

О роли липидного метаболизма и липидной пероксидации в развитии нарушений в сетчатке крыс при диабете II типа с миопией

Абдулхади Мохаммад, канд. мед. наук; И. Н. Михейцева, д-р биол. наук; С. Г. Коломийчук, науч. сотр.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П.Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

E-mail: laserfilatova@gmail.com

Актуальность. В настоящее время имеются данные о роли дислипидемии и усилении процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе диабетической ретинопатии (ДР). Однако патогенетические механизмы, которые могут объяснить наличие связи между основными показателями липидного обмена и развитием ДР, особенно миопии высокой степени, остаются до конца не изученными.

Цель. Выявить особенности патогенетических механизмов развития диабета второго типа при сопутствующей миопии при исследовании показателей липидного обмена и перекисного окисления липидов в крови и сетчатке крыс со стрептозотоциновым диабетом и депривационной миопией.

Материал и методы. Исследования проведены на крысах линии Вистар. Было сформировано четыре группы: 1-я с осевой миопией ($n=15$); 2-я с диабетом ($n=15$); 3-я с миопией и диабетом ($n=15$); 4-я – контрольная (интактные животные, $n=10$). Осевую миопию вызывали у 30 животных двухнедельного возраста путем блефарорафии обоих глаз по Веиерман R.W. et al. (2010), которые на протяжении 14 дней находились в условиях сниженного освещения. По истечении этого срока швы с век снимали. Через 2 недели у 15 крыс в группе с осевой миопией и 15 интактных крыс моделировали стрептозотоциновый диабет II типа пятикратным внутрибрюшинным введением субдиабетических доз стрептозотоцина (15,0 мг/кг массы) в течение 5 дней. Животные контрольной группы содержались в условиях природного освещения. Критерием развития диабета служило повышение уровня глюкозы выше 4,5 ммоль/л. Через два месяца животных выводили из эксперимента и для оценки степени развития миопии *post mortem* измеряли длину передне-задней оси глазного яблока с помощью цифрового штангенциркуля (Торех). В плазме крови крыс определяли содержание общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛПВП) и низкой плотности (ХС ЛПНП), диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), в сетчатке – уровень ДК и МДА и рассчитывали индексы атерогенности. Данные статистически обрабатывали с использованием параметрического метода *t*-критерия Стьюдента с помощью программы Statistica.

Результаты. Выявлены выраженные нарушения показателей липидного обмена (повышение уровня ОХ, ХС ЛПНП, ТГ и снижение ХС ЛПВП) и их соотношения в плазме крови крыс при стрептозотоциновом диабете и при сочетании миопии и диабета. В группе животных с депривационной миопией существенных изменений уровня ОХ, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП не выявлено, что свидетельствует об отсутствии нарушений липидного обмена при развитии миопического процесса. В наших исследованиях не выявлено достоверной разницы между показателями липидограммы у животных с моделью диабета и при сочетании моделирования диабета и миопии. Исследования показателей ПОЛ при депривационной миопии выявили статистически незначимое повышение уровня МДА и ДК – как в плазме крови, так и в сетчатке крыс с миопией по отношению к контролю. Моделирование стрептозотоцинового диабета вызвало значительное изменение содержания продуктов ПОЛ в плазме крови и сетчатке крыс. Уровень МДА в сетчатке крыс при диабете был повышен в 3,8 раза ($p<0,001$), а при моделировании стрептозотоцинового диабета на фоне миопии в 4,6 раза ($p<0,001$) по отношению к контрольной группе. Аналогичные изменения отмечались и при анализе содержания ДК в сетчатке крыс: повышение на 118,8% ($p<0,001$) при диабете и на 169,4% ($p<0,001$) при диабете на фоне миопии относительно контроля. Сопоставление уровня продуктов ПОЛ в сетчатке у крыс с диабетом на фоне миопии относительно группы только с диабетом показало наличие статистически незначимых изменений.

Выводы. Выявлено нарушение уровня показателей липидного обмена в периферической крови как при стрептозотоциновом диабете, так и при диабете в сочетании с осевой миопией. Не установлено значимой разницы маркеров липидного метаболизма между группами с диабетом и диабетом на фоне осевой миопии. Наличие осевой миопии не ухудшает состояние липидного обмена при стрептозотоциновом диабете у крыс. Экспериментально подтверждена активация процессов ПОЛ (повышение уровня ДК и МДА) в плазме крови и сетчатке глаз крыс при стрептозотоциновом диабете, а также доказана активация этого механизма при диабете, развившемся на фоне осевой миопии. Достоверной разницы между показателями ПОЛ в группах диабет и диабет на фоне миопии не выявлено.

Ключевые слова:

депривационная миопия, диабет II типа, сетчатка, показатели липидного обмена, перекисное окисление липидов, крысы, эксперимент

Актуальность. Сахарный диабет, как и его осложнения, являются основными причинами инвалидизации трудоспособной части населения. В этой связи проблема исследования патогенеза этого заболевания, а также профилактики и лечения диабетической ретинопатии является важной социальной задачей офтальмологии [1, 2].

Известно, что сахарный диабет I и II типов сопровождается активацией процессов липидной перекисидации, а также нарушениями липидного обмена атерогенного характера [3, 4]. При этом установлено, что дислипидемия и усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) могут играть существенную роль в патогенезе диабетической ретинопатии (ДР).

Так, Aldebası Y.N. с соавторами (2013) отмечали повышение уровня сывороточного малонового диальдегида, холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности при снижении липопротеидов высокой плотности у больных пролиферативной ретинопатией при сахарном диабете II типа. Установлено также, что триглицериды, общий холестерин и липопротеиды высокой плотности являются факторами риска развития пролиферативной ДР [5].

С другой стороны, в исследованиях Zhou Y. et al. (2018), посвященных изучению взаимосвязи между дислипидемией и ДР, не выявлено существенных различий в уровне сывороточных триглицеридов, общего холестерина и липопротеидов высокой плотности между пациентами с наличием ДР и без нее. Тем не менее, и в этом исследовании отмечено, что при данном глазном заболевании уровень липопротеидов низкой плотности повышен [6]. К тому же, согласно данным Klein B. E. et al. (1991) и Chang, Y. C. (2013), не только холестерин липопротеинов низкой плотности, но и общий холестерин связаны с наличием твердых экссудатов в сетчатке у пациентов с ДР [2, 7].

В настоящее время патогенетические механизмы, которые могут объяснить наличие связи между основными показателями липидного обмена и развитием ДР, остаются до конца не изученными.

Согласно данным литературы, при миопии, особенно миопии высокой степени, частота возникновения непролиферативной и пролиферативной ДР, а также возможность ее прогрессирования снижена [8–11]. Мета-анализ популяционных перекрестных исследо-

ваний показал, что процесс миопизации снижает риск развития диабетических осложнений на сетчатке в сравнении с эметропическими глазами. Несмотря на имеющиеся данные клинических наблюдений о том, что у пациентов с миопией при удлинении оси глазного яблока риск развития ДР снижается, механизм защитного действия миопии не ясен. Вполне вероятно, что при миопии высокой степени определенную роль в снижении тяжести ДР могут играть сосудистые и метаболические факторы.

С целью выявления особенностей патогенетических механизмов развития диабета второго типа при сопутствующей миопии в настоящей работе исследовали показатели липидного обмена и перекисного окисления липидов в крови и сетчатке крыс со стрептозотоциновым диабетом и депривационной миопией.

Материал и методы

Исследования были проведены на крысах линии Вистар с соблюдением «Общих этических принципов экспериментов на животных» (3-й Национальный конгресс, Киев, 2007) и «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей» (Страсбург, 1986).

Было сформировано четыре группы: 1-я с осевой миопией (n=15); 2-я с диабетом (n=15); 3-я с миопией и диабетом (n=15); 4-я – контрольная (интактные животные, n=10).

Осевую миопию вызывали у 30 животных двухнедельного возраста путем блефарорафии обоих глаз по Beuerman R.W. et al. (2010) [12]. Содержание этих животных на протяжении 14 дней в условиях сниженного освещения способствовало развитию более интенсивной миопизации глазного яблока [13]. По истечении этого срока швы с век снимали. Через 2 недели у 15 крыс в группе с осевой миопией и 15 интактных крыс моделировали стрептозотоциновый диабет II типа пятикратным внутрибрюшинным введением субдиабетических доз стрептозотоцина (15,0 мг/кг массы) в течение 5 дней. Кроме того, животные получали повышенное содержание жиров в пищевом рационе. Это позволяет нам считать, что был индуцирован диабет II типа. Так, по данным М.А. Ковалева и др. (2014), учитывая, что с возрастом пролиферативные свойства поджелудочной железы снижаются, моделирование

стрептозотоцинового диабета у крыс в возрасте 4 – 5 недель может вызвать развитие диабета II типа [14]. Согласно результатам исследований М.В. Колбина с соавторами (2013), при моделировании стрептозотоцинового диабета у новорожденных крыс при их содержании на богатом липидами рационе развивался сахарный диабет II типа [15].

Животные контрольной группы содержались в условиях природного освещения (10 крыс).

На протяжении эксперимента измерялся уровень глюкозы в крови с помощью прибора ІМЕ-DC (Германия). Критерием развития диабета служило повышение уровня глюкозы выше 4,5 ммоль/л при выведенной возрастной (6–8 недель) норме (2,80±0,13) ммоль/л.

Через два месяца всех животных выводили из эксперимента под наркозом и энуклеировали глаза. Для оценки степени развития миопии после выведения животных из эксперимента и извлечения глазного яблока *post mortem* измеряли длину передне-задней оси с помощью цифрового штангенциркуля (Торех, точность измерения составляет 0,02 мм). В плазме крови крыс определяли содержание общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛПВП) и низкой плотности (ХС ЛПНП) [16,17], диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) [18], а в сетчатке – уровень ДК и МДА. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле: $ИА = (\text{общий холестерин} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$ и соотношениям: $\text{ХС ЛПВП} / \text{ХС ЛПНП}$, триглицериды / ХС ЛПВП .

Полученные данные статистически обрабатывали с использованием параметрического метода анализа t-критерия Стьюдента с помощью программы Statistica.

Результаты и их обсуждение

По данным изучения в динамике, уровень глюкозы в крови после пяти внутривенных инъекций стрептозотоцина варьировал в пределах от 4,5 до 7,9 ммоль/л, составляя (5,11±0,29) ммоль/л. Выявлено значимое повышение уровня глюкозы в крови крыс при стрептозотоциновом диабете – на 82,5% относительно интактных животных.

Нами было проведено изучение состояния липидного обмена у крыс всех четырех групп. В крови животных оценивали уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности. При оценке уровня общего холестерина в плазме периферической крови крыс в экспериментальных группах (табл. 1) наблюдалось выраженное повышение его уровня как при стрептозотоциновом диабете (на 71,0%, $p < 0,001$), так и при сочетании миопии и диабета (на 77,5%, $p < 0,001$) по сравнению с контролем. В группе крыс с депривационной миопией этот показатель оставался на уровне контрольных значений.

При моделировании диабета в плазме крови у крыс отмечалось повышение уровня холестерина ЛПНП на

25,0%, а также снижение уровня ХС ЛПВП на 28,9% относительно данных контрольной группы ($p < 0,05$). При сочетании диабета с миопией уровень ХС ЛПНП в плазме крови был повышен на 30,8% ($p < 0,05$), а уровень ХС ЛПВП снижен на 33,3% ($p < 0,01$) при сравнении с контролем. В группе с миопией эти показатели липидного обмена заметно не изменялись.

Выявлено также повышенное содержание триглицеридов в плазме периферической крови крыс при стрептозотоциновом диабете на 34,2% ($p < 0,05$) и при моделировании диабета на фоне депривационной миопии на 28,9% ($p < 0,05$) относительно контрольных животных (табл. 1). Изменений в содержании триглицеридов в крови животных с миопией не отмечали.

Также нами была проведена оценка индекса атерогенности в крови животных исследуемых групп. Он составил для 2-й группы с диабетом – 6,38, для 3-й группы с диабетом на фоне миопии – 7,17, при его значении в группе контроля – 2,07. При этом для соотношения $\text{ХС ЛПВП} / \text{ХС ЛПНП}$ в крови экспериментальных животных были характерны более низкие значения: у крыс с диабетом – 0,49, с диабетом при миопии – 0,44, тогда как у крыс с миопией – 0,80 и в контрольной группе – 0,87. По данным эпидемиологических исследований, изменение указанных соотношений является весомым фактором риска развития нарушений в сердечно-сосудистой системе [19]. Оценивая изменение соотношения триглицериды / ХС ЛПВП , которое можно использовать в качестве маркера инсулинорезистентности [20], выявлено его повышение в плазме крыс с диабетом за счет повышения уровня триглицеридов и снижения ХС ЛПВП: у крыс с диабетом – 3,06, с диабетом при миопии – 3,4, при его значении у крыс с миопией – 1,81 и в контроле – 1,69.

Таким образом, оценивая результаты липидограммы крови животных в различных экспериментальных группах, можно резюмировать, что выраженные нарушения липидного обмена, вызванные стрептозотоциновым диабетом, отмечались во 2-й и 3-й группах. В группе животных с депривационной миопией существенных изменений уровня холестерина, триглицеридов, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП не выявлено, что свидетельствует об отсутствии нарушений липидного обмена при развитии миопического процесса. В наших исследованиях не выявлено достоверной разницы показателей липидограммы между животными с моделью диабета и при сочетании моделирования диабета и миопии. Следовательно, развитие миопии не усугубило нарушения липидного обмена у крыс со стрептозотоциновым диабетом.

По данным ряда авторов, при сахарном диабете выявляется, как правило, нарушение липидного обмена с повышением уровня холестерина, триглицеридов и других соединений. В свою очередь, дислипидемия со временем значительно повышает риск развития ишемии в тканях и атеросклероза [21–24].

Таблица 1. Содержание показателей липидного обмена в периферической крови крыс при депривационной миопии и стрептозотоциновом диабете II типа (ммоль/л)

Стат. показатели	Контроль (n = 10)	Миопия (n = 15)	Диабет II типа (n = 15)	Миопия + диабет II типа (n = 15)
Общий холестерин				
M±m	1,38±0,08	1,32±0,10	2,36±0,14	2,45±0,13
%	100,0	96,7	171,0	177,5
p	-	>0,05	<0,001	<0,001
% ₁	-	100,0	178,8	185,6
p ₁	-	-	<0,001	<0,001
% ₂	-	-	100,0	103,8
p ₂	-	-	-	>0,05
ХС ЛПНП				
M±m	0,52±0,03	0,54±0,03	0,65±0,04	0,68±0,05
%	100,0	103,8	125,0	130,8
p	-	>0,05	<0,05	<0,05
% ₁	-	100,0	120,4	125,9
p ₁	-	-	<0,05	<0,05
% ₂	-	-	100,0	104,6
p ₂	-	-	-	>0,05
ХС ЛПВП				
M±m	0,45±0,04	0,43±0,04	0,32±0,03	0,30±0,03
%	100,0	95,6	71,1	66,7
p	-	>0,05	<0,05	<0,01
% ₁	-	100,0	74,4	69,8
p ₁	-	-	<0,05	<0,05
% ₂	-	-	100,0	93,8
p ₂	-	-	-	>0,05
Триглицериды				
M±m	0,76±0,06	0,78±0,05	0,98±0,07	1,02±0,09
%	100,0	102,6	128,9	134,2
p	-	>0,05	<0,05	<0,05
% ₁	-	100,0	125,6	130,8
p ₁	-	-	<0,05	<0,05
% ₂	-	-	100,0	104,1
p ₂	-	-	-	>0,05

Примечания: n – количество животных; p – уровень значимости различий данных по отношению к контрольной группе; p₁ – уровень значимости различий данных по отношению к группе животных с депривационной миопией; p₂ – уровень значимости различий данных по отношению к группе животных с диабетом II типа.

Следующим этапом исследования было изучение процессов пероксидации липидов с определением таких маркеров как МДА и ДК в крови и ткани сетчатой оболочки у крыс разных экспериментальных групп. Биохимические исследования показателей ПОЛ при депривационной миопии выявили тенденцию к повышению интенсивности процессов пероксидации в крови и сетчатке (табл. 2, 3). Отмечалось статистически незначимое повышение уровня МДА и ДК – как в плазме крови, так и в сетчатке крыс с миопией по отношению к контролю.

Таблица 2. Содержание продуктов перекисного окисления липидов в плазме периферической крови крыс при депривационной миопии и стрептозотоциновом диабете II типа (в нмоль/л)

Стат. показатели	Контроль (n = 10)	Миопия (n = 15)	Диабет II типа (n = 15)	Миопия+диабет II типа (n = 15)
Малоновый альдегид				
M±m	16,25±1,34	18,73±1,67	26,68±2,34	31,16±2,75
%	100,0	115,3	164,2	199,6
p	-	>0,05	<0,001	<0,001
% ₁	-	100,0	142,4	166,0
p ₁	-	-	<0,01	<0,001
% ₂	-	-	100,0	116,8
p ₂	-	-	-	>0,05
Диеновые конъюгаты				
M±m	2,82±0,23	3,06±0,28	4,19±0,37	4,62±0,42
%	100,0	108,5	148,6	163,8
p	-	>0,05	<0,001	<0,001
% ₁	-	100,0	136,9	151,0
p ₁	-	-	<0,05	<0,01
% ₂	-	-	100,0	110,3
p ₂	-	-	-	>0,05

Примечания: n – количество животных; p – уровень значимости различий данных по отношению к контрольной группе; p₁ – уровень значимости различий данных по отношению к группе животных с депривационной миопией; p₂ – уровень значимости различий данных по отношению к группе животных с диабетом II типа.

Моделирование стрептозотоцинового диабета вызвало значительное изменение содержания продуктов ПОЛ в плазме крови крыс: уровень МДА был повышен на 64,2% (p<0,001) и ДК на 48,6% (p<0,001) по сравнению с контрольной группой и на 42,4% (p<0,01) и на 36,9% (p<0,05), соответственно, относительно животных с миопией (табл. 2).

При моделировании диабета на фоне миопии уровень МДА и ДК в плазме крови крыс был повышен еще более значительно и составлял 199,6% (p<0,001) и 163,8% (p<0,001) по отношению к контролю, а также 166,0% (p<0,001) и 151,0% (p<0,01) относительно группы с миопией, соответственно. При сопоставлении данных, полученных у животных с диабетом и миопией, обнаружено наличие тенденции к увеличению уровня МДА в плазме крови на 16,8% (p>0,05) и уровня ДК на 10,3% (p>0,05) по сравнению с крысами с диабетом без миопии.

Оценивая показатели ПОЛ в сетчатке крыс, следует отметить незначимое повышение продуктов пероксидации при миопии и более выраженные изменения уровня как МДА, так и ДК в этой ткани при диабете относительно контрольных данных (табл. 3). Уровень МДА в сетчатке крыс при диабете был повышен в 3,8 раза (p<0,001), а при моделировании стрептозотоцинового диабета на фоне миопии в 4,6 раза (p<0,001) по

Стат. показатели	Контроль (n = 10)	Миопия (n = 15)	Диабет II типа (n = 15)	Миопия + диабет II типа (n = 15)
Малоновый диальдегид				
M±m	723,16±58,25	885,87±75,47	2778,36±225,12	3349,74±325,12
%	100,0	122,5	384,2	527,2
p	-	>0,05	<0,001	<0,001
% ₁	-	100,0	313,6	378,1
p ₁	-	-	<0,001	<0,001
% ₂	-	-	100,0	120,5
p ₂	-	-	-	>0,05
Диеновые конъюгаты				
M±m	132,47±10,36	151,94±12,03	289,83±27,24	326,92±29,24
%	100,0	114,7	218,8	269,4
p	-	>0,05	<0,001	<0,001
% ₁	-	100,0	190,8	215,2
p ₁	-	-	<0,001	<0,001
% ₂	-	-	100,0	112,8
p ₂	-	-	-	>0,05

Таблица 3. Содержание продуктов перекисного окисления липидов в сетчатке крыс при депривационной миопии и стрептозотоциновом диабете II типа (в нмоль/г).

Примечания: n – количество животных; p – уровень значимости различий данных по отношению к контрольной группе; p₁ – уровень значимости различий данных по отношению к группе животных с депривационной миопией; p₂ – уровень значимости различий данных по отношению к группе животных с диабетом II типа.

отношению к контрольной группе. Аналогичные изменения отмечались и при анализе содержания ДК в сетчатке крыс: повышение на 118,8% (p<0,001) при диабете и на 169,4% (p<0,001) при диабете на фоне миопии относительно контроля.

Сравнение показателей ПОЛ в сетчатке между различными группами с моделями заболевания, показало следующее. Во 2-й группе с диабетом уровень ДК был повышен на 90,8% (p<0,001), в 3-й группе с диабетом и миопией – на 115,2% (p<0,001) по отношению к 1-й группе крыс с миопией. Сопоставление уровня продуктов ПОЛ в сетчатке у крыс с диабетом на фоне миопии относительно группы только с диабетом обнаружило увеличение уровня МДА на 20,5%, ДК – на 12,8%, однако эта разница между группами не была статистически значимой (p>0,05), поэтому можно говорить лишь о тенденции к их повышению.

Таким образом, нами получены данные, подтверждающие наличие активации процессов перекисидации липидов в организме экспериментальных животных при моделировании диабета. При этом установлено, что когда диабет формировался на фоне удлинения глазного яблока вследствие моделирования осевой миопии, метаболические изменения, особенно в ткани сетчатой оболочки, были хоть и более выраженными, однако эта разница не носила статистически значимый характер.

Установленная нами интенсивность процессов ПОЛ в плазме крови и сетчатке крыс при модели осевой миопии подтверждает данные других исследователей. Так, в ряде работ отмечается отсутствие значимых изменений уровня продуктов перекисидации, а имеется только наличие тенденции к его повышению. Eun Bi Kim et al. (2016) показали отсутствие достоверных отличий уровня МДА в камерной влаге у больных с миопией высокой степени относительно данных контрольной группы (камерная влага после экстракции

катаракты) и достоверной корреляции с осевой длиной глаза [25]. В то же время имеются публикации о повышении содержания продуктов ПОЛ и снижении активности антиоксидантной системы в крови у детей при развитии миопического процесса [26,27]. Таким образом, в ряде работ все же отмечается определенная роль оксидативного стресса в развитии миопического процесса, особенно при сочетании с другими заболеваниями глаз [28,29], в том числе и при диабете [31,31].

Как и в нашем исследовании, при моделировании неонатального стрептозотоцин-индуцированного диабета Yuri K. S. с соавторами (2009) наблюдали у крыс четырехмесячного возраста изменения липидного профиля, а именно – выраженную тенденцию к увеличению уровня продуктов липидной перекисидации, триглицеридов и холестерина, однако вследствие вариабельности полученные данные значимо не отличались от контроля [32].

Утверждается, что нарушение липидного обмена играет определенную роль в развитии диабетических микроангиопатий [33]. При этом у пациентов с микрососудистыми осложнениями и повышенным уровнем гликированного гемоглобина (> 8%), в том числе и с диабетической ретинопатией, содержание общего холестерина и атерогенных липидов значимо увеличено [34]. По данным Nagra P.K. с соавторами (2003), при триглицеридемии может значительно увеличиваться риск развития окклюзии сосудов сетчатки [35].

Одним из вероятных механизмов патогенного действия повышенного содержания показателей липидного обмена рассматривается возможность диффузии липопротеинов в экстрацеллюлярное пространство сетчатки с формированием в ней эксудата и отека макулы [1].

Учитывая, что сетчатка имеет высокую окислительную активность, модификация липопротеинов может способствовать накоплению продуктов пере-

кисного окисления липидов, повышенный уровень которых имеет патогенетическое значение в развитии осложнений при диабете [2]. К тому же их уровень в сосудистой ткани сетчатки коррелирует с содержанием в сыворотке крови и связан со степенью тяжести диабетической ретинопатии у больных.

Повышение уровня МДА и других продуктов свободно-радикального окисления липидов в крови при диабете, вызывая усиление процессов перекисидации в липопротеидных комплексах, может приводить к нарушению сродства липопротеинов к их рецепторам и вызывать образование холестериновых наслоений в сосудах тканей, в том числе и в тканях глаза [36,37]. Накопление продуктов ПОЛ у больных диабетом к тому же способствует повышению жесткости мембран клеток при понижении уровня ненасыщенных жирных кислот, что приводит к изменению их функциональной активности, снижает гормон-связывающую активность рецепторов инсулина и потребление клетками глюкозы [4,38].

Следует также отметить, что сетчатка, для которой характерна высокая потребность в продуктах энергетического обмена, находится в условиях постоянного светового воздействия, что обуславливает повышенную чувствительность к окислительному стрессу [39].

Поэтому окислительный стресс в настоящее время рассматривается в качестве важного патогенетического фактора в развитии диабетической ретинопатии при первом и втором типах сахарного диабета [40].

Выявленные нами в эксперименте особенности метаболического обмена в крови и сетчатке животных с диабетом второго типа, индуцированным на фоне осевой миопии у крыс, могут иметь значение для установления механизма взаимовлияния между миопией и диабетическими осложнениями в сетчатке.

Выводы

1. Выявлено нарушение уровня показателей липидного обмена (повышение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов и снижение холестерина ЛПВП) в периферической крови как при стрептозотоциновом диабете, так и при диабете в сочетании с осевой миопией. При этом не установлено значимой разницы маркеров липидного метаболизма между группами с диабетом и диабетом на фоне осевой миопии. Наличие осевой миопии не ухудшает состояние липидного обмена при стрептозотоциновом диабете у крыс.

2. Экспериментально подтверждена активация процессов перекисидации липидов (повышение уровня диеновых конъюгатов и малонового диальдегида) в плазме крови и сетчатке глаз крыс при стрептозотоциновом диабете, а также доказана активация этого механизма при диабете, развившемся на фоне осевой миопии. Достоверной разницы между показателями ПОЛ в группах диабет и диабет на фоне миопии нами не выявлено.

Литература

- Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. Дедова И. И., Шестаковой М. В. – Москва: Мед. информ. агентство, 2012. – 480 с.
- Chang, Y. C. Dyslipidemia and Diabetic Retinopathy / Y. C. Chang, W. C. Wu // The Review of Diabetic Studies. – 2013. – Vol. 10, № 2–3. – P. 121–132.
- Микаелян Н. П. Взаимосвязь между процессом перекисидации липидов, активностью антиоксидантной системы и жирнокислотным составом крови у больных сахарным диабетом 1-го типа и при его осложнениях / Н. П. Микаелян, А. Е. Гурина, Х. З. Нгуен и др. // Рос. мед. журн. 2014. – №4. – С. 33–38.
- Микаелян Н. П. Метаболические нарушения в мембране эритроцитов и инсулинсвязывающая активность клеток крови у пациентов при ожирении и сахарном диабете 2-го типа / Н. П. Микаелян, В. В. Потемкин // Рос. мед. журн. 2017. – Т. 23, № 4. – С. 201–204.
- Aldebasi Y. H. Dyslipidemia and lipid peroxidation of Saudi type 2 diabetics with proliferative retinopathy / Y. H. Aldebasi, A. H. Mohieldein, Y. S Almansour, B. L Almutairi // Saudi Med. J. – 2013. – Vol. 34, №6. – P. 616–622.
- Zhou Yue. Relationship between dyslipidemia and diabetic retinopathy A systematic review and meta-analysis / Yue Zhou, Changyun Wang, Ke Shi et al. // Medicine (Baltimore). – 2018. – Sep; 97(36): e12283. Published online 2018 Sep 7.
- Klein B. E. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate / B. E. Klein, S. E. Moss, R. Klein, T. S. Surawicz // Ophthalmology. – 1991. – Vol. 98, № 8. – P. 1261–1265.
- Tayyab H. Axial myopia and its influence on diabetic retinopathy / H. Tayyab, M. A. Haider, Bukhari Shaheed S. A. Haider // J. Coll. Physicians Surg. Pak. – 2014. – Oct; 24(10): 728–31.
- Wang X. Myopia and diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis / X. Wang, L. Tang, L. Gao, Y. et al. // Diabetes Res Clin Pract. – 2016. – Jan; 111:1–9.
- Wat N. Associations between diabetic retinopathy and systemic risk factors / N. Wat, R. L. Wong, I. Y. Wong // Hong Kong Med. J. – 2016. – V. 22, № 6. – P. 589–99.
- Bazzazi N. High myopia and diabetic retinopathy: A Contralateral Eye Study in Diabetic Patients With High Myopic Anisometropia / N. Bazzazi, S. Akbarzadeh, M. Yavarikia et al. // Retina. – 2017. – Jul; 37(7): 1270 – 1276.
- Myopia: animal models to clinical trials // R. W. Beuerman, S. S. Maw, D. T. Tan et al. – Singapore World Scientific, 2010. – 390 p.
- Mikheytsva I. N. Modelling form deprivation myopia in experiment / I. N. Mikheytsva, Abdulhadi Mohammad, A. A. Putienko et al. // J. of Ophthalmology (Ukraine) - 2018 - № 2 (481). – P. 50–55.
- Ковалева М. А. Возрастные особенности формирования стрептозотин-индуцированного диабета у крыс / М. А. Ковалева, К. Л. Крышень, М. Н. Макарова, В. Г. Макаров // Международный вестник ветеринарии. — 2014. — №4. — С. 90–96
- Колбина М. В. Особенности моделирования сахарного диабета 2 типа у крыс / М. В. Колбина, В. И. Чеснокова, В. Т. Долгих // Вестник КазНМУ. – 2013. – №5(1). – С. 145–147.
- Чаяло П. П. Нарушения обмена липопротеидов / П. П. Чаяло. – К.: Здоров'я, 1990. – 184 с.

17. **Горячковский А. М.** Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.
18. **Орехович В. Н.** Современные методы в биохимии / В. Н. Орехович. – Москва: Медицина, 1977. – 392 с.
19. **Enomoto M.** LDL-C/HDL-C Ratio Predicts Carotid Intima-Media Thickness Progression Better Than HDL-C or LDL-C Alone / M. Enomoto, H. Adachi, Y. Hirai et al. // J. Lipids. – 2011. – Article ID 549137, 6 pages, doi:10.1155/2011/549137.
20. **Наумана С.** Visceral adiposity index and triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio in hypogonadism / С. Наумана, А. Sonmez, A. Aydoqdu et al. // Arch Endocrinol Metab. – 2017. – Vol. 61, № 3 – P. 282 – 287.
21. **Cowie, C. C.** Physical and metabolic characteristics of persons with diabetes / C.C. Cowie, M.I. Harris // Diabetes in America. – 2nd ed. – Washington (DC): National Institutes of Health, 1995. – P. 117–164.
22. **Syvänne, M.** Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent Diabetes mellitus / M. Syväne, M. R. Taskinen // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 20–23.
23. **Solano M.P.** Management of dyslipidemia in diabetes / M. P. Solano, R. B Goldberg // Cardiol. Rev. – 2006. – Vol. 14. – P.125–135.
24. **Протасов К.В.** Атерогенная дислипидемия при сахарном диабете. Сообщение 1: патогенез, клиническая и прогностическая значимость, показатели контроля липидного обмена / К. В. Протасов // Сибирский мед. журн. – 2012. – №5. – С. 5–9.
25. **Eun Bi Kim.** Oxidative Stress Levels in Aqueous Humor from High Myopic Patients / Eun Bi Kim, Ha Kyoung Kim, Joon Young Hyon et al. // Korean J. Ophthalmol. – 2016. – Vol. 30, №3. – P. 172–179.
26. **Бойчук И. М.** Содержание свободных и связанных белковых сульфидных и дисульфидных групп в слезной жидкости в зависимости от тяжести миопии у детей / И. М. Бойчук, Е. И. Суровая, С. Г. Коломийчук // Офтальмол. журн. – 2015. – № 1. – С. 41–44.
27. **Хамнагдаева Н. В.** Закономерности изменений уровня малонового диальдегида и ретинола в сыворотке крови у детей с близорукостью в условиях полиморбидности / Н. В. Хамнагдаева, С. А. Обрубов, Л. Ю. Семенова и др. // Рос. детская офтальмология. – 2017. – №1. – С. 35–39.
28. **Micelli-Ferrari T.** Role of lipid peroxidation in the pathogenesis of myopic and senile cataract / T. Micelli-Ferrari, G. Vendemiale, I. Grattagliano et al. // British Journal of Ophthalmology. – 1996. – Vol. 80, № 9. P. – 840–843.
29. **Sies H.** Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine / H. Sies // Redox Biol. – 2015. – Vol. 4. – P. 180–183.
30. **Seghrouchi I.** Oxidative stress parameters in type 1, type 2 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficacy / I. Seghrouchi, J. Dari, E. Bannier et al. // Clin Chim Acta. – 2002. – Vol. 321. – P. 89–96.
31. **Cui Y.** Expression modification of uncoupling proteins and MnSOD in retinal endothelial cells and pericytes induced by high glucose: the role of reactive oxygen species in diabetic retinopathy / Y. Cui, X. Xu, Q. Zhu et al. // Experimental Eye Research. – 2006. – Vol. 83, № 4. – P. 807–816.
32. **Yuri K. S.** Neonatally-induced diabetes: lipid profile outcomes and oxidative stress status in adult rats / K. S. Yuri, H. O. Paula, Kleber Eduardo de Campos et al. // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2009. – Vol. 55, №4. – P. 384–388.
33. **Самойлова Ю. Г.** Особенности липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от наличия диабетических микроангиопатий и характера питания / Ю. Г. Самойлова, Е. В. Юрченко // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – № 5. – С. 87–92.
34. **Съемщиков В. С.** Особенности липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа с неудовлетворительным гликемическим контролем с диабетическими микроангиопатиями и без них / В. С. Съемщиков, Л. Ю. Хамнуева, Е. В. Чугунова // Acta Biomedica Scientifica. – 2016. – Т. 1, № 6. – С. 113–17.
35. **Nagra P. K.** Lipemia retinalis associated with branch retinal vein occlusion / P. K. Nagra, A. C. Ho, J. D. Jr. Dugan // Am. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 135. – P.539–542.
36. **Brownlee M.** Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications / M. Brownlee // Nature. – 2001. – Vol. 414, № 6865. – P. 813–820.
37. **Новицкий В. В.** Липидный спектр мембран эритроцитов при сахарном диабете у детей / В. В. Новицкий, Е. Б. Кравец, М. В. Колосова // Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 4. – С. 3–6.
38. **Потёмкин В. В.** Функциональное состояние мембранорецепторного аппарата клеток крови при впервые выявленном сахарном диабете типа 2 / В. В. Потёмкин, Е. Ю. Францева, И. О. Кулаева, Н. П. Микаелян // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 4, вып. 2. – С. 40–41.
39. **Ceriello A.** Long-term glycemic control influences the long-lasting effect of hyperglycemia on endothelial function in type 1 diabetes / A. Ceriello, K. Esposito, M. Ihnat et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94, № 8. – P. 2751–2756.
40. **Pannicke T.** Diabetes alters osmotic swelling characteristics and membrane conductance of glial cells in rat retina / T. Pannicke, I. Iandiev, A. Wurm et al. // Diabetes. – 2006. – Vol. 55, № 3. – P. 633–639.

Поступила 18.04.2019

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, которые могли бы повлиять на их мнение относительно предмета или материалов, описанных и обсуждаемых в данной рукописи.

Про роль ліпідного метаболізму і ліпідної пероксидації в розвитку порушень в сітківці щурів при діабеті II типу з міопією

Абдулхаді Мохаммад, Міхейцева І.М., Коломийчук С.Г.

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П.Філатова НАМН України»; Одеса (Україна)

Актуальність. В даний час є відомості про роль дисліпідемії та посилення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в патогенезі діабетичної ретинопатії (ДР). Однак патогенетичні механізми, які можуть пояснити наявність зв'язку між основними показниками ліпідного обміну та розвитком ДР, особливо міопії високого ступеня, залишаються до кінця не вивченими.

Мета. Виявити особливості патогенетичних механізмів розвитку діабету другого типу при супутній міопії при дослідженні показників ліпідного обміну і перекисного окислення ліпідів в крові і сітківці щурів зі стрептозотоциновим діабетом і деприваційною міопією.

Матеріал і методи. Дослідження проведені на щурах лінії Вістар. Було сформовано чотири групи: 1-а з осьовою міопією ($n = 15$); 2-а з діабетом ($n = 15$); 3-я з міопією і діабетом ($n = 15$); 4-а - контрольна (інтактні тварини, $n = 10$). Осьову міопію викликали у 30 тварин двотижневого віку шляхом блефарорафії обох очей по Веіертан R.W. et al. (2010), які протягом 14 днів знаходились в умовах зниженого освітлення. Після закінчення цього терміну шви з повік знімали. Через 2 тижні у 15 щурів в групі з осьовою міопією і 15 інтактних щурів моделювали стрептозотоциновий діабет II типу (внутрішньоочеревинно вводили субдіабетичні дози стрептозотину, а саме 15,0 мг / кг маси протягом 5 днів). Тварини контрольної групи утримувалися в умовах природнього освітлення. Критерієм розвитку діабету служило підвищення рівня глюкози вище 4,5 ммоль/л. Через два місяці тварин виводили з експерименту і для оцінки ступеня розвитку міопії *post mortem* вимірювали довжину передньо-задньої осі очного яблука за допомогою цифрового штангенциркуля (Торех). У плазмі крові щурів визначали вміст загального холестерину (ОХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і низької щільності (ХС ЛПНЩ), дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА), в сітківці — рівень ДК і МДА і розраховували індекси атерогенності. Дані статистично обробляли з використанням параметричного методу *t*-критерію Стьюдента за допомогою програми Statistica.

Результати. Виявлено виражені порушення показників ліпідного обміну (підвищення рівня ОХ, ХС ЛПНЩ,

ТГ і зниження ХС ЛПВЩ) і їх співвідношення в плазмі крові щурів як за умов стрептозотоцинового діабету, так і при поєднанні міопії і діабету. У групі тварин з деприваційною міопією істотних змін рівня ОХ, ТГ, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ не виявлено, що свідчить про відсутність порушень ліпідного обміну при розвитку міопічного процесу. У наших дослідженнях не виявлено достовірної різниці між показниками ліпідограми у тварин з моделлю діабету і при поєднанні моделювання діабету і міопії. Дослідження показників ПОЛ при деприваційній міопії виявили статистично незначне підвищення рівня МДА і ДК - як в плазмі крові, так і в сітківці щурів з міопією по відношенню до контролю. Моделювання стрептозотоцинового діабету викликало значні зміни вмісту продуктів ПОЛ в плазмі крові і сітківці щурів. Рівень МДА в сітківці щурів при діабеті був підвищений в 3,8 рази ($p < 0,001$), а при моделюванні стрептозотоцинового діабету на тлі міопії в 4,6 рази ($p < 0,001$) по відношенню до контрольної групи. Аналогічні зміни відзначалися і при аналізі вмісту ДК в сітківці щурів: підвищення на 118,8% ($p < 0,001$) при діабеті і на 169,4% ($p < 0,001$) при діабеті на тлі міопії щодо контролю. Зіставлення рівня продуктів ПОЛ в сітківці у щурів з діабетом на тлі міопії відносно групи тільки з діабетом показало наявність статистично незначущих змін.

Висновки. Виявлено порушення рівня показників ліпідного обміну в периферичній крові як за умов стрептозотоцинового діабету, так і при діабеті в поєднанні з осьовою міопією. Не встановлено вірогідної різниці маркерів ліпідного метаболізму між групами з діабетом і діабетом на тлі осьової міопії. Наявність осьової міопії не погіршує стан ліпідного обміну за умов стрептозотоцинового діабету у щурів. Експериментально підтверджена активація процесів ПОЛ (підвищення рівня ДК і МДА) в плазмі крові і сітківці очей щурів за умов стрептозотоцинового діабету, а також доведена активація цього механізму при діабеті, розвиненому на тлі осьової міопії. Вірогідної різниці між показниками ПОЛ в групах діабет і діабет на тлі міопії не виявлено.

Ключові слова: деприваційна міопія, діабет II типу, сітківка, показники ліпідного обміну, перекисне окислення ліпідів, щури, експеримент