

Значення регуляторних впливів на ліпідний метаболізм при ускладненому цукровому діабеті 2-го типу

Л.В. Натрус¹, Л.В. Гайова¹, М.Ю. Биховець², Ю.С. Осадчук¹, С.Е. Коновалов¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ;

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ;
e-mail: Lnatrus777@gmail.com

Досліджено екзогенні та ендогенні регуляторні впливи на стан ліпідного метаболізму за допомогою вивчення жирнокислотного складу їжі та експресії регуляторного протеїну L-FABP у 43 осіб без діабету (23 із підвищенням вмісту глюкози та/або холестерину крові, 20 – група контролю) та у 76 пацієнтів з ускладненим цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2). Основною відмінністю ліпідного обміну пацієнтів з ЦД2 та осіб без діабету виявлено суттєву різницю перерозподілу вмісту жирних кислот (ЖК) у мембранах еритроцитів у вигляді підвищення в 1,5 раза вмісту насичених і відповідне зниження ненасичених ЖК за рахунок поліненасичених (ПНЖК), а також підвищення вмісту сироваткового протеїну L-FABP в 1,5 раза. Вживання в їжу продуктів-джерел указаних типів ЖК за показником «раціональності споживання продуктів», отриманим на основі аналізу анкет харчування, не відрізнялося в групах осіб без діабету та з ЦД2. У осіб без діабету, але з підвищеним вмістом глюкози крові та/або холестерину, виявили зменшений індекс маси тіла, незначне підвищення вмісту ПНЖК у мембранах еритроцитів, концентрацію L-FABP в 1,2 раза меншу, ніж у відносно здорових осіб і вдвічі меншу, ніж у пацієнтів з ЦД2. Можна припустити, що за певних умов, саме зменшення експресії L-FABP на тлі підвищення вмісту ПНЖК у клітинах, не погіршує стан метаболічних зсувів, а запобігає розвитку ожиріння і діабету. Відсутність прямої залежності між екзогенним впливом у вигляді вживання продуктів-джерел ЖК та перерозподілом вмісту цих кислот у мембранах еритроцитів, що є ознакою розвитку діабету, але наявність зв'язку експресії внутрішньоклітинного регуляторного протеїну L-FABP із вмістом ЖК, дає підставу вважати ендогенні клітинні механізми основою глибокого порушення ліпідного гомеостазу.
Ключові слова: жирні кислоти; L-FABP; харчовий раціон; еритроцитарні мембрани.

ВСТУП

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є причиною приблизно 90% всіх випадків ЦД і входить в число 10 провідних причин смерті в усьому світі. У звіті Міжнародної федерації діабету (IDF) прогнозується значне збільшення випадків цього захворювання, а до 2045 р. очікується, що в цілому 629 млн дорослих будуть хворих на ЦД [1]. ЦД2 характеризується гіперглікемією в результаті неадекватного виробництва інсуліну та утилізації глюкози. Нездоровий спосіб життя, недостатність фізичної активності і їжа з надмірним вмістом

жиру, в тому числі рафінованих вуглеводів, асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ЦД2 через зниження чутливості клітин до інсуліну та подальшу недостатність функції β-клітин [2]. Хоча підтримка здорового способу життя, використання гіполіпідемічних і гіпоглікемічних препаратів залишається ефективним для зменшення інсулінорезистентного (ІР) стану, зростання захворюваності на метаболічний синдром вимагає подальшого вивчення патологічних механізмів, залучених у розвиток ІР. Оскільки тривала дія підвищеного вмісту жирних кислот (ЖК) відіграє ключову роль у розвитку ІР і ЦД2,

© Л.В. Натрус, Л.В. Гайова, М.Ю. Биховець, Ю.С. Осадчук, С.Е. Коновалов

це робить їх привабливою терапевтичною стратегією. Нікотинова кислота та її аналоги є лікарськими засобами, що знижують вміст ЖК у плазмі. Однак їх корисність обмежена, тому що початкове зниження цього показника незмінно супроводжується різким піком ЖК [3], який підвищує ІР, принаймні, тимчасово. Тому механізми розвитку ЖК-індукованої інсулінорезистентності активно вивчаються.

Окиснення ЖК є багатостадійним процесом. Після надходження у клітину за допомогою транспортерів, зокрема білка, що зв'язує ЖК (FABP, англ., fatty acid binding protein), вони розщеплюються різними тканинами для виробництва енергії [4–6]. L-FABP (FABP1) – печінкова форма FABP є найбільш універсальним шапероном [7], який відіграє значну роль у попередженні токсичності, оскільки зв'язує вільні потенційно токсичні молекули. Надмірний вміст ЖК токсичний для клітин, і протеїн L-FABP розглядають як захисний механізм, що зв'язує довголанцюгові ЖК, а потім направляє їх до відповідних сайтів внутрішньоклітинного видалення та окиснення (мітохондрії, пероксисоми) або накопичення (ендоплазматичні ретикулум, ліпідні краплі) [8].

Значення харчового жиру у розвитку ЦД2 досліджували протягом багатьох десятиліть. Ще Kinsell та співавт. (1959), імовірно, першими повідомили про те, що споживання жиру може впливати на дію інсуліну у людей. Найбільш поширеними харчовими ЖК є олеїнова, лінолева, пальмітинова та стеаринова кислоти, саме вони переважають у плазмі та в складі тканинних ліпідів, як основні «мажорні». Склад ЖК харчового раціону значною мірою визначає відносну доступність і зберігання ЖК у тканинах [9], що може відігравати важливу роль у підвищенні чутливості до інсуліну та зниженні ризику діабету та його ускладнень [10]. Механізми, що лежать в основі взаємозв'язку харчових ЖК та розвитку ЦД2, залишаються незрозумілими, однак визнаним є те, що якість харчових жирів впливає на композицію ЖК

клітинної мембрани та на її функцію, включаючи пластичність мембрани, проникність іонів та поєднання з рецептором і спорідненість рецептора інсуліну [11]. Такі зміни, у свою чергу, можуть впливати на чутливість до інсуліну і тканин всього організму.

Метою нашої роботи було дослідження ендогенних та екзогенних факторів регуляторного впливу на стан ліпідного метаболізму у пацієнтів без діабету та з ускладненим ЦД2 за допомогою вивчення жирнокислотного складу їжі та експресії регуляторного протеїну L-FABP.

МЕТОДИКА

У дослідженні взяли участь 119 осіб, яких поділили на три групи. До 1-ї ввійшли 20 відносно здорових осіб без порушень вуглеводного та ліпідного обміну; до 2-ї – 23 особи з певними метаболічними зсувами у вигляді змінених, відносно референтних меж, показників ліпідного та вуглеводного обміну; до 3-ї – 76 хворих із діагностованим ЦД2, із тривалістю понад 15 років (Me = 16,5 років, QI–QIII 10–20 років, min-max 4–37 років), у яких за результатами офтальмологічного обстеження виявлені мікросудинні ускладнення у вигляді діабетичної ретинопатії різної стадії. У всіх пацієнтів був вивчений вміст гормонів щитоподібної залози для виключення наявності гормональних порушень. Дослідження було виконано з урахуванням існуючих біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення соціальних досліджень із залученням пацієнтів і лікарів (засідання комісії з біоетики НМУ імені О.О. Богомольця № 128 від 23.12.2019 р.).

Вимірювання біохімічних показників та газово-рідинну хроматографію вмісту ЖК виконували в лабораторіях НМУ імені О.О. Богомольця за стандартними методиками. Вміст L-FABP визначали в сироватці крові методом ELISA реагентами Human L-FABP «Huscult Biotech». Для вивчення особливостей харчування нами була розроблена анкета, на

питання якої пропонували відповідати всім обстеженим.

Статистичний аналіз результатів виконували за допомогою пакета IBM SPSS Statistics 23 та програми MedStat. Перевірку розподілу показників на відповідність закону Гауса проводили за критерієм Шапіро–Уїлка. Для непараметричних результатів використовували критерій χ^2 та Крускала–Уолліса, Манна–Уїтні з урахуванням поправки Бонфероні. Для опису результату груп наводили значення медіани (Me) та процентилей 25-й (P_{25}) та 75-й (P_{75}). Діаграми надавали у вигляді стовпчиків із вказанням довірчим інтервалом (ДІ 95%) або Box-and-Whiskerplot. Відмінності вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Аналіз антропометричних та гендерних показників не виявив статичної різниці в групах: медіана віку в 1-й групі становила 57 [51–63], у 2-й – 57 [50–65] та в 3-й – 63 [57,5–68,5] років. Жінок в 1-й групі було 65%, в 2-й – 70%, в 3-й – 55% ($\chi^2 P = 0,34$). Індекс маси тіла в 1-й був 29,41 [27,5–33,8], 2-й – 27,69 [26,4–30,72], 3-й – 28,05 [25,45–32] кг/м². Раніше ми описали порівняння в цих групах низки біохімічних показників, які використовуються в клініці для скринінгу ліпідного та вуглеводного обміну і жирнокислотного спектра мембран еритроцитів [12]. Виявлено, що обстежені 1-ї та 2-ї груп достовірно не відрізнялися за вмістом загального холестерину та ЛПНЩ, а пацієнти з ЦД2 (3-тя група) за вказаними показниками не відрізнялися від значень 1-ї. За вмістом ЛПВЩ і тригліцеридів взагалі не спостерігали вірогідної різниці в групах. Ми вважаємо, що відсутність різниці біохімічних показників в 1-й та 3-й групі відображає низьку інформативність вказаних параметрів для характеристики тривалих порушень метаболізму.

Основною відмінністю ліпідного обміну пацієнтів з ускладненим тривалим ЦД2 та

осіб без діабету була суттєва різниця перерозподілу вмісту ЖК у мембранах еритроцитів у вигляді підвищення «насиченості». У пацієнтів з ЦД2 цей показник був вищим, ніж у 1-й групі: пальмітинової (С:16) в 1,5 раза, міристинової (С:14), пентадеканової (С:15) та маргаринової (С:17) вдвічі ($P < 0,05$). Вміст насиченої стеаринової (С:18) ЖК достовірно не змінювався. Вміст ненасичених ЖК змінювався різнонаправлено: лінолевої (С18:2) та арахідонової (С20:4) зменшувався в 1,5 і 1,7 раза відповідно. Вміст ліноленової (С18:3) підвищувався вдвічі, а олеїнової (С18:1) достовірно не змінювався.

Водночас наявність метаболічних зсувів у хворих 2-ї групи супроводжувалася незначним підвищенням вмісту ННЖК та ПНЖК у клітинних мембранах ($P > 0,05$). Відомо, що у людей з неушкодженими клітинами підшлункової залози ЖК є сильними стимуляторами секреції інсуліну і саме це стає компенсаторним механізмом, який запобігає розвитку резистентності до інсуліну [3]. Імовірно підвищення вмісту ННЖК за рахунок ПНЖК наразі сприяє активної секреції неушкоджених β -клітин і підвищує вміст інсуліну, що запобігає поглибленню метаболічних порушень до діабету і може розглядатися як протекторний механізм.

У цій роботі ми наводимо результати аналізу анкетування, яке проводили для усіх пацієнтів про особливості їх харчування. При складанні переліку питань анкети та варіантів відповідей була врахована ідея піраміди харчування, розроблена Уолтером Вілетом у Гарвардській школі громадського харчування, за якою важливе значення має фізична активність, підвищене споживання мінеральної води та щоденного вживання овочів і фруктів. Слід зазначити, що в наших попередніх працях [13] ми надаємо результати аналізу багатьох факторів, які можуть визначити негенетичні впливи на розвиток ЦД2 та його ускладнень. Був проведений аналіз способу життя, дотримування дієти, фізичного навантаження, вживання води,

фруктів тощо. Але в цій роботі ми наводимо лише ті дані, які дають можливість кількісно поррахувати ступінь надходження в організм аліментарним шляхом продуктів-джерел ЖК, які ми вивчали в мембранах клітин.

Кожний вид продуктів був обраний із урахуванням джерела ЖК [14]. Наприклад, НЖК виявляються переважно в продуктах тваринного походження: масло, м'ясо, молочні продукти, сало і яловичий жир. Основними джерелами ПНЖК є холодноводні риби: скумбрія, сардини, оселедець і лосось, а джерела олеїнової кислоти та інших мононенасичених ЖК є олива, авокадо і олійні (арахіс, волоські горіхи, мигдаль).

При заповненні анкети треба було вказати частоту вживання (кожного дня, 1-2 рази на тиждень, 1-2 рази/3-4 рази на місяць, ніколи/вкрай рідко тощо) зазначених продуктів при звичайному раціоні, наприклад за останні 2 міс. Відповіді, згідно з всесвітніми авторитетними рекомендаціями з дієтології, ранжували у вигляді шкали: А – рекомендовано, Б – припустимо, В – не бажано, Г – не рекомендовано, Д – вкрай не рекомендова-

но. Далі, для кількісної оцінки результатів, варіантам відповідей призначали бали від 1 до 5, де А – «5», а Д – «1». Таким чином, кожний пацієнт отримував кількісний бал, залежно від того, наскільки раціонально, з точки зору рекомендацій харчування, він вживає різні продукти, із вмістом ЖК. Розраховували показник «раціональності вживання ЖК», як суму балів, в умовних одиницях для кожного пацієнта і середній у групі. Аналіз дав можливість кількісно проаналізувати в групах особливості раціону обстежених осіб із визначенням вживання різних видів ЖК (рис. 1).

Як видно із наведених результатів частота вживання продуктів-джерел різних ЖК практично не відрізняється у осіб без діабету та пацієнтів з ЦД2, також і серед обстежених 1-ї та 2-ї груп. Найвищий бал раціоналізму був притаманний вживанню НЖК, а найнижчий – ПНЖК. Із відповідей анкети ми також виявили, що вживання продуктів так званої «середземноморської кухні», які багаті на ПНЖК, у нашому раціоні є непопулярним. І така особливість харчування однаковою

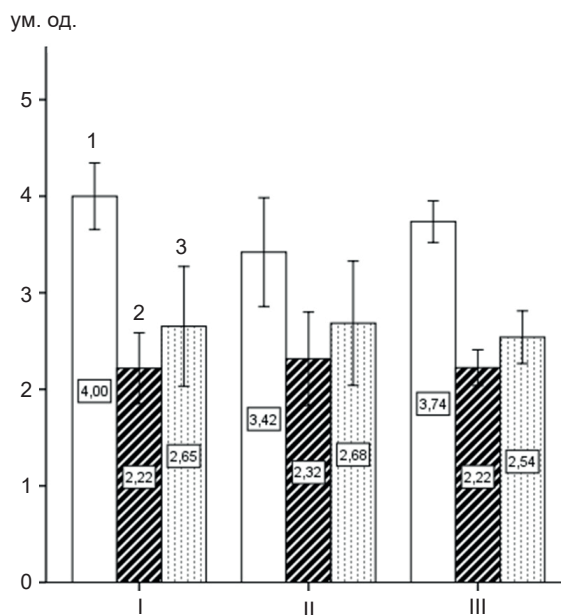


Рис. 1. Порівняння показників «раціональності вживання жирних кислот» за результатами аналізу харчового раціону у обстежених осіб; I – контрольна група; II – особи з метаболічними зсувами; III – пацієнти з ЦД2. 1 – насичені жирні кислоти, 2 – поліненасичені, 3 – мононенасичені. *P < 0,05 порівняно з контрольною групою

мірою характерна для всіх опитаних. Зважаючи на користь цих продуктів для організму можна в черговий раз пропонувати визначити вживання продуктів, які вміщують ПНЖК, як валеологічну рекомендацію, але вона буде єдиною і для здорових осіб, і для пацієнтів з порушенням метаболізму.

Надалі для наочності отриманих результатів, ми наводимо порівняння ліпідного складу продуктів раціону за показником «раціональності вживання ЖК» із вмістом відповідних видів ЖК у клітинах організму, які ми виміряли в еритроцитарних мембранах (рис. 2).

Із діаграм видно, що сумарний вміст НЖК у мембранах еритроцитів у 2-ї групи дещо зменшений порівняно з контролем. Ступінь вживання продуктів-джерел НЖК за показником раціональності незначно зменшена у 2-й групі порівняно з 1-ю, але ця різниця недостовірна. Така сама тенденція спостерігається і при аналізі вживання в їжу продуктів-джерел ПНЖК та вмісту їх в еритроцитах – недостовірне підвищення в 2-й групі порівнянні з 1-ю. Водночас, виявлена значна різниця між вмістом НЖК та ПНЖК у мембранах клітин та вживанням продуктів джерел цих кислот у 3-й групі. Як ми вже

вказували, у пацієнтів з ЦД2 вміст НЖК у мембранах був підвищений в 1,5 раза, а показник раціональності їх вживання практично не відрізняється від значень в 1-й групі. Вміст ПНЖК в еритроцитарних мембранах у хворих на ЦД2 був в 1,6 раза менший, а показник раціональності їх вживання за даними анкети практично не відрізнявся порівняно з 1-ю групою. Таким чином, якщо вважати, що в 3-й групі маркером порушення ліпідного обміну є перерозподіл ЖК, то можна зробити висновок про відсутність прямої залежності між вживанням харчових ЖК і розвитком діабету. Є повідомлення про вплив продуктів (жиру або олії) в раціоні на експресію транскрипційних факторів, що беруть участь у ліпогенезі і окисненні ЖК, а також деяких цільових генів у печінці. За даними авторів експресія цих генів підвищувалася після тривалого вживання дієти з високим вмістом жирів, зменшувалась у відповідь на харчування із малим вмістом жиру і залежала від типу жиру [15, 16]. Вірогідно, порушення ліпідного обміну, які ми виявили у пацієнтів з ЦД2, розвиваються за рахунок відмінності ендогенних механізмів регуляції.

Як було зазначено, одним з важливих внутрішньоклітинних транспортерів ЖК

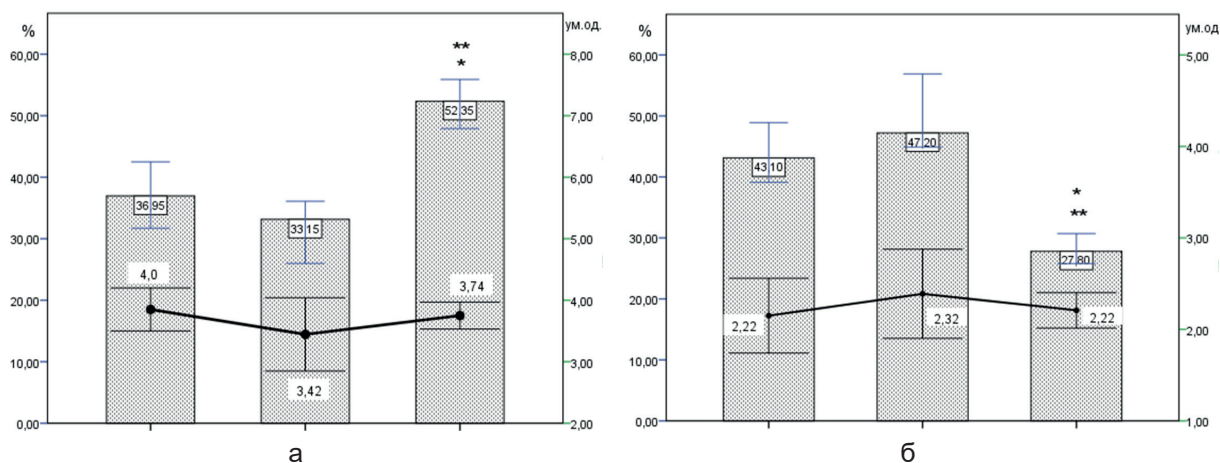


Рис. 2. Зіставлення вмісту жирних кислот (ЖК); (%) у мембранах еритроцитів (стовпчики, ліва шкала) та показника «раціональності вживання ЖК» (лінія, ум. од.) у обстежених осіб: а – за вмістом насичених ЖК, б – поліненасичених; 1 – контрольна група; 2 – особи з метаболічними зсувами; 3 – пацієнти з ЦД2. *P < 0,05 порівняно з контролем, **P < 0,05 порівняно зі значеннями у осіб з метаболічними зсувами

є протеїн FABP, який може модулювати клітинну адаптивну мультигенову відповідь на збільшений потік довголанцюгових ЖК або порушену утилізацію в клітині ЖК [8]. Нашим наступним кроком було визначення концентрації L-FABP у сироватці обстежених осіб (рис. 3). Виявлено, що в 1-й групі цей показник [медіана, QI–QIII] становить 10,1 [7,8–12,1] нг/мл, у 2-й менше, ніж в 1-й, але не достовірно (8,5 [4,4–10,5] нг/мл), а у 3-й групі він підвищений порівняно зі значеннями у 1-й групі практично в 1,5–2 рази ($P < 0,05$) (15,7 [9,9–25,2] нг/мл).

ОБГОВОРЕННЯ

Нині немає чіткого розуміння щодо механізмів специфічного впливу FABP на клітинну біологію і ліпідний обмін в організмі людини, але є бачення потенційної ролі, як ендогенного регулятора енергетичного обміну. Також існують клінічні спостереження, щодо зв'язку вмісту L-FABP у сироватці крові пацієнтів з ожирінням та IP [8, 16, 17].

Відомо, що абляція гена L-FABP сприяла збільшенню маси тіла мишей при вживанні звичайної їжі та уразі перебування на дієті з

високим вмістом глюкози, а у мишей дикого типу дієта з високим вмістом глюкози навпаки знижувала її приріст [7]. Дослідники розглядають наступний механізм: абляція L-FABP інгібує поглинання ЖК, зменшує їх внутрішньоклітинний транспорт/дифузію, інгібує естрифікацію ЖК та окиснення ПНЖК і їх орієнтацію на ядро, таким чином, перенаправляє харчові ПНЖК для зберігання в жировій краплі, що сприяє ожирінню [8].

Цікавим є клінічне спостереження [17] про вміст білка L-FABP у сироватці крові, який позитивно корелює з ожирінням і резистентністю до інсуліну у молодих китайців. Автори висловлюють думку, що L-FABP може відігравати важливу роль у запобіганні вікового або аліментарного ожиріння [7], а «парадоксальне» збільшення вмісту L-FABP у сироватці у пацієнтів з ожирінням є компенсаторним підвищенням активності організму для протидії метаболічному стресу, викликаного ожирінням. Водночас, можливо, що ожиріння викликає стійкість до дії L-FABP, призводячи до його компенсаторного росту. Автори зазначають, що дизайн дослідження обмежує інтерпретацію його результатів, особливо щодо причинно-наслідкових взає-

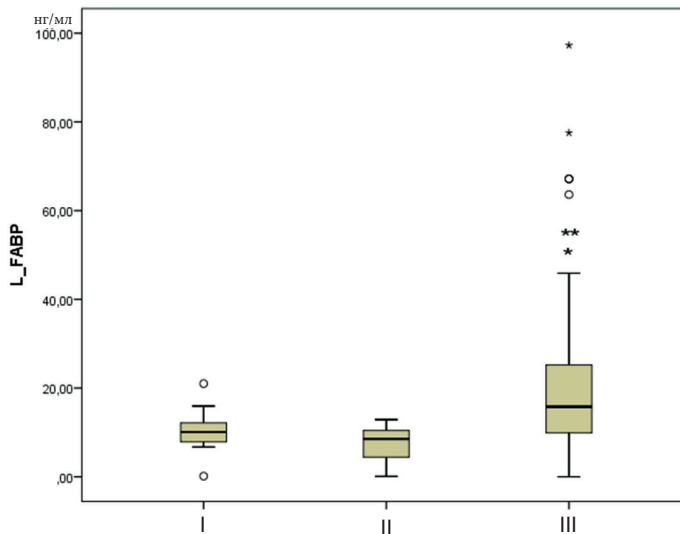


Рис. 3. Концентрація L-FABP (нг/мл) у сироватці крові обстежених осіб: I – контрольна група; II – особи з метаболічними зсувами; III – пацієнти з ЦД2. * $P < 0,05$ порівняно з контролем, ** $P < 0,05$ порівняно зі значеннями осіб з метаболічними зсувами

модій, оскільки не встановлено джерело накопичення L-FABP у сироватці крові. Хоча він у достатній кількості є в цитоплазмі печінки, але експресується в декількох інших місцях, включаючи кишечник, підшлункову залозу, нирки, легені і шлунок, специфічна функція L-FABP може бути пов'язана з його тканинним розподілом і внутрішньоклітинною локалізацією. І головне, дослідження було проведено серед китайських молодих людей, що живуть в східному районі [17]. Залишається питання, як можуть бути екстрапольовані відмінності в експресії L-FABP із урахуванням генетичного фону на інших вибірках, що потребує продовження подібних досліджень.

За нашими результатами, порушення ліпідного метаболізму у вигляді ЦД2 чітко корелює із підвищеним вмістом протеїну L-FABP. Однак у групу з ЦД2 були включені пацієнти із різною тривалістю діабету і різним ступенем прогресування ускладнень. Вірогідно, вміст L-FABP розрізняється і за цими критеріями.

Історично вважалося, що уявлення про патогенез ЦД2 обертається навколо осі «глюкоза-інсулін», і діабет є розладом, в першу чергу, пов'язаним з порушенням метаболізму глюкози. Пізніше його патогенез почали розглядати в контексті основних порушень ліпідного обміну [19]. Експериментальні докази того, що зниження функції ендокринного апарату підшлункової залози супроводжується кетонемією, а при її видаленні порушується метаболізм ЖК наводять на думку, що ожиріння або, точніше, вплив на організм продуктів окиснення надлишкової жирової тканини випереджають пошкоджувальну дію гіперглікемії [2].

Сьогодні доведено, що підвищення в плазмі вмісту вільних ЖК відіграє ключову роль в розвитку ЦД2, викликаючи ІР. Цей механізм є зрозумілим через усвідомлення еволюційного шляху раціонального використання енергетичного «палива» в організмі. Відповідно до гіпотези «економного» гена

[20], ймовірність того, що людина виживе під час голоду, буде збільшена, якщо вона зможе накопичувати енергію (у вигляді жиру) у разі надлишку їжі, а потім під час голодування збережений жир може бути використаний. Для цього адіпоцити поглинають і зберігають ЖК, а при зменшенні надходження в організм продуктів, що вміщують «легкі» джерела енергії вуглеводи, ЖК вивільняються із жирової тканини і інші тканини використовують їх як енергетичне паливо. Але, якщо вміст ЖК у плазмі підвищується більш, ніж на кілька годин, виникає ЖК-індукована ІР, яка сприяє збереженню вуглеводів для окиснення тканинами, наприклад, нервовою, котра не використовує інший енергетичний субстрат. Це дуже обґрунтований механізм для раціонального виживання і роботи мозку під час голодування, або в другій половині вагітності, коли резистентність до інсуліну у матері зберігає глюкозу для зростаючого плоду, але в інших випадках ЖК-індукована ІР стає контрпродуктивною [2].

Оскільки ЖК можуть індукувати ІР як у печінці, так і в м'язах, слід очікувати, що у всіх людей з надмірною масою або ожирінням, які мають підвищений вміст цих кислот у плазмі, може бути підвищена концентрація глюкози. Проте це не так, тільки половина людей з надмірною масою мають аномальний вміст глюкози. В дослідженні стану здоров'я і харчування (NHANES III) показано, що лише 23% людей з індексом маси тіла ≥ 25 кг/м² мали порушення вмісту глюкози (натще) або толерантності до неї, і лише у 23% був діабет [21].

Boden і співавт. [2] вивчали причини виникнення діабету і дійшли висновку, що у багатьох людей з ожирінням він ніколи не розвивається, оскільки, за умов повноцінного функціонування β -клітин підшлункової залози, ЖК є сильними стимуляторами секреції інсуліну і це стає компенсаторним механізмом, який запобігає розвитку ІР. Авторами експериментально показано, що тривалі (2–4 дні) підвищення вмісту ЖК у плазмі, спочатку знижували, а потім потенціювали глюко-

зоіндуковану секрецію інсуліну у здорових добровольців. Крім того, є спостереження, що у пацієнтів з ожирінням без діабету і з діабетом, підвищений плазмовий вміст ЖК підтримували 30–50% базальної секреції інсуліну [3]. Можливо, в групі із метаболічними зсувами, підвищення вмісту ННЖК за рахунок ПНЖК і зменшений вміст внутрішньоклітинного протеїну L-FABP відображує пристосувальний механізм, який відіграє певну «протекторну» роль, створює умови циркуляції в крові вільних ЖК як стимуляторів інсулінової секреції і через це тривала гіперглікемія не переходить у діабет. Хоча, ці механізми ще залишаються не з'ясованими.

Таким чином, вивчення регуляторних факторів порушення ліпідного обміну показало відсутність прямої залежності між екзогенним впливом у вигляді аліментарного вживання продуктів-джерел ЖК і розвитком діабету, але виявило зв'язок експресії внутрішньоклітинного регуляторного протеїну L-FABP із перерозподілом вмісту ЖК у мембранах еритроцитів як важливої ознаки ЦД2, що дає підставу вважати ендogenous клітинні механізми основою глибокого порушення ліпідного гомеостазу.

ВИСНОВКИ

Основною відмінністю стану ліпідного обміну пацієнтів з ускладненим тривалим ЦД2 та осіб без діабету виявлена суттєва різниця перерозподілу вмісту ЖК у мембранах еритроцитів у вигляді вірогідного підвищення в 1,5 раза вмісту НЖК і відповідне зниження ННЖК за рахунок ПНЖК.

Вживання в їжу продуктів-джерел вказаних типів ЖК за розрахованим показником «раціональності споживання продуктів», отриманим на основі аналізу анкет харчування, не відрізнялося в групах осіб без діабету та з ЦД2.

У пацієнтів з ЦД2 виявили підвищення вмісту сироваткового протеїну L-FABP в 1,5 раза відносно значень здорових осіб, що

може бути маркером порушень ендogenous регуляторного механізму ліпідного обміну.

У осіб без діабету, але з підвищеним вмістом глюкози крові та/або холестерину, виявили зменшене значення індексу маси тіла, незначне підвищення вмісту ПНЖК у мембранах еритроцитів та сироваткового L-FABP в 1,2 раза менше, ніж у здорових осіб і вдвічі, ніж у пацієнтів з ЦД2. Можна припустити, при наявності метаболічних зсувів, саме зменшення експресії L-FABP на тлі підвищення вмісту ПНЖК в клітинах запобігає розвитку ожиріння і діабету.

Проведене дослідження дає підставу припустити протекторну роль протеїну L-FABP, який регулює обмін ЖК у клітинах, забезпечує зв'язок ендogenous регуляції та екзогенних впливів, як важливих факторів, що впливають на метаболізм ліпідів організму.

Джерела фінансування. Робота виконана, як фрагмент Держбюджетної НДР «Вивчити значення генетичних чинників та зовнішніх впливів у розвитку і прогресуванні мікроциркуляторних ускладнень при цукровому діабеті 2-го типу» № держреєстрації 0118U001214, строки виконання 2018–2020 р.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

**Л.В. Натрус, Л.В. Гаевая, М.Ю. Быховец,
Ю.С. Осадчук, С.Э. Коновалов**

ЗНАЧЕНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ ВЛИЯНИЙ НА ЛИПИДНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Исследованы экзогенные и эндогенные регуляторные воздействия на состояние липидного метаболизма с помощью оценки жирнокислотного состава пищи и экспрессии регуляторного белка L-FABP у 43 человек

без диабета (23 с повышенным содержанием глюкозы и/или холестерина крови, 20 – группа контроля) и у 76 пациентов с осложненным сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Основным отличием липидного обмена пациентов с СД2 и лиц без диабета оказалось существенное различие перераспределения жирных кислот (ЖК) в мембранах эритроцитов в виде повышения в 1,5 раза содержания насыщенных и снижения ненасыщенных ЖК за счет полиненасыщенных (ПНЖК), а также повышение уровня сывороточного протеина L-FABP в 1,5 раза. Употребление в пищу продуктов-источников указанных типов ЖК по показателю «рациональности потребления продуктов», полученного на основе анализа анкет питания, не отличалось у лиц без диабета и с СД2. У лиц без диабета, но с повышенным уровнем глюкозы крови и/или холестерина, обнаружили уменьшенный индекс массы тела, незначительное повышение ПНЖК в мембранах эритроцитов, концентрацию L-FABP в 1,2 раза меньше, чем у относительно здоровых лиц и в 2 раза меньше, чем у пациентов с СД2. Можно предположить, что при определенных условиях, именно уменьшение экспрессии L-FABP на фоне повышения ПНЖК в клетках, не усугубляет метаболические сдвиги, а предотвращает развитие ожирения и диабета. Отсутствие прямой зависимости между экзогенным воздействием в виде употребления продуктов-источников ЖК и перераспределением содержания этих кислот в мембранах эритроцитов как признака развития диабета, но наличие связи экспрессии внутриклеточного регуляторного белка L-FABP с содержанием ЖК, позволяет считать эндогенные клеточные механизмы основой глубокого нарушения липидного гомеостаза.

Ключевые слова: жирные кислоты; L-FABP; пищевой рацион; эритроцитарные мембраны.

L.V. Natrus¹, L.V. Gayova¹, M.Yu. Byhovets²,
Yu.S. Osadchuk¹, S.E. Kononov¹

THE VALUE OF REGULATORY EFFECTS ON LIPID METABOLISM IN DURING COMPLICATED DIABETES MELLITUS

Exogenous and endogenous regulatory effects on lipid metabolism were studied by examining the fatty acid (FA) composition of food and the expression of the regulatory protein L-FABP in 43 individuals without diabetes (23 of them had increased blood glucose and cholesterol level and 20 formed a control group) and 76 patients with complicated diabetes mellitus (DM2). The main difference of lipid metabolism in patients with diabetes mellitus and non-diabetic patients was in the redistribution of FA content in erythrocyte membranes in the form of a 1.5-fold increase ($P < 0.05$) in the content of saturated FA and decrease in unsaturated FA due to polyunsaturated FA (PUFA) and an increase of the serum protein L-FABP 1.5 times ($P > 0.05$). Eating food sources of various FAs according to the indicator of “rationality of food consumption”, which was obtained from food questionnaires analysis, did not dif-

fer in groups of people without diabetes and with diabetes. In the non-diabetic group with elevated blood glucose and cholesterol level, we revealed a decreased body mass index, a slight increase in PUFA in erythrocyte membranes and serum level L-FABP was 1.2 times lower than in relatively healthy subjects ($P > 0.05$) and 2 times less than in patients with DM2 ($P < 0.05$). It can be assumed, that under certain conditions, in the presence of metabolic shifts, it is the reduction of L-FABP expression with increased PUFA in cells that prevents the development of obesity and diabetes. Thus, the absence of a direct relationship between exogenous influences in the form of FA-source food products and the development of diabetes, the relationship between the expression of intracellular regulatory protein L-FABP and the redistribution of FA content in erythrocyte membranes allow us to consider endogenous cellular mechanisms as the basis of a deep violation of lipid homeostasis.

Keywords: fatty acids, L-FABP, diet, erythrocyte membranes.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv;

²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv;

e-mail: Lnaturus777@gmail.com

REFERENCES

1. International diabetes federation annual report 2015. https://www.oedg.at/pdf/1606_IDF_Atlas_2015_UK.pdf
2. Boden G, Chen X and Iqbal N. Acute lowering of plasma fatty acids lowers basal insulin secretion in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes*. 1998;47(10):1609-12.
3. Boden G, Laakso M. Lipids and glucose in type 2 diabetes. What is the cause and effect? *Diabetes Care*. 2004;27(9):2253-59.
4. Choromańska B, Myśliwiec P, Dadan J, Hady HR, Chabowski A. The clinical significance of fatty acid binding proteins. *Postepy Hig Med Dosw* (Online). 2011;65:759-63.
5. Gajda AM, Zhou YX, Agellon LB. Direct comparison of mice null for liver- or intestinal fatty acid binding proteins reveals highly divergent phenotypic responses to high-fat feeding. *J Biol Chem*. 2013;288(42):30330-44.
6. Wang Gu Qi, Bonkovsky HL, de Lemos A, Burczynski FJ. Recent insights into the biological functions of liver fatty acid binding protein 1. *Lipid Res*. 2015;56:2238-47.
7. Atshaves BP, GMartin G, Hostetler HA et al. Liver fatty acid binding protein and obesity. *J Nutr Biochem*. 2010;21(11):1015-32.
8. Hodson L, Skeaff CM, Fielding BA. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake. *Prog Lipid Res*. 2008;47(5):348-80.
9. Mann JI. Nutrition recommendations for the treatment and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome: an evidenced-based review. *Nutr Rev*. 2006;64(9):422-27.
10. Risérus U, Willett WC, Hu FB et al. Dietary fats and pre-

- vention of type 2 diabetes. *Prog Lipid Res.* 2009;48(1): 44-51.
11. Rykov SO, Bykhovets MY, Natrus LV. Features of the lifestyle as a factor of the risk of development and progression of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus of 2 types. *ArkhOftal'mol Ukr.* 2019;5(3):54-61.
 12. Bykhovets M. Information value of biochemical markers for evaluation of lipid dysmetabolism secondary to hyperglycaemia in patients with diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus. *East Eur Sci J (Warsaw, Poland).* 2019;9(49)/1:19-25.
 13. Frota KMG, Matias ACG, Arêas JAG. Influence of food components on lipid metabolism: scenarios and perspective on the control and prevention of dyslipidemias. *Food Sci Technol.* 2010;30(Suppl. 1), 7-14.
 14. Camargo A, Meneses ME, Pérez-Martínez P, et al. Dietary fat modifies lipid metabolism in the adipose tissue of metabolic syndrome patients. *Genes Nutr.* 2014;9(4):409.
 15. Tovar AR, Díaz-Villaseñor A, Cruz-Salazar N et al. Dietary type and amount of fat modulate lipid metabolism gene expression in liver and in adipose tissue in high-fat diet-fed rats. *Arch Med Res.* 2011;42(6):540-53.
 16. 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. 2012. *PLoS ONE* 7(11).
 17. Wang Gu Qi, Bonkovsky HL, de Lemos A, Burczynski FJ. Recent insights into the biological functions of liver fatty acid binding protein 1. *J Lipid Res.* 2015;56:2238-47.
 18. McIntosha AL, Barbara P, Martina AGG. Effect of liver fatty acid binding protein (L-FABP) gene ablation on lipid metabolism in high glucose diet (HGD) pair-fed mice. *Mol Cell Biol Lipids.* 2019;1864(7): 985-1004.
 19. McGarry JD. What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science.* 1992; 258,(5083):766-70.
 20. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992;35(7):595-601.
 21. Benjamin SM, Valdez R, Geiss LS, Rolka DB, Narayan KM. Estimated number of adults with prediabetes in the US in 2000: opportunities for prevention. *Diabetes Care.* 2003;26:645-49.

*Матеріал надійшов
до редакції 11.09.2019*