

УДК 616.735-002:616.379-008.64:576

Нова концепція відмінностей патогенетичних механізмів прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і з різним PPAR γ генотипом

Л. В. Натрус¹, д-р мед. наук, професор; С. Ю. Могілевський², д-р мед. наук, професор;
Т. І. Панова¹, д-р мед. наук, професор; С. О. Риков², д-р мед. наук, професор;
М. Ю. Биховець², аспірант

¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Київ (Україна)

E-mail: Lnatus777@gmail.com

Ключові слова:

діабетична ретинопатія, L-FABP, арахідонова жирна кислота, поліморфізм

Актуальність. Актуальним є вивчення циркуляції в клітині жирних кислот (ЖК), зв'язаних із L-FABP, та їх окислення за класичним шляхом при активації гену PPAR γ та за умов порушення ліпідного обміну.

Мета роботи: вивчити патогенетичні механізми прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (ЦД II) і з різним PPAR γ генотипом.

Матеріал та методи. Дослідження охоплювало 101 хворого (101 око) із ЦД II, у яких за результатами офтальмологічного обстеження за шкалою ETDRS було виявлено різні стадії діабетичної ретинопатії (ДР). Контрольна група включала 40 осіб без ЦД, які зіставлені із пацієнтами за статтю, віком, індексом маси тіла. Поліморфізм гену визначали шляхом ПЛР-реал тайм за допомогою тест-системи TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (США), вміст L-FABP визначали в сироватці крові методом ELISA Human L-FABP «Hycult Biotech».

Результати. Отримані дані надали підставу сформуванню концепції відмінностей патогенетичних механізмів прогресування ДР у пацієнтів з різним PPAR γ генотипом. У носіїв дикого PPAR γ генотипу ДР як ускладнення ЦД II виникає в результаті хронічного запалення за рахунок PPAR γ -залежної транскрипції генів, експресії ферментів, що окислюють арахідонову ЖК, синтезу метаболітів, які впливають на стан ендотелію, тромбоцитів, систему згортання крові тощо. У пацієнтів носіїв поліморфізму гальмується PPAR γ -залежна транскрипція генів і ЖК утилізуються в клітині за рахунок впливу інших L-FABP механізмів, що призводить до активації прямого пероксисомного окиснення та поглиблення запалення через оксидативний стрес.

Новий погляд на реалізацію патогенетичних механізмів у пацієнтів із ДР на тлі ЦД II та різним PPAR γ генотипом обґрунтовує розробку в клініці найбільш раціональних персоналізованих схем ведення пацієнтів із різними стадіями ДР для запобігання поглиблення ушкодження сітківки.

Вступ. Діабетична ретинопатія (ДР) – це ускладнення цукрового діабету, що зустрічається найбільш часто і залишається провідною причиною втрати зору [1-3]. Переважна більшість пацієнтів з діабетичними ураженнями сітківки – це хворі на ЦД 2-го типу (ЦД II) [4]. Етіологія і патофізіологія ДР широко вивчаються протягом півстоліття, але досі бракує ефективних терапевтичних схем успішної корекції патологічного стану та запобігання його погіршенню й прогресуванню.

Дисфункція судинного ендотелію на тлі гіперхолестеринемії розглядається як важливий фактор ушкодження сітківки за рахунок ліпотоксичності і хімічної модифікації судинних білків. Перекисне окислення ліпідів у судинній стінці призводить до локальної продукції активних форм кисню, вільних радикалів, які опосередковують рекрутування макрофагів, клітинну

активацію та проліферацію. Таким чином гіперліпідемія за рахунок ендотеліальної дисфункції може сприяти розвитку ДР, макулярному набряку і порушенню гематоретинального бар'єру крові [5,6]. В той же час в літературі є суперечливі повідомлення про вплив ліпідного профілю на ретинопатію або макулопатію. У дослідженні [7] виявили значну кореляцію між HbA1c і загальним холестеринем, але не було асоціації між сироватковими ліпідами і ДР. За даними багатонаціонального дослідження атеросклерозу, не визначений зв'язок між ДР та сироватковими ліпідами, перебігом діабету, ожирінням та способом життя [6]. Навпаки, Rema et al., у дослідженні Chennai Urban Rural Epidemiology Study,

показали, що середні рівні холестерину, тригліцеридів і ЛПНЩ були вищими у пацієнтів з ДР порівняно з тими, які не мали ДР. Однак достовірна кореляція виявлена була лише із вмістом тригліцеридів [8].

Ядерний транскрипційний фактор PPAR γ (англ. peroxisome proliferator-activated receptor) – викликає у дослідників найбільший інтерес як приваблива терапевтична мішень для впливу на захворювання, важливим патогенетичним фактором яких є дисліпідемія, інсулінорезистентність (ІР), метаболічний синдром, ЦД II, ожиріння тощо [9-11].

PPAR γ фізично взаємодіють із FABPs (Fatty Acid Binding Protein), внутрішньоклітинними білками-шаперонами, що зв'язують жирні кислоти (ЖК) особливо із печінковою формою (L-FABP). Вважається, що L-FABP є коактиватором регуляції генів, опосередкованих PPAR. Ліпідні шаперони FABP як еволюційно старий механізм захисту клітини від надмірної кількості ЖК [12], можуть активно полегшувати транспортування ЖК в цитоплазмі до конкретних відділень у клітині, наприклад: до ліпідної краплі для зберігання; в ендоплазматичний ретикулум для сигналізації; обміну та синтезу мембран; до мітохондрій або пероксисом для окислення; до ядра для регуляції ліпідів транскрипції; або навіть поза клітини, щоб подавати сигнал аутокринним або паракринним способом [13].

Здатність FABP модулювати ліпідну сигналізацію може бути використана для розробки ліків, вдосконалення терапевтичних чи профілактичних схем корекції метаболічних захворювань, а також для контролю активності їхніх мішеней, таких як рецептори ядерних гормонів [9,11]. Але не з'ясовано, як пов'язана експресія протеїнів L-FABP у хворих на ДР в залежності від їх PPAR γ генотипу, які механізми реалізуються на основі вказаних регуляторних ланок.

Мета роботи: вивчити патогенетичні механізми прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і з різним PPAR γ генотипом.

Матеріал та методи

Дослідження включало 101 хворого із української популяції (101 око) із ЦД II. Усім хворим були виконані загальноприйняті офтальмологічні обстеження: візометрія, рефрактометрія, статична периметрія Humphrey, тонометрія, біомікроскопія, за необхідністю – гоніоскопія, офтальмоскопія лінзою Goldman, оптична когерентна томографія на OCT DRI Triton (Topcon, Японія) у режимі macula. Обстеження сітківки проводились фундус-камерою з фотографуванням очного дна у 7 перехресних полях згідно з протоколом Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Флюоресцентну ангіографію виконували за показаннями.

За результатами офтальмологічного обстеження виявлено різні стадії ДР відповідно шкали ETDRS, що надало нам змогу визначити три групи спостереження, які відрізнялися ступенем ушкодження: ДР-1 група (30 хворих, 30 очей) до якої включили пацієнтів із початковою, помірною та тяжкою непроліферативною ДР, ДР-2

групу (34 хворих, 34 ока), яку склали пацієнти із - початковою, помірною та тяжкою проліферативною ДР та ДР-3 групу (37 хворих, 37 очей), яку склали пацієнти із прогресуючою проліферативною ДР. Контрольна група (КГ) – 40 осіб без ЦД. Усі біохімічні методики, молекулярно-генетичні дослідження та газорідинну хроматографію виконували в атестованих лабораторіях Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О.О.Богомольця за стандартними методиками [14-16]. Вміст L-FABP визначали в сироватці крові методом ELISA Human L-FABP «Nycult Biotech». Дослідження складу ЖК в мембранах еритроцитів проводили методом газорідинної хроматографії після виділення еритроцитарної маси із венозної крові. Шляхом полімеразно-цепної реакції досліджували SNP (Single nucleotide polymorphism) rs1801282 гену PPAR γ . Використовували уніфіковані тест-системи TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (США). Алель С вважається «дикою» алеллю, а алель G мінорною, за даними MAF Source: 1000 Genomes (<http://www.1000genomes.org/node/506>).

Статистичний аналіз даних виконаний за допомогою пакету IBM SPSS Statistics 23 та програми MedStat. Дані у групах порівнювали за допомогою рангового однофакторного аналізу за критерієм Крускала-Уолліса. Для опису даних в групах наводили значення медіани (Me). Відмінності в групах вказували у вигляді P із вказанням рівня значущості. Вважали, що дані відрізняються за $p < 0,05$.

Результати

Аналіз розподілу частоти алелей і генотипів гену PPAR γ в групах пацієнтів із різними стадіями ДР детально описаний в нашій попередній роботі [16], де ми вказали про зменшення носіїв поліморфізму гену в групах з ДР у порівнянні з КГ. Також ми виявили суттєву розбіжність вмісту ЖК в мембранах клітин і L-FABP у осіб із різним PPAR γ - залежним фенотипом і різними стадіями ДР.

Більш детальний аналіз показав, що у носіїв Pro12Pro (дикого генотипу) в КГ вміст L-FABP складає 9,77 нг/мл, в групі ДР-1 11,05 нг/мл; ДР-2 15,2 нг/мл; ДР-3 16,76 нг/мл. Таким чином, із розвитком та поглибленням ДР спостерігали збільшення показника відносно КГ в 1,13 разів; в 1,5 та 1,7 разів відповідно.

У носіїв алелі 12A1a вміст L-FABP в КГ складав 6,48 нг/мл; в ДР-1 26,13 нг/мл; ДР-2 15,3 нг/мл; ДР-3 10,81 нг/мл, що становило підвищення на початку в 4 рази ($p < 0,05$) відносно КГ, в групі ДР-2 показник L-FABP був більше в 2,36 рази від КГ, а в групі ДР-3 в 1,7.

Інформативним підходом до аналізу ліпідного метаболізму є порівняння співвідношення вмісту важливого субстрату – арахідонової ЖК до її попередника лінолевої – C20:4/18:2, оскільки арахідонова утворюється із лінолевої ЖК і це важливий біологічний процес. Метаболіти арахідонової кислоти це міриади біологічно активних сполук, таких як ейкозаноїди, простагландини

і лейкотрієни, ендogenous ліганди канабіноїдних рецепторів, які є важливими міжклітинними регуляторами, але при надлишковому виділенні вони сприяють ряду хронічних захворювань.

Ми виявили лише у носіїв Pro12Pro генотипу різке збільшення арахідонової ЖК на стадії ДР-1 із поступовим її зменшенням із поглибленням ДР на тлі хронічного запалення. Співвідношення C20:4/18:2 порівнювали із аналогічним показником в КГ: в ДР-1 підвищення складало 2,2 рази ($p < 0,05$), в ДР-2 – 1,25 рази. І на стадії ДР-3 співвідношення C20:4/18:2 є критично малим як і вміст самої арахідонової ЖК складає 0,3 від аналогічного в КГ. Однак саме цей стан у хворих супроводжується тривалим хронічним запаленням та розвитком ендотеліальної дисфункції. У носіїв алелі 12Aa співвідношення C20:4/18:2 відрізнялося від КГ в групах із поглибленням ДР наступним чином: в ДР-1 складало 1,3 від КГ; в ДР-2 – 1,2; в ДР-3 – 0,4.

Обговорення

Таким чином, ґрунтуючись на даних сучасних досліджень, класичний шлях використання ЖК, що надійшли до цитозолу клітини, реалізується через зв'язування їх із L-FABP (рис.1).

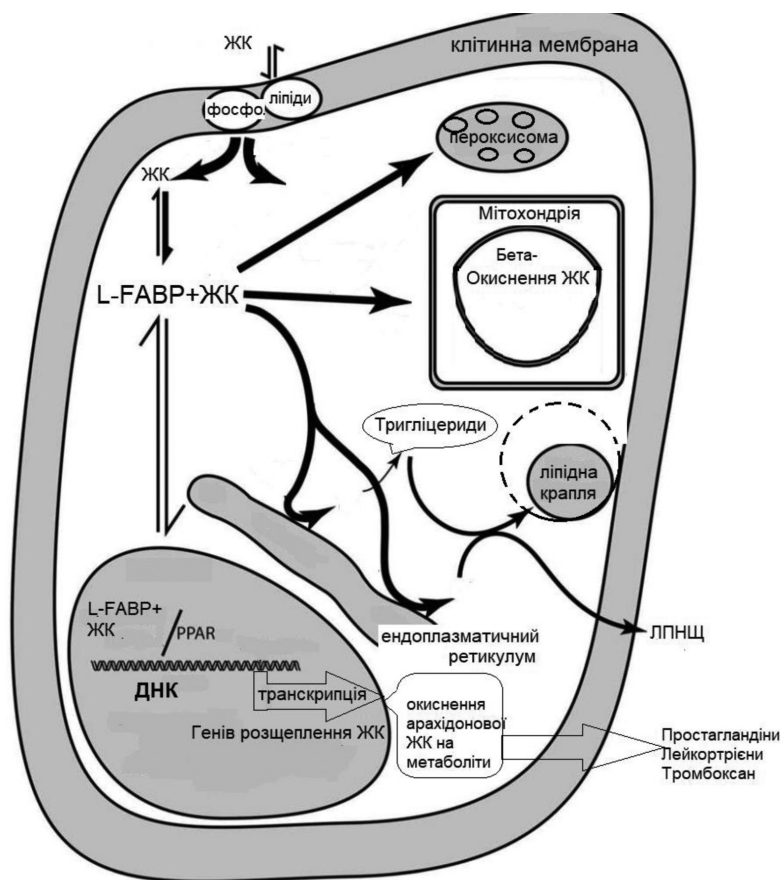


Рис. 1. Схема циркуляції в клітині ЖК, зв'язаних із L-FABP, за класичним шляхом PPAR γ -залежного механізму та при його порушенні. Пояснення в тексті. (перероблено та доповнено Atshaves et al, 2010 [17]).

Протеїн експресується в клітині в залежності від кількості ЖК саме для того, щоб розподіляти отриманий енергетичний субстрат у вигляді ЖК по сайтах [17]. Peng X-E також показали позитивний зв'язок L-FABP у сироватці крові із рівнем тригліцеридів у сироватці [18]. Але головний сигнал про наявність в клітині ЖК, їх кількість та необхідність утилізації надходить до ядра, для ініціації транскрипції ділянок ДНК відповідних генів із подальшим синтезом в клітині протеїнів, які будуть забезпечувати метаболізм ЖК.

Для підтримання фізіологічного балансу ліпідного обміну в організм надходить саме та кількість ЖК, яка йому потрібна, враховуючи енергетичні витрати. Однією із ознак перевантаження клітини ліпідами вважається підвищення окислення арахідонової ЖК із зменшенням її в клітині, але з відповідним підвищенням в плазмі її метаболітів (простагландинів, лейкотриєнів тощо), які є маркером запалення [17,18].

В попередніх роботах ми виявили, що основною відмінністю ліпідного обміну пацієнтів з ЦД II та осіб без діабету виявлена суттєва різниця перерозподілу вмісту жирних кислот (ЖК) в мембранах еритроцитів і підвищення сироваткового протеїну L-FABP. В групі осіб без діабету, але з підвищеними рівнями

глюкози крові та холестерину, виявили зменшений показник індексу маси тіла, незначне підвищення поліненасичених ЖК в мембранах еритроцитів, рівень сироваткового L-FABP в 1,2 рази менший ніж у відносно здорових осіб ($p > 0,05$) і в 2 рази менший ніж у пацієнтів з ЦД II ($p < 0,05$) [14]. Можна припустити, що за певних умов, при наявності метаболічних зсувів, саме зменшення експресії L-FABP на тлі підвищення ПНЖК в клітинах запобігає розвитку ожиріння і діабету. У пацієнтів із ДР і тривалим ЦД II ми виявили, що на початку розвитку ДР вміст L-FABP був в 1,5 рази вище ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі. Розвиток ДР супроводжувався незначним зменшенням показника, але він перевищував в 1,3 рази контроль, а у групі із тяжкою стадією ДР знову виявили підвищення відносно контрольної групи в 1,7 разів. Можливо, зменшення експресії L-FABP при поглибленні ДР відображає тимчасову адаптацію організму до високого рівня ЖК плазми і має стримуючий вплив на суттєве прогресування ДР [15].

Отримані дані дають підставу вважати, що за умов виникнення певних метаболічних зсувів (наприклад, гіперглікемії), підвищується надходження ЖК до клітини. Але, у якості компенсаторного механізму зменшується експресія протеїну L-FABP. Класичний шлях транскрип-

ції генів PPAR та продукція білків-маркерів запалення пригнічується. Але відбувається перетворення підвищеної кількості ЖК в інших органелах. Маркером цих змін є незначне підвищення холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів [18]. Таким чином зменшення L-FABP відіграє протекторну роль і запалення не виникає.

Одже, вищенаведене є підґрунтям доповнення традиційного уявлення про низькоінтенсивне хронічне системне запалення на тлі ІР та ЦД II, що сприяє пошкодженню ендотелію та викликає мікросудинні ускладнення, зокрема ДР, новітнім поглядом щодо суттєвих відмінностей реалізації патогенетичних ланок у пацієнтів із різним генотипом гену PPAR γ . (рис.2,3). Як ми вже казали, зменшення L-FABP може відігравати протекторну роль і компенсаторно пригнічувати запалення. За умов подальшого розвитку ІР, коли в клітині тривалий час бракує глюкози, система змінює шлях енергопостачання на бета-окислення і виникають умови звичного підвищеного надходження ЖК в клітину. Харчовий раціон, збагачений насиченими ЖК, особливо пальмітиновою, яка є стимулятором експресії L-FABP, значно підвищує експресію L-FABP, але протеїн відразу формує комплекс L-FABP+ЖК. Сигнал до ядра активує природну PPAR γ -залежну транскрипцію ДНК і клітина починає активно окислювати ЖК (рис.1).

Виявлене нами (рис.2) підвищення у хворих з ДР-1 співвідношення С 20:4/18:2, і самої арахідонової ЖК призводить до активації циклооксигеназного та ліпооксигеназного шляхів, окислення арахідонової ЖК і підвищення в плазмі простагландинів, лейкотрієнів, тромбоксану. З часом, поглиблення ступеню ушкодження сітківки у хворих на ДР-2 та ДР-3, характеризується зменшенням вмісту арахідонової ЖК в мембрані клітини, поглиблює стан запалення, яке стає хронічним. Вплив метаболітів арахідонової ЖК на стан ендотелію добре описаний та доведено, що ушкодження мікроциркуляції виникає за рахунок вазоконстрикції, підвищення агрегації тромбоцитів, та порушення властивостей стінки капілярів [5,20,21].

Отже, експресія L-FABP знаходиться у зворотному зв'язку із показником кількості арахідонової ЖК, оскільки, за нашою гіпотезою, протеїн активно

використовується через комплекси L-FABP+ЖК, які активують транскрипційні процеси в ядрі. Поступово кількість субстрату у вигляді С 20:4 який клітина перетворює на метаболіти зменшується, а кількість протеїну навпаки накопичується. Ми вважаємо, що вказаний механізм активно реалізується у осіб, які мають дикий генотип PPAR γ гену.

Для носіїв поліморфізму гену PPAR γ характерний інший «сценарій» (рис.3). За рахунок мутації, ступінь

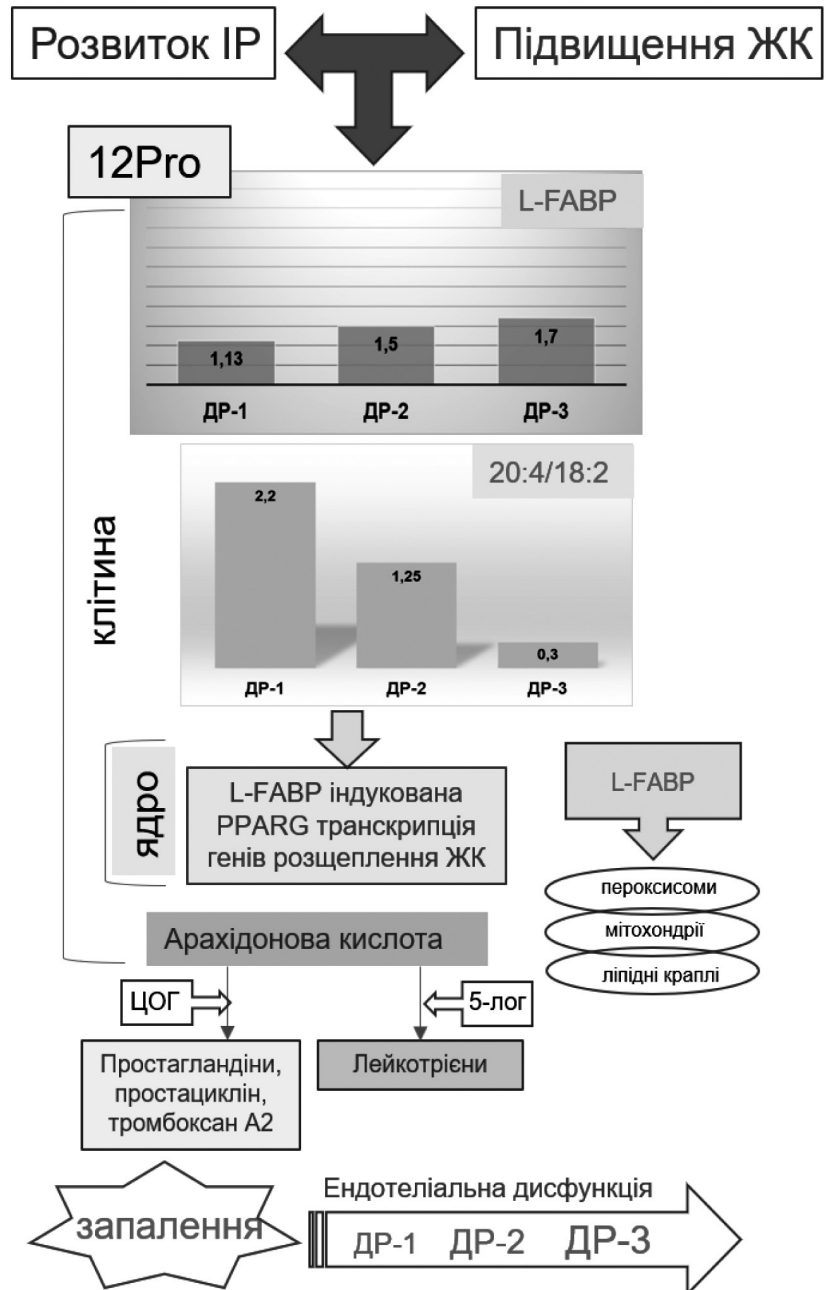


Рис. 2. Схема патогенетичних механізмів розвитку та прогресування ДР у пацієнтів з диким генотипом PPAR γ через класичний шлях PPAR γ -залежної транскрипції генів запалення.

Примітка: В діаграмах вказаний ступінь зміні L-FABP та 20:4/18:2 відносно відповідного показника КГ. ЦОГ – циклооксигеназа, ЛОГ – ліпооксигеназа.

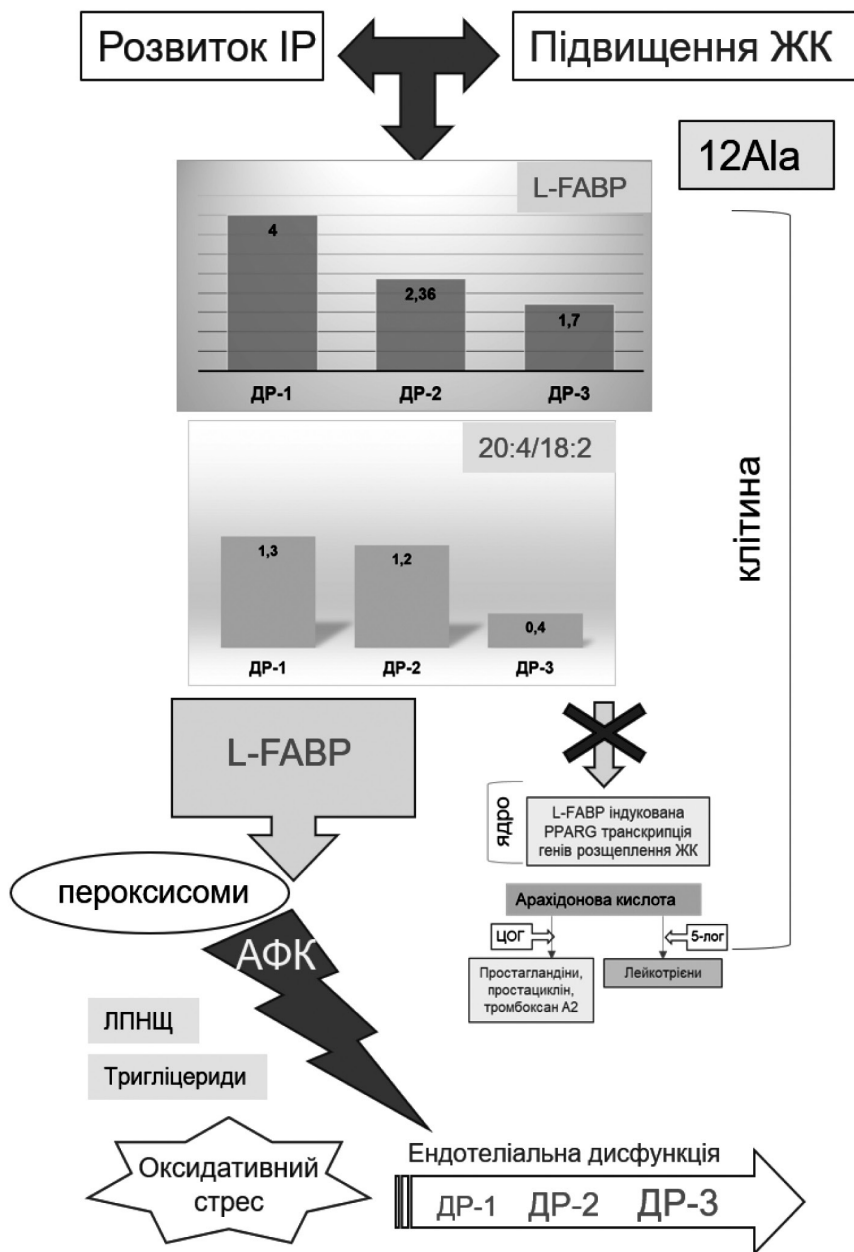


Рис. 3. Схема патогенетичних механізмів розвитку та прогресування ДР у пацієнтів з поліморфізмом гену PPAR γ через активацію активних форм кисню -АФК, поглиблення оксидативного стресу на тлі пригнічення PPAR γ -залежної транскрипції генів запалення. Примітка: як на рис. 2.

транскрипції відповідних генів у відповідь на стимуляцію комплексом L-FABP+ЖК змінена, і механізм окислення арахідонової ЖК суттєво зменшений. Так, ми виявили зменшення арахідонової ЖК у осіб з поліморфізмом у порівнянні із носіями дикого генотипу як в КГ, так і в групах хворих на ДР. Співвідношення C20:4/18:2 на стадії ДР-1, ДР-2 практично не відрізняється від показників КГ.

Водночас, підвищене надходження ЖК викликає у носіїв поліморфізму підвищену експресію L-FABP, але із накопиченням протеїну в клітині. На стадії ДР-1 експресія L-FABP підвищена в 4 рази, оскільки, PPAR γ -

залежний механізм утилізації ЖК інгібований генетичною мутацією, L-FABP не створює комплекси L-FABP+ЖК, а активує окислення ЖК в інших сайтах клітини. Так, у носіїв поліморфізму хворих ДР ми виявили підвищення тригліцеридів та ЛПНЦ у порівнянні із відповідними показниками осіб із диким генотипом [19], аналогічно описаному в роботі [15]. Також є дані про посилення у носіїв алелю 12Ala окисдації в пероксисомах і збільшення маркерів оксидативного стресу (ОС) (малоновий діальдегід та дієнові кон'югати) [22], а також про відкладення ЖК в ліпідних краплях [16, 23].

За даними інших дослідників встановлено, що ОС є одним з ранніх механізмів пошкодження ендотелію [5]. В дослідженні А.О. Odegaard і співавт. був підтверджений кореляційний зв'язок біомаркерів ОС (окислені ліпопротеїди низької щільності і ізопростан-F2) з ЦД II [24]. ОС в умовах глюколіпотоксичності викликає реакції вільного радикального переокислення ліпідів [25], з накопиченням первинних – дієнових кон'югатів і вторинних – малоновий діальдегід та ін., продуктів перексидативного розщеплення фосфоліпідів.

За нашими знахідками та аналізом літератури, можна зробити висновок, що розвиток та поглиблення ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з ДР на тлі ЦД II має різні шляхи розвитку на рівні внутрішньоклітинних механізмів в залежності від PPAR γ -ге-

нотипу. У носіїв дикого PPAR γ генотипу ДР як ускладнення ЦД II виникає в результаті хронічного запалення за рахунок PPAR γ -залежної транскрипції генів, експресії ферментів, що окислюють арахідонову ЖК, синтезу метаболітів, які впливають на стан ендотелію, тромбоцитів, систему згортання крові тощо. У пацієнтів носіїв поліморфізму гену PPAR γ гальмується PPAR γ -залежна транскрипція генів і ЖК утилізуються в клітині за рахунок впливу інших L-FABP механізмів, що призводить до активації прямого пероксисомного окислення та поглиблення запалення через оксидативний стрес.

Таке уявлення про механізми розвитку ДР у пацієнтів з ЦД II та різним PPAR γ генотипом суттєво поглиблює наше розуміння патогенезу мікроциркуляторних ускладнень, що виникають на тлі гіперглікемії, дисліпідемії за участю регуляторного шаперону L-FABP, якій в комплексі із ЖК активує PPAR γ -залежну транскрипцію генів для утилізації ЖК внутрішньоклітинних ліпідів. Відомо, що хронічне запалення та ОС на тлі ЦД II є важливими чинниками розвитку мікроциркуляторних ускладнень, але виявлена нами різниця у ступені впливу вказаних патогенетичних механізмів, їх послідовності та вираженості з часом у пацієнтів із різним PPAR γ генотипом дає підставу сформувати найбільш раціональні персоналізовані схеми ведення пацієнтів із різними стадіями ДР і запобігати поглибленню ушкодження сітківки.

Вважаємо, що вказані фактори можуть впливати на особливості поведінки хворих, їх адаптацію до лікування і схем корекції. Ці особливості необхідно враховувати для розробки ефективних схем лікування не тільки в групах із різною стадією ДР, тривалістю ЦД II, а також в залежності від поліморфізмів генів ключових ферментів жирового та вуглеводного обміну і забезпечують зв'язок між факторами зовнішнього оточення та внутрішніми механізмами регуляції енергетичного гомеостазу. Таким чином, наявність відмінностей поведінкового характеру у осіб із різним PPAR γ -залежним фенотипом може бути пояснена генетично детермінованими особливостями регуляції обміну речовин, схильності до вживання деяких продуктів, відмінністю регуляторних впливів на жирову тканину, механізмів забезпечення енергетичним субстратом печінки та скелетної мускулатури. Найбільш ефективним шляхом розробки терапевтичних схем, харчових та поведінкових рекомендацій для запобігання прогресування ДР на тлі ЦД II є вивчення фенотипічних особливостей пацієнтів, які базуються на відмінностях генетично детермінованих механізмів.

Таким чином, отримані дані надали підставу сформувати концепцію відмінностей патогенетичних механізмів прогресування ДР у пацієнтів з різним PPAR γ генотипом, що обґрунтовує та надає перспективу у подальшому в клініці розробляти найбільш раціональні персоналізовані схеми ведення пацієнтів із різними стадіями ДР для запобігання поглиблення ушкодження сітківки.

Література

1. **Балашевич Л.И., Измаилов А.С.** Диабетическая офтальмопатия. – СПб: Человек, 2012. – 396 с.
2. **Шилова О.Г.** Новые аспекты патогенеза и лечения диабетической ретинопатии // Межд. эндокринолог. журнал. – 2012. – №4(44). – <http://www.mif-ua.com/archive/article/30957>
3. **Cheung N., Mitchell P., Wong T.Y.** Diabetic retinopathy // *Lancet*. – 2010. – Vol.376(9735). – P.124-136.
4. **Могілевський С.Ю., Бушуєва О.В., Натрус Л.В.** Особливості діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу // *Архів офтальмології України*. – 2017. – №5(1). – С.37-44.
5. **Chernobrytsev O.P.** The endothelial dysfunction factors in diabetes mellitus 2 type. // *Journal of Education, Health and Sport formely of Health Sciences*. – 2019. – Vol.9(1). – P.525-533.
6. **Benarous R., Sasongko M.B., Qureshi S. et al.** Differential association of serum lipids with diabetic retinopathy and diabetic macular edema // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2011. – Vol.52(10). – C.7464-69.
7. **Cetin E.N., Bulgu Y., Ozdemir S. et al.** Association of serum lipid levels with diabetic retinopathy // *Int J Ophthalmol*. – 2013. – Vol.6(3). – P.346-9.
8. **Rema M., Srivastava B.K., Anitha B. et al.** Association of serum lipids with diabetic retinopathy in urban South Indians – the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) Eye Study-2 // *Diabet Med*. – 2006. – Vol. 23(9). – P.1029-36.
9. **Grimaldi P.A.** Peroxisome proliferator-activated receptors as sensors of fatty acids and derivatives // *Cell Mol Life Sci*. – 2007. – Vol.64(19-20). – P.2459-64.
10. **Altshuler D. et al.** The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes // *Nat Genet*. – 2000. – Vol.26. – P. 76–80.
11. **Petr M., Stastny P., Zajac A. et al.**, The Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Their Transcriptional Coactivators Gene Variations in Human Trainability: A Systematic Review // *Int J Mol Sci*. – 2018. – Vol.19 (5).
12. **Esteves A., Ehrlich R.** Invertebrate intracellular fatty acid binding proteins // *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. – 2006. – Vol.142(3-4). – P.262-74.
13. **Choromańska B., Myśliwiec P., Dadan J., Hady H.R., Chabowski A.** The clinical significance of fatty acid binding proteins // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. – 2011. – Vol.24; 65. – P.759-63.
14. **Натрус Л.В., Гайова Л.В., Биховець М.Ю., Осадчук Ю.С., Коновалов С.Е.** Значення регуляторних впливів на ліпідний метаболізм при ускладненому цукровому діабеті 2-го типу // *Фізіол. журн.* – 2020. – Т.66(1). – С. 25-34.
15. **Риков С.О., Биховець М.Ю., Натрус Л.В.** Вплив експресії L-FABP та жирнокислотного складу їжі на стан ліпідного метаболізму хворих із різним ступенем діабетичної ретинопатії та цукрового діабету 2 типу // *Архів офтальмології України*. – 2019. – Т. 7(3). – С.27-36.
16. **Rykov S.O., Natrus L.V., Bykhovets M.Iu.** PPAR γ -mediated differences in energy substrate among T2DM patients differing in the stage of diabetic retinopathy // *J.Ophthalmol (Ukraine)*. – 2019. – №6. – P.7-14.
17. **Atshaves B.P., Martin G., Hostetler H.A. et al.**, Liver Fatty Acid Binding Protein and Obesity // *J Nutr Biochem*. – 2010. – Vol.21(11). – P.1015–32.
18. **Peng X., Wu Y., Zhu Y., Huang R.** Association of a Human FABP1 Gene Promoter Region Polymorphism with Altered Serum Triglyceride Levels // *PLoS ONE* 2015. – Vol.10(10). – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139417>
19. **Wang Gu. Qi., Bonkovsky H.L., de Lemos A., Burczynski F.J.** Recent insights into the biological functions of liver Fatty Acid Binding Protein 1 // *The Journal of Lipid Research*. – 2015. – Vol.56. – P. 2238-2247.

20. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist // *Circulation*. – 2002. – Vol.105. – P.546–9.
21. Могилевський С.Ю., Панченко Ю.О., Зяблицев С.В., Натрус Л.В. Порушення агрегації тромбоцитів як чинник розвитку діабетичної макулопатії та діабетичного макулярного набряку у хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію при цукровому діабеті 2-го типу // *Архів офтальмології України*. – 2018. – №6(3). – С. 26-31.
22. Мокрій Я.В., Зяблицев С.В. Вплив поліморфізму Pro12Ala гена PPAR γ на процеси перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від тривалості захворювання // *Патологія*. – 2016. – №2(37). – С.52–7.
23. Shi J, Zhang Y., Gu W., Cui B., Xu M., Yan Q. et al. Serum liver fatty acid binding protein levels correlate positively with obesity and insulin resistance in Chinese young adults // *PLoS ONE*. – 2012. – №7(11). DOI: 10.1371 / journal.pone.0048777
24. Odegaard A.O., Jacobs D.R., Sanchez O.A. et al. Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes // *CardiovascDiabetol*. – 2016. – Vol.15. Doi: 10.1186 / s12933-016-0369-6
25. Su Y., Liu X.M., Sun Y.M., Jin H.B., Fu R., Wang Y.Y. et al. The relationship between endothelial dysfunction and oxidative stress in diabetes and prediabetes // *Int J Clin Pract*. – 2008. – Vol.62. – P.877–82.

Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Поступила 27.07.2020

Новая концепция отличий патогенетических механизмов прогрессирования диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и разным PPAR γ генотипом

Натрус Л. В., Могилевский С.Ю., Панова Т.И., Рыков С.А., Быховец М.Ю.

Национальный медицинский университет им А.А. Богомольца; Киев (Украина)

Национальная медицинская академия последилового образования им. П.Л. Шупика; Киев (Украина)

Введение. Актуальным является изучение циркулирующих в клетке жирных кислот (ЖК), связанных с L-FABP, и их окисления по классическому пути при активации гена PPAR γ и в условиях нарушения липидного обмена.

Цель работы: изучить патогенетические механизмы прогрессирования диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД II) с разным PPAR γ генотипом.

Материал и методы. Исследование включало 101 больного (101 глаз) с СД II, у которых по результатам офтальмологического обследования по шкале ETDRS были диагностированы различные стадии диабетической ретинопатии (ДР). Контрольная группа включала 40 человек без СД, сопоставимых с пациентами по полу, возрасту, индексу массы тела. Полиморфизм гена определяли путем ПЦР-реал тайм с помощью тест-системы TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (США), содержание L-FABP определяли в сыворотке крови методом ELISA Human L-FABP «Hucult Biotech».

Результаты. Полученные данные послужили основанием сформировать концепцию различий патогенетических механизмов прогрессирования ДР у пациентов с различным PPAR γ генотипом. У носителей дикого PPAR γ генотипа ДР как осложнение СД II, возникает в результате хронического воспаления за счет PPAR γ зависимой транскрипции генов, экспрессии ферментов, окисляющих арахидоновую ЖК, синтеза метаболитов, которые влияют на состояние эндотелия, тромбоцитов, систему свертывания крови и др. У пациентов носителей полиморфизма угнетена PPAR γ -зависимая транскрипция генов и ЖК утилизируются в клетке путем других L-FABP-механизмов, что приводит к активации прямого пероксисомного окисления и углубления воспаления через оксидативный стресс.

Новый взгляд на реализацию патогенетических механизмов у пациентов с ДР на фоне СД II и различным PPAR γ генотипом обосновывает разработку в клинике наиболее рациональных персонализированных схем ведения пациентов с разными стадиями ДР для предотвращения усугубления повреждения сетчатки.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, L-FABP, арахидоновая жирная кислота, полиморфизм