ишемии продолжительностью 15–30 мин быстро нарастает, затем его увеличение становится плавным. После резекции 60% ткани печени происходит усиление пентозомонофосфатного пути, цикла Кребса и угнетение гликолиза. ЭДТП после массивной резекции с сохранением 40% функционирующей паренхимы в течение 48–72 ч практически возвращается к исходному уровню.

Таким образом, при МЖ, то есть при распространенном диффузном поражении печени, происходят активация гликолиза и угнетение пентозомонофосфатного пути. При этом отсутствует кардинальный признак метаболического стресса — гипергликемия. Это заставляет предположить, что при диффузных распространенных заболеваниях печени стресс может отсутствовать — несостоявшийся М-стресс. Также можно предположить существование незавершенного М-стресса при нормальном глюконеогенезе, но нарушении окислительного фосфорилирования глюкозы в митохондриях. Эти предположения, конечно, требуют экспериментальной и клинической проверки.

#### **6. Изменения в слизистой оболочке желудка**

Изменения в СОЖ при стрессе и МЖ привлекают внимание, поскольку в ней нередко образуются язвы и эрозии, являющиеся прямым доказательством гипоксии СОЖ, нарушения ее энергетического состояния [33–37], а также уменьшения в ней кровотока. В проведенных опытах на крысах с двухнедельной МЖ [33, 34] авторы применяли в качестве стрессора пребывание в воде при температуре 24 °С и иммобилизацию в течение 5 ч. В течение последующих 5 ч ежедневно проводили исследование ткани печени. Установлено, что двухнедельная МЖ при стрессе ухудшает энергетическое состояние СОЖ и повышает язвенный индекс.

Изложенное можно объяснить тем, что при МЖ ухудшение функционального состояния печени приводит к уменьшению глюконеогенеза [39]. Это объясняет также отсутствие гипергликемии в такой ситуации. Предположительно, несостоявшийся стресс, возникающий при нарушении функции печени, не должен влиять на торможение секреции инсулина катехоламинами и измененное энергоснабжение ИЗ- и ИНЗ-тканей. Такой вывод заставляет обращать особое внимание на функциональное состояние печени при тяжелых заболеваниях и возбудителях стресса.

Приведенные данные показывают, что печень является наиболее приемлемым органом для оценки ЭД, поскольку больше других органов связана с метаболическими процессами, образованием и расходом энергии в организме. Принятие ЭДТП позволит перейти к объективной



цифровой оценке этого показателя в сравнительном аспекте, что даст возможность иметь числовое представление об энергетическом и общем состоянии организма, его возможностях, необходимом лечении, прогнозе заболевания.

Тяжесть состояния больного может быть обусловлена как специфическими факторами, так и энергетическим дефицитом. COVID-19 является примером этому [43, 44]. При нарушении сатурации кислородом, как это происходит при тяжелой форме заболевания, нарастает угроза развития гиперметаболизма, быстро приводящего к истощению организма. У подобных пациентов, прежде всего, необходимо уточнить, чем обусловлена тяжесть их состояния. В приведенном примере тяжесть состояния, по видимому, во многом обусловлена дефицитом энергии из-за недостаточной сатурации крови кислородом. Но она может быть связана и с другими причинами: чрезмерным угнетением секреции инсулина, когда затруднен транспорт глюкозы в печеночные клетки (яркий пример — диабет 1-го типа), или инсулинорезистентностью (диабет 2-го типа). Выраженный дефицит энергии может быть при диффузных заболеваниях печени (гепатит, цирроз, неалкогольная жировая болезнь, МЖ и др.), нарушающих глюконеогенез или окислительное фосфорилирование глюкозы.

Опасен сам гиперметаболизм с большим выходом энергии, которая активирует иммунные реакции, системную воспалительную реакцию с опасностью развития цитокиновой бури и эндотелиальной дисфункции. Такая энергия повреждает митохондрии и другие органеллы, вызывая окислительный стресс, торможение секреции инсулина и развитие инсулинорезистентности.

Стресс — это вынужденная реакция организма, спасающая тяжелого больного от “голодной” смерти, но требующая большой платы. При нем необходимы экономия энергии и обязательное, хотя бы частичное, экзогенное ее восполнение.

## ● Заключение

1. Различные возбудители не являются непосредственными стрессорами М-стресса. Его возникновение в большинстве ситуаций предполагает появление периода предстресса, во время которого метаболические реакции используют запас энергии клеток и энергию, полученную при ее перераспределении между ИЗ- и ИНЗ-тканями. Эти реакции направлены на сохранение жизнедеятельности организма и борьбу с возбудителем. Предстрессовые реакции сдерживают возникновение М-стресса, создающего источник энергии за счет протеолиза и липолиза тканей организма. М-стресс развивается тогда, когда предстрессовое энергоснабжение стано-

вится недостаточным для удовлетворения потребностей организма. Таким образом, *определенный уровень энергетического дефицита тканей печени является прямым стрессором М-стресса.*

2. Новый источник М-стресса выделяет *дополнительную энергию*, необходимую для жизнедеятельности организма и функционирования специфических и неспецифических реакций, направленных на уничтожение стрессора. *Количество дополнительной энергии равно силе М-стресса и является интегральным показателем, учитывающим силу метаболического стрессора (ЭДТП) и силу индивидуального ответа организма, зависящую от его реактивности.* Цифровой показатель силы М-стресса позволяет эфемерную качественную его оценку превратить в цифровое выражение и получить реальные границы М-стресса: тяжелого, легкого и средней тяжести.

3. Цифровое выражение ЭДТП является ключевым показателем энергетического состояния организма, общего состояния больного, его потенциальных возможностей, прогноза заболевания и приоритетного лечения на момент определения энергии тканей.

4. Выбор ткани печени для оценки энергетического состояния организма обусловлен двумя причинами. При лечении больного практически невозможно оценивать энергетическое состояние всех его тканей и получать средние значения. Печень является метаболическим органом. Она выполняет многие метаболические реакции, участвует в образовании энергии тканей других органов, в печеночных клетках идет усиленная транскрипция генов стресса при работе мышц, тепловом и холодовом раздражителях и других воздействиях. Функциональное состояние печени (при гепатите, циррозе, неалкогольной жировой болезни, МЖ и др.) может играть важную роль в стрессовых реакциях. При нарушении процесса глюконеогенеза сокращается метаболизация продуктов протеолиза и липолиза — несостоявшийся М-стресс. При нарушении процессов окислительного фосфорилирования уменьшается выработка АТФ — незавершенный М-стресс.

5. При тяжелых заболеваниях или травматических повреждениях *перед врачом всегда стоят две задачи, требующие одновременного, двуправленного действия*: первая — проведение адекватного специфического лечения, вторая — обеспечение энергетических потребностей организма и энергоснабжение специфических и неспецифических реакций, направленных на уничтожение возбудителя.

Для уменьшения ЭДТП следует применять раннее кормление, многократное внутривенное введение глюкозы с инсулином, введение энергетических смесей под контролем уменьшения



ЭДПТ. Необходимо усилить исследования, направленные на создание новых препаратов для применения при дефиците энергии в тканях организма.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Энергетические понятия

Среднюю энергию исходного состояния ткани печени в покое следует принять за эталон и рассматривать как 100%. По отношению к нему рассчитывают исходную энергию (ИЭ), энергию момента измерения (ЭМИ), дополнительную энергию (ДпЭ) – силу М-стресса (СМС), ЭДТП исходной и дополнительной энергии, избыток (ИзЭ) исходной и дополнительной энергии, энергию гиперметаболизма (ЭГ).

### I. Энергетические расчеты и примеры

1.  $\text{ЭМИ} - \text{ЭГ} = \text{ИЭ}_{\text{ср.}} + \text{ДпЭ} = (\text{СМС}_{\text{легкий}}) \text{ или } (\text{СМС}_{\text{ср.тяж.}}) \text{ или } (\text{СМС}_{\text{тяж.}}) + \text{ИзЭ}.$   
(ЭДТП при ДпЭ – см. раздел I, 4).

Пусть:  $\text{ИЭ}_{\text{ср.}} = 100\%$ ;

$\text{ДпЭ} = (\text{СМС}_{\text{легкий}} 100-150\%)$

или  $(\text{СМС}_{\text{ср.тяж.}} 151-250\%)$

или  $(\text{СМС}_{\text{тяж.}} 251-400\%);$

$\text{ИзЭ} = 100-200\%$  (цифры произвольные).

### 2. Пример расчета энергии гиперметаболизма

$$\begin{aligned} \text{ЭМИ} - \text{ЭГ} = \\ (\text{ИЭ}_{\text{ср.}} 100\%) + (\text{СМС}_{\text{тяж.}} 251-400\%) + \\ + (\text{ИзЭ} 100-200\%) \\ = 451-700\%. \end{aligned}$$

### 3. Пример расчета энергии стресса средней тяжести

$$\begin{aligned} \text{ЭМИ} - \text{СМС}_{\text{ср.р.}} = \\ (\text{ИЭ}_{\text{ср.}} 100\%) + (\text{СМС}_{\text{ср.тяж.}} 151-250\%) = \\ 251-350\%. \end{aligned}$$

### II. Возможные энергетические расчеты

1.  $\text{ЭМИ} = \text{ИЭ}.$

2.  $\text{ЭМИ} < \text{ИЭ}_{\text{ср.}} = \text{ЭДТП}$  (ЭДТП при ДпЭ – см. раздел I, 4).

3.  $\text{ЭМИ} = \text{ИЭ}_{\text{ср.}} + \text{ДпЭ}.$

4.  $\text{ЭМИ} = \text{ИЭ}_{\text{ср.}} + \text{ДпЭ} + \text{ИзЭ} = \text{ЭГ}.$

Все параметры расхода энергии должны быть определены при анализе клинических наблюдений и рассчитаны средние показатели приведенных понятий.

### Вклад автора

Гальперин Э.И. – идея и дизайн работы, написание текста, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи.

### Authors contributions

Galperin E.I. – concept and design of the study, writing text, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

## Список литературы

1. Каку М. Будущее разума. М.: Альпина нон-фикшн, 2015. 502 с.
2. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. Сахарный диабет. 2014; 17 (2): 29–40.
3. Bedard K., Krause K.H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 2007; 87 (1): 245–313. <https://doi.org/10.1152/physrev.00044.2005>
4. Gancheva S., Bierwagen A., Kaul K., Herder C., Nowotny P., Kahl S., Giani G., Klueppelholz B., Knebel B., Begovatz P., Strassburger K., Al-Hasani H., Lundbom J., Szendroedi J., Roden M. German Diabetes Study (GDS) Group. Variants in Genes Controlling Oxidative Metabolism Contribute to Lower Hepatic ATP Independent of Liver Fat Content in Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2016; 65 (7): 1849–1857. <https://doi.org/10.2337/db16-0162>
5. Puigserver P., Rhee J., Lin J., Wu Z., Yoon J.C., Zhang C.Y., Krauss S., Mootha V.K., Lowell B.B., Spiegelman B.M. Cytokine stimulation of energy expenditure through p38 MAP kinase activation of PPARgamma coactivator-1. *Mol. Cell.* 2001; 8 (5): 971–982. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(01\)00390-2](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(01)00390-2)
6. Ben Chihaoui M., Elleuch M., Sahli H., Cheour I., Romdhane R.H., Sellami S. Stress fracture: epidemiology, physiopathology and risk factors. *Tunis. Med.* 2008; 86 (12): 1031–1035. French. PMID: 19213509
7. Kumashiro N., Erion D.M., Zhang D., Kahn M., Beddow S.A., Chu X., Still C.D., Gerhard G.S., Han X., Dziura J., Petersen K.F., Samuel V.T., Shulman G.I. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (39): 16381–16385. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113359108>
8. Morino K., Petersen K.F., Shulman G.I. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes.* 2006; 55 (Suppl 2): S9–S15. <https://doi.org/10.2337/db06-S002>
9. Ouwerkerk R. Deuterium MR spectroscopy: a new way to image glycolytic flux rates. *Radiology.* 2020; 294 (2): 297–298. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019192024>
10. Селье Г. На уровне целого организма. Перевод с англ. М.: Наука, 1972. 122 с.
11. Chrousos G.P. Stress and disorders of the stress system. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009; 5 (7): 374–381. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>
12. Levine S. Developmental determinants of sensitivity and resistance to stress. *Psychoneuroendocrinology.* 2005; 30 (10): 939–946. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.03.013>
13. McEwen B.S. Protective and damaging effects of stress mediators. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338 (3): 171–179. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307>
14. Harrell C.S., Gillespie C.F., Neigh G.N. Energetic stress: the reciprocal relationship between energy availability and the stress response. *Physiol. Behav.* 2016; 166: 43–55. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.10.009>
15. Nematy M., O'Flynn J.E., Wandrag L., Brynes A.E., Brett S.J., Patterson M., Ghatei M.A., Bloom S.R., Frost G.S. Changes in appetite related gut hormones in intensive care unit patients: a pilot cohort study. *Crit. Care.* 2006; 10 (1): R10. <https://doi.org/10.1186/cc3957>

16. Borelli M.I., Gagliardino J.J. Possible modulatory effect of endogenous islet catecholamines on insulin secretion. *BMC Endocr. Disord.* 2001; 1 (1): 1. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-1-1>
17. James D.E., Brown R., Navarro J., Pilch P.F. Insulin-regulatable tissues express a unique insulin-sensitive glucose transport protein. *Nature.* 1988; 333 (6169): 183–185. <https://doi.org/10.1038/333183a0>
18. James D.E., Strube M., Mueckler M. Molecular cloning and characterization of an insulin-regulatable glucose transporter. *Nature.* 1989; 338(6210):83–87. <https://doi.org/10.1038/338083a0>
19. Edgerton D.S., Kraft G., Smith M., Farmer B., Williams P.E., Coate K.C., Printz R.L., O'Brien R.M., Cherrington A.D. Insulin's direct hepatic effect explains the inhibition of glucose production caused by insulin secretion. *J. Cl. Insight.* 2017; 2 (6): e91863. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.91863>
20. Tanaka K., Kawano T., Tomino T., Kawano H., Okada T., Oshita S., Takahashi A., Nakaya Y. Mechanisms of impaired glucose tolerance and insulin secretion during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology.* 2009; 111 (5): 1044–1051. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181bbcb0d>
21. Chen I., Lui F. Physiology, Active Transport. 2021 Sep. 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 31613498
22. Kitamura T., Kahn C.R., Accili D. Insulin receptor knockout mice. *Annu Rev. Physiol.* 2003; 65: 313–332. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.65.092101.142540>
23. Caggiati A., Phillips M., Lametschwandner A., Allegra C. Valves in small veins and venules. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2006; 32 (4): 447–452. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.04.021>
24. Camacho R.C., Donahue E.P., James F.D., Berglund E.D., Wasserman D.H. Energy state of the liver during short-term and exhaustive exercise in C57BL/6J mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006; 290 (3): E405–408. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00385.2005>
25. Hoene M., Weigert C. The stress response of the liver to physical exercise. *Exerc. Immunol. Rev.* 2010; 16: 163–183. PMID: 20839498
26. Лэйн Ник. Митохондрии и смысл жизни. СПб.: Портал, 2022. 574 с.
27. Porter C., Herndon D.N., Børshiem E., Chao T., Reidy P.T., Borack M.S., Rasmussen B.B., Chondronikola M., Saraf M.K., Sidossis L.S. Uncoupled skeletal muscle mitochondria contribute to hypermetabolism in severely burned adults. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2014; 307 (5): E462–467. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00206.2014>
28. Hoene M., Lehmann R., Hennige A.M., Pohl A.K., Häring H.U., Schleicher E.D., Weigert C. Acute regulation of metabolic genes and insulin receptor substrates in the liver of mice by one single bout of treadmill exercise. *J. Physiol.* 2009; 587 (1): 241–252. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.160275>
29. Aoi W., Ichiishi E., Sakamoto N., Tsujimoto A., Tokuda H., Yoshikawa T. Effect of exercise on hepatic gene expression in rats: a microarray analysis. *Life Sci.* 2004; 75 (26): 3117–3128. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.04.053>
30. Kjaer M. Hepatic glucose production during exercise. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1998; 441: 117–127. PMID: 9781319
31. Liu Z.P., Gu W.B., Tu D.D., Zhu Q.H., Zhou Y.L., Wang C., Wang L.Z., Shu M.A. Effects of both cold and heat stress on the liver of the giant spiny frog (*Quasipaa spinosa*): stress response and histological changes. *J. Exp. Biol.* 2018; 221 (Pt 21): jeb186379. <https://doi.org/10.1242/jeb.186379>
32. Lan X., Hsieh J.C., Schmidt C.J., Zhu Q., Lamont S.J. Liver transcriptome response to hyperthermic stress in three distinct chicken lines. *BMC Genomics.* 2016; 17 (1): 955. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3291-0>
33. Inui M., Kameyama J., Sasaki I., Narui H. Effect of obstructive jaundice on acute gastric ulceration viewed from gastric mucosal energy metabolism in rats. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1984; 85 (11): 1464–1471. Japanese. PMID: 6521725
34. Konno Y., Kameyama J., Sasaki I., Narui H., Kamiyama T. Acute gastric ulcerations in rats with obstructive jaundice – with special reference to gastric mucosal blood flow. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1985; 86 (3): 298–303. PMID: 4039027 (In Japanese)
35. Mózsik G.Y., Garamszegi M., Jávör T., Nagy L., Patty I., Sütő G., Vincze A. A biochemical and pharmacological approach to the genesis of ulcer disease II. A model study of stress-induced injury to gastric mucosa in rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1990; 597: 264–281. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb16175.x>
36. Assimakopoulos S.F., Vagianos C.E., Patsoukis N., Georgiou C., Nikolopoulou V., Scopa C.D. Evidence for intestinal oxidative stress in obstructive jaundice-induced gut barrier dysfunction in rats. *Acta Physiol. Scand.* 2004; 180 (2): 177–185. <https://doi.org/10.1046/j.0001-6772.2003.01229.x>
37. Ito H., Asahi H., Horiuchi S. Role of oxygen radicals in the pathogenesis of acute gastric mucosal lesion under obstructive jaundice. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1993; 94 (3): 225–233. PMID: 8316198 (In Japanese)
38. Kunisaki C. Changes in gastric mucosal glycosidases and thiobarbituric acid reactants induced by burn stress in obstructive jaundice rats. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 1993; 90 (8): 1652–1661. PMID: 8361056 (In Japanese)
39. Платонова Л.В., Шоно Н.И., Ахаладзе Г.Г., Гальперин Э.И. Энергетический статус ткани печени при механической желтухе (экспериментальное исследование). *Анналы хирургической гепатологии.* 2002; 7 (2): 45–50.
40. Гальперин Э.И., Платонова Л.В., Шоно Н.И., Чевокин А.Ю. Энергетический статус ткани печени крыс при ишемических повреждениях. *Анналы хирургической гепатологии.* 2000; 5 (1): 43–48.
41. Гальперин Э.И., Платонова Л.В., Шоно Н.И., Сакеварашвили Г.Р., Чевокин А.Ю., Абакумова О.Ю., Алесенко А.В., Шингарова Л.Н. Зависимость продукции гепатотропного фактора роста и туморнекротического фактора-альфа от энергетического состояния печени после ее массивной резекции (экспериментальное исследование). *Анналы хирургической гепатологии.* 1998; 3 (2): 39–45.
42. Гальперин Э.И. Двудекий Янус. Стресс. М.: Видар, 2021. 130 с.
43. Niederer L.E., Miller H., Haines K.L., Molinger J., Whittle J., MacLeod D.B., McClave S.A., Wischmeyer P.E. Prolonged progressive hypermetabolism during COVID-19 hospitalization undetected by common predictive energy equations. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2021; 45: 341–350. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.07.021>
44. Tan T., Khoo B., Mills E.G., Phylactou M., Patel B., Eng P.C., Thurston L., Muzi B., Meeran K., Prevost A.T., Comminos A.N., Abbata A., Dhillo W.S. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8 (8): 659–660. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30216-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30216-3)

## References

- Kaku V. *Budushchee razuma* [The Future of the Mind]. Moscow: Alpina non-fikshn, 2015. 502 p. (In Russian)
- Tkachuk V.A., Vorotnikov A.V. Molecular mechanisms of insulin resistance development. *Diabetes mellitus*. 2014; 17 (2): 29–40. <https://doi.org/10.14341/DM2014229-40> (In Russian)
- Bedard K., Krause K.H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 2007; 87 (1): 245–313. <https://doi.org/10.1152/physrev.00044.2005>
- Gancheva S., Bierwagen A., Kaul K., Herder C., Nowotny P., Kahl S., Giani G., Klueppelholz B., Knebel B., Begovatz P., Strassburger K., Al-Hasani H., Lundbom J., Szendroedi J., Roden M. German Diabetes Study (GDS) Group. Variants in Genes Controlling Oxidative Metabolism Contribute to Lower Hepatic ATP Independent of Liver Fat Content in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016; 65 (7): 1849–1857. <https://doi.org/10.2337/db16-0162>
- Puigserver P., Rhee J., Lin J., Wu Z., Yoon J.C., Zhang C.Y., Krauss S., Mootha V.K., Lowell B.B., Spiegelman B.M. Cytokine stimulation of energy expenditure through p38 MAP kinase activation of PPARgamma coactivator-1. *Mol. Cell*. 2001; 8 (5): 971–982. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(01\)00390-2](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(01)00390-2)
- Ben Chihoui M., Elleuch M., Sahli H., Cheour I., Romdhane R.H., Sellami S. Stress fracture: epidemiology, physiopathology and risk factors. *Tunis. Med.* 2008; 86 (12): 1031–1035. French. PMID: 19213509
- Kumashiro N., Erion D.M., Zhang D., Kahn M., Beddow S.A., Chu X., Still C.D., Gerhard G.S., Han X., Dziura J., Petersen K.F., Samuel V.T., Shulman G.I. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108 (39): 16381–16385. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113359108>
- Morino K., Petersen K.F., Shulman G.I. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes*. 2006; 55 (Suppl 2): S9–S15. <https://doi.org/10.2337/db06-S002>
- Ouwkerk R. Deuterium MR spectroscopy: a new way to image glycolytic flux rates. *Radiology*. 2020; 294 (2): 297–298. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019192024>
- Selye G. *Na urovne celogo organizma* [At the level of the whole organism]. Moscow: Nauka, 1972. 122 p. (In Russian)
- Chrousos G.P. Stress and disorders of the stress system. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009; 5 (7): 374–381. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>
- Levine S. Developmental determinants of sensitivity and resistance to stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30 (10): 939–946. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.03.013>
- McEwen B.S. Protective and damaging effects of stress mediators. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338 (3): 171–179. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307>
- Harrell C.S., Gillespie C.F., Neigh G.N. Energetic stress: the reciprocal relationship between energy availability and the stress response. *Physiol. Behav.* 2016; 166: 43–55. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.10.009>
- Nematy M., O'Flynn J.E., Wandrag L., Brynes A.E., Brett S.J., Patterson M., Ghatei M.A., Bloom S.R., Frost G.S. Changes in appetite related gut hormones in intensive care unit patients: a pilot cohort study. *Crit. Care*. 2006; 10 (1): R10. <https://doi.org/10.1186/cc3957>
- Borelli M.I., Gagliardino J.J. Possible modulatory effect of endogenous islet catecholamines on insulin secretion. *BMC Endocr. Disord.* 2001; 1 (1): 1. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-1-1>
- James D.E., Brown R., Navarro J., Pilch P.F. Insulin-regulatable tissues express a unique insulin-sensitive glucose transport protein. *Nature*. 1988; 333 (6169): 183–185. <https://doi.org/10.1038/333183a0>
- James D.E., Strube M., Mueckler M. Molecular cloning and characterization of an insulin-regulatable glucose transporter. *Nature*. 1989; 338 (6210): 83–87. <https://doi.org/10.1038/338083a0>
- Edgerton D.S., Kraft G., Smith M., Farmer B., Williams P.E., Coate K.C., Printz R.L., O'Brien R.M., Cherrington A.D. Insulin's direct hepatic effect explains the inhibition of glucose production caused by insulin secretion. *J. Clin. Invest.* 2017; 2 (6): e91863. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.91863>
- Tanaka K., Kawano T., Tomino T., Kawano H., Okada T., Oshita S., Takahashi A., Nakaya Y. Mechanisms of impaired glucose tolerance and insulin secretion during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 2009; 111 (5): 1044–1051. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181bbcb0d>
- Chen I., Lui F. Physiology, Active Transport. 2021 Sep. 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 31613498
- Kitamura T., Kahn C.R., Accili D. Insulin receptor knockout mice. *Annu Rev. Physiol.* 2003; 65: 313–332. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.65.092101.142540>
- Caggiati A., Phillips M., Lametschwandner A., Allegra C. Valves in small veins and venules. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2006; 32 (4): 447–452. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.04.021>
- Camacho R.C., Donahue E.P., James F.D., Berglund E.D., Wasserman D.H. Energy state of the liver during short-term and exhaustive exercise in C57BL/6J mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006; 290 (3): E405–408. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00385.2005>
- Hoene M., Weigert C. The stress response of the liver to physical exercise. *Exerc. Immunol. Rev.* 2010; 16: 163–183. PMID: 20839498
- Leyn Nik. *Mitochondrii i smysl zhizni* [Mitochondria and the Meaning of Life]. St. Petersburg: Portal, 2022. 574 p. <https://www.labyrinth.ru/books/831672/> (In Russian)
- Porter C., Herndon D.N., Børshiem E., Chao T., Reidy P.T., Borack M.S., Rasmussen B.B., Chondronikola M., Saraf M.K., Sidossis L.S. Uncoupled skeletal muscle mitochondria contribute to hypermetabolism in severely burned adults. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2014; 307 (5): E462–467. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00206.2014>
- Hoene M., Lehmann R., Hennige A.M., Pohl A.K., Häring H.U., Schleicher E.D., Weigert C. Acute regulation of metabolic genes and insulin receptor substrates in the liver of mice by one single bout of treadmill exercise. *J. Physiol.* 2009; 587 (1): 241–252. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.160275>
- Aoi W., Ichiishi E., Sakamoto N., Tsujimoto A., Tokuda H., Yoshikawa T. Effect of exercise on hepatic gene expression in rats: a microarray analysis. *Life Sci.* 2004; 75 (26): 3117–3128. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.04.053>
- Kjaer M. Hepatic glucose production during exercise. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1998; 441: 117–127. PMID: 9781319
- Liu Z.P., Gu W.B., Tu D.D., Zhu Q.H., Zhou Y.L., Wang C., Wang L.Z., Shu M.A. Effects of both cold and heat stress on the liver of the giant spiny frog (*Quasipaa spinosa*): stress response and histological changes. *J. Exp. Biol.* 2018; 221 (Pt 21): jeb186379. <https://doi.org/10.1242/jeb.186379>



32. Lan X., Hsieh J.C., Schmidt C.J., Zhu Q., Lamont S.J. Liver transcriptome response to hyperthermic stress in three distinct chicken lines. *BMC Genomics*. 2016; 17 (1): 955. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3291-0>
33. Inui M., Kameyama J., Sasaki I., Narui H. Effect of obstructive jaundice on acute gastric ulceration viewed from gastric mucosal energy metabolism in rats. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1984; 85 (11): 1464–1471. Japanese. PMID: 6521725
34. Konno Y., Kameyama J., Sasaki I., Narui H., Kamiyama T. Acute gastric ulcerations in rats with obstructive jaundice – with special reference to gastric mucosal blood flow. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1985; 86 (3): 298–303. PMID: 4039027 (In Japanese)
35. Mózsik G.Y., Garamszegi M., Jávör T., Nagy L., Patty I., Sütő G., Vincze A. A biochemical and pharmacological approach to the genesis of ulcer disease II. A model study of stress-induced injury to gastric mucosa in rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1990; 597: 264–281. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb16175.x>
36. Assimakopoulos S.F., Vagianos C.E., Patsoukis N., Georgiou C., Nikolopoulou V., Scopa C.D. Evidence for intestinal oxidative stress in obstructive jaundice-induced gut barrier dysfunction in rats. *Acta Physiol. Scand.* 2004; 180 (2): 177–185. <https://doi.org/10.1046/j.0001-6772.2003.01229.x>
37. Ito H., Asahi H., Horiuchi S. Role of oxygen radicals in the pathogenesis of acute gastric mucosal lesion under obstructive jaundice. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1993; 94 (3): 225–233. PMID: 8316198 (In Japanese)
38. Kunisaki C. Changes in gastric mucosal glycosidases and thiobarbituric acid reactants induced by burn stress in obstructive jaundice rats. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 1993; 90 (8): 1652–1661. PMID: 8361056 (In Japanese)
39. Platonova L.V., Shono N.I., Akhaladze G.G., Galperin E.I. Liver energy state in obstructive jaundice (experimental study). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2002; 7 (2): 45–50. (In Russian)
40. Galperin E.I., Platonova L.V., Shono N.I., Chevokin A.Yu. Hepatic energy state in ischemic lesions of rats. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2000; 5 (1): 43–48. (In Russian)
41. Galperin E.I., Platonova L.V., Shono N.I., Sakevarashvili G.R., Chevokin A.Yu., Abakumova O.Yu., Alesenko A.V., Shingarova L.N. Effect of hepatic energy state on hepatotropic growth factor and tumour necrosis factor-alpha following massive resection of the liver (experimental investigation). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 1998; 3 (2): 39–45. (In Russian)
42. Galperin E.I. *Dvulikiy Yanus. Stress* [Two-faced Janus. Stress]. Moscow: Vidar, 2021. 130 p. (In Russian)
43. Niederer L.E., Miller H., Haines K.L., Molinger J., Whittle J., MacLeod D.B., McClave S.A., Wischmeyer P.E. Prolonged progressive hypermetabolism during COVID-19 hospitalization undetected by common predictive energy equations. *Clin. Nutr. ESPEN*. 2021; 45: 341–350. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.07.021>
44. Tan T., Khoo B., Mills E.G., Phylactou M., Patel B., Eng P.C., Thurston L., Muzi B., Meeran K., Prevost A.T., Comminos A.N., Abbasa A., Dhillo W.S. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8 (8): 659–660. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30216-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30216-3)

## Сведения об авторах [Authors info]

**Гальперин Эдуард Израилевич** — доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. <https://orcid.org/0000-0001-5088-5538>. E-mail: edgalp@mail.ru

**Для корреспонденции** \*: Гальперин Эдуард Израилевич — 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация. Тел.: +7-917-579-32-82. E-mail: edgalp@mail.ru

**Eduard I. Galperin** — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). <https://orcid.org/0000-0001-5088-5538>. E-mail: edgalp@mail.ru

**For correspondence** \*: Eduard I. Galperin — 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation. Phone: +7-917-579-32-82. E-mail: edgalp@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 1.06.2022.  
Received 1 June 2022.

Принята к публикации 14.06.2022.  
Accepted for publication 14 June 2022.