

Глюкозні транспортери сімейства GLUT у патогенезі проліферативної діабетичної ретинопатії пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

В.М. Ганюк¹, О.В. Петренко¹, Л.В. Натрус²

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ;

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ; e-mail: Lnatrus777@gmail.com

Надходження глюкози до нейронів мозку і сітківки опосередковується специфічним полегшенням транспортом за участю натрійнезалежних переносників глюкози сімейства GLUT. Вивчення механізмів транспорту глюкози із подальшим фармакологічним або генетичним інгібування транспортерів розглядається як перспективний напрямок зменшення глюкозотоксичного ушкодження сітківки для запобігання діабетичної ретинопатії. Вивчали вміст GLUT1, GLUT3, GLUT4, а також фактора, індукованого гіпоксією (HIF-1 α) у плазмі пацієнтів з різною стадією проліферативної діабетичної ретинопатії (ПДР), тривалістю цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) до 20 та понад 20 років. Дослідження вмісту транспортерів у плазмі крові проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу із використанням наборів Elabscience (США). Не виявлено достовірної різниці вмісту в плазмі крові GLUT1 та GLUT4 у пацієнтів із ПДР порівняно з контрольною групою, а вміст GLUT3 у них був удвічі вищим. Вміст HIF-1 α також був на 25% більшим. Не спостерігалося достовірних коливань вмісту транспортерів GLUT1, GLUT3, GLUT4 та HIF-1 α залежно від тривалості ЦД2, ступеня поглиблення ПДР і рівня гіперглікемії. Кореляційний аналіз виявив статистично значущу двобічну кореляцію вмісту GLUT3 із концентрацією глюкози крові ($r = 0,581$), вмістом глікованого гемоглобіну ($r = 0,553$), GLUT1 ($r = 0,440$), GLUT4 ($r = 0,372$). Консервативність вмісту GLUT1 у досліджених групах дає підставу вважати експресію протеїну генетично детермінованою для базової підтримки гомеостазу. Підвищення вмісту GLUT3 у пацієнтів з ПДР, яке не залежить від ступеня ушкодження сітківки, тривалості ЦД2 і концентрації глюкози, визначає цей механізм транспорту до клітини, як основну патогенетичну ланку глюкозотоксичності в нейронах на тлі хронічної гіперглікемії. Інсулінзалежний транспортер GLUT4, імовірно, не залучений до виникнення ПДР на тлі ЦД2.

Ключові слова: транспортери глюкози; GLUT1; GLUT3; GLUT4; HIF-1 α ; гіперглікемія; порушення вуглеводного обміну; проліферативна діабетична ретинопатія.

ВСТУП

Гомеостаз глюкози в крові має фундаментальне значення для підтримки фізіологічних функцій та здоров'я. Гіпоглікемія, що може виникнути під час голодування та лікування діабету інсуліном, збіднює нейрони та енергію, яка вкрай потрібна для забезпечення синапатичної передачі, а хронічний її перебіг викликає мікросудинні ускладнення, такі як ретинопатія, нефропатія, енцефалопатія [1].

Сітківка одна з найбільш метаболічно активних тканин в організмі. Глюкозу вона отримує через два бар'єри: ретинальні капілярні ендотеліальні клітини і ретинальний пігментний епітелій, шар епітеліальних клітин, з'єднаних щільними контактами, який розташований між елементами фоторецепторів і судинної оболонкою. Наявність цих бар'єрів у нервовій тканині запобігає пасивній дифузії глюкози та інших речовин в інтерстиціальний простір, що оточує нервові клітини. Натомість надходження

глюкози опосередковується специфічним, полегшеним транспортним процесом за участю членів сімейства натрійнезалежних переносників глюкози – GLUT. Глюкозні транспортери ідентифіковані понад 25 років, активно вивчаються, але й досі механізм регуляції транспорту через них залишається предметом дискусії [2–4].

Завдяки GLUT1 глюкоза з крові проникає в цитоплазму ендотеліальних клітин послідовно проходячи через мембрани: люменальну та аблюменальну. Доведений асиметричний вміст транспортерів в ендотелії на різних мембранах 1:4 [5]. Через астроцитарну ізоформу GLUT1 глюкоза потрапляє в нейроглию і лише потім через GLUT3 вона заходить у цитозоль нейрональних клітин. Нині у людей ідентифіковано 14 різних GLUT. В умовах основного обміну більшість з них, особливо GLUT4, значною мірою залучені до інсулінозалежних механізмів та відіграють важливу роль у поглинанні глюкози адипоцитами, клітинами серця та скелетних м'язів, а також у гомеостазі глюкози у всьому організмі [6].

Вивчення механізмів розвитку діабетичної ретинопатії (ДР) через індуковану гіперглікемією продукцію вільних радикалів кисню, які призводять до ушкодження сітківки, залишаються важливими напрямками досліджень [7]. Особлива зацікавленість викликають механізми проліферативної ДР, коли виникають масивні крововиливи в сітківку, склоподібне тіло, неоваскуляризація диска та/або периферичних ділянок сітківки, фіброзна тканина з зони преретинальних крововиливів тощо.

Дослідження показали, що фактор, індукований гіпоксією (HIF-1 α), може відігравати ключову роль в умовах гіпоксії, а гени-мішені сприяють неоваскуляризації сітківки [8]. Його експресія корелює з прогресуванням захворювання при ранній ДР, ангиогенез сітківки тісно пов'язаний із підвищенням цього показника через посилення експресії фактора зростання ендотелію судин (VEGF).

[9]. За даними імуногістохімічних досліджень, інгібування HIF-1 α пригнічувало експресію VEGF та гальмувало ангиогенез. Проте залишається нез'ясованою можливість використання цього шаперона для оцінки тканинної гіпоксії у пацієнтів із розвинутою ретинопатією.

Метою нашої роботи було вивчення вмісту GLUT1, GLUT3, GLUT4, HIF-1 α у плазмі пацієнтів з різною стадією проліферативної ДР та тривалістю ЦД2 для з'ясування ролі регуляції глюкозного транспорту у патогенезі ДР.

МЕТОДИКА

До обстеження були залучені 106 пацієнтів офтальмологічної клініки із встановленим діагнозом ПДР. Усі вони погодилися брати участь у дослідженні і власноруч підписували інформовану згоду. Біоетичні аспекти дослідження були розглянуті і затверджені комісією з біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол № 1 від 11.01.2021 р.). Були виконані загальноприйняті офтальмологічні обстеження: візометрія, рефрактометрія, статична периметрія Humphrey, тонометрія, біомікроскопія, за необхідністю – гоніоскопія, офтальмоскопія лінзою Goldman, оптична когерентна томографія на OCTDRI Triton («Topcon»; Японія) у режимі «макула». Обстеження сітківки проводили фундус-камерою з фотографуванням очного дна у 7 перехресних полях згідно з протоколом Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Флюоресцентну ангиографію виконували за показаннями. Відповідно до шкали ETDRS [10], у 46 пацієнтів визначали помірну (Moderate PDR, level 65), у 32 – тяжку (High-risk PDR, level 71–75) та у 28 – прогресуючу ПДР (Advans_PDR, level 81–85). Для лабораторного дослідження у пацієнтів брали венозну кров в об'ємі 3–4 мл. Збір проводили в умовах маніпуляційного кабінету у пробірки із фіолетовою кришкою

об'ємом 4 мл, що містили (EDTA, К3) як антикоагулянт. Після центрифугування плазму відбирали в окрему пробірку типу Епендорф. Матеріал маркірували та заморожували при -20°C . Перед дослідженням розморозували однократно.

Пацієнтів розподілили на 2 групи: до I увійшли з тривалістю ЦД2 до 20 років (46 осіб; жінок 56%) віком 62 [57–66] років (Me [Q1-Q3]), до II – із діабетом понад 20 років (60 пацієнтів; жінок 53%) віком 65 [60–68, 25] років. Особи (43 добровольці; жінок 56%) без ознак ЦД та ретинопатії, які звернулися для профілактичного огляду в клініко-діагностичну лабораторію Університетської клініки НМУ імені О.О. Богомольця і були зіставні за віком із пацієнтами з ПДР, увійшли до контрольної групи.

Вміст GLUT1, GLUT3, GLUT4, HIF-1 α визначали у плазмі крові методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) на напівавтоматичному аналізаторі RT2100C («RAYTO», Китай) із використанням наборів Elabscience (Human CLUT1 # E-EL-H1822, Human CLUT3 # E-EL-H1824, Human CLUT4 # E-EL-H1825, Human HIF-1 α # E-EL-H1277) у лабораторії Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця за стандартними методиками.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою ліцензованого (користувач – НМУ імені О.О. Богомольця) статистичного пакету IBM SPSS Statistics, версія 23.0 (SPSS Inc., США). Розраховували коефіцієнт кореляції Пірсона (r), з P -значенням, 95%-й довірчий інтервал для коефіцієнта кореляції. Для перевірки розподілу на нормальність використано критерій Шапіро-Уїлка. Показники мали нормальний розподіл, тому статистичні відмінності між групами аналізували однобічним тестом ANOVA з урахуванням поправки Бонфероні. Різницю вважали статистично значущою при $P < 0,05$. Результати були описані як середнє значення та похибка середнього.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вміст GLUT1 у плазмі пацієнтів з ПДР та осіб контрольної групи був практично однаковий і становив $11,46 \pm 0,06$ та $11,09 \pm 0,09$ нг/мл відповідно. Не було відмінностей показника при різній тривалості ЦД2: у I групі він сягав $11,26 \pm 0,08$ нг/мл, а в II $11,62 \pm 0,08$ нг/мл. Поглиблення ПДР також не супроводжувалося зміною вмісту GLUT1 у плазмі крові (рисунок).

Проте вміст GLUT3 у пацієнтів та здорових осіб достовірно відрізнявся і був удвічі більшим. При цьому тривалість ЦД2 не була пов'язана із вмістом GLUT3. У групах I та II вміст транспортера становив $11,11 \pm 0,21$ і $11,18 \pm 0,2$ нг/мл відповідно. На вміст GLUT3 не впливала ступінь ушкодження сітківки.

Вміст GLUT4 також достовірно не відрізнявся. У плазмі пацієнтів сягав $34,45 \pm 0,42$ нг/мл, що на 9% вище, ніж у здорових осіб. В групах I та II він становив $35,09 \pm 0,54$ та $33,93 \pm 0,61$ нг/мл відповідно. Поглиблення ПДР також суттєво не змінювало вміст транспортера.

Успішність корекції порушення вуглеводного обміну у пацієнтів оцінювали за вмістом глюкози та глікованого гемоглобіну (HbA1C). У середньому в групах пацієнтів вміст глюкози сягав $10,34 \pm 0,62$ ммоль/л, а HbA1C $7,74 \pm 0,34\%$. Значення суттєво не відрізнялися залежно від ступеня поглиблення ПДР або тривалості ЦД2.

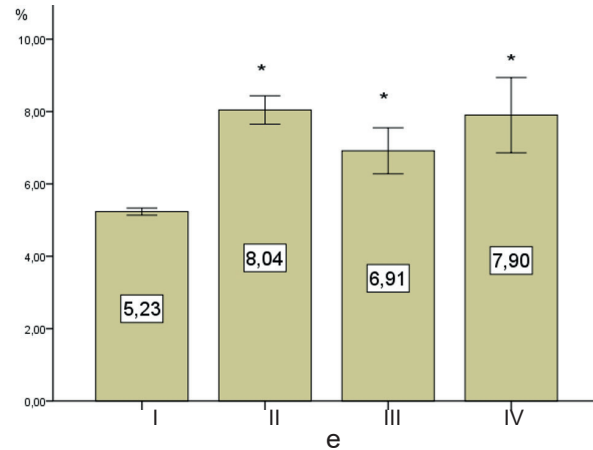
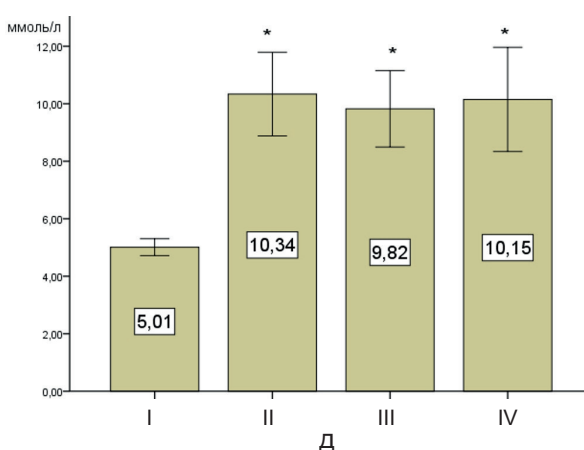
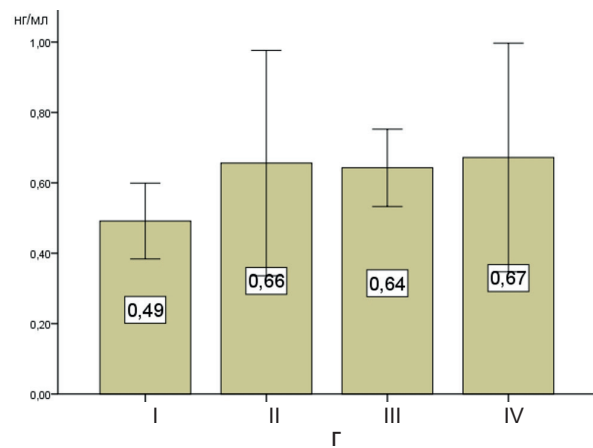
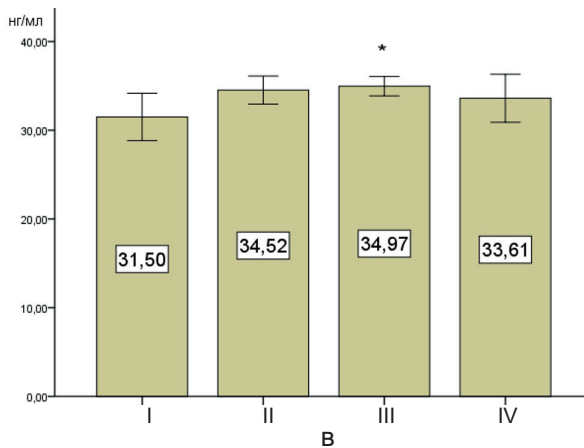
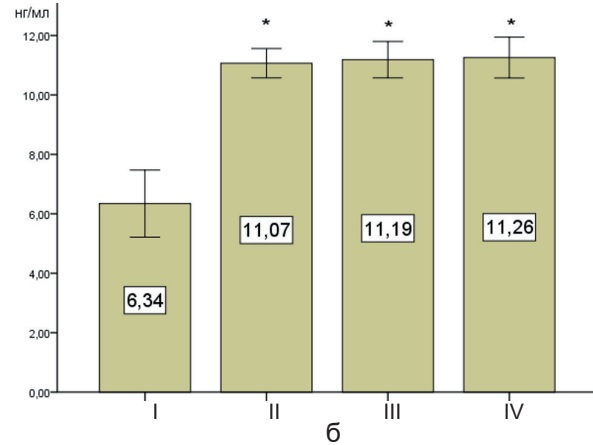
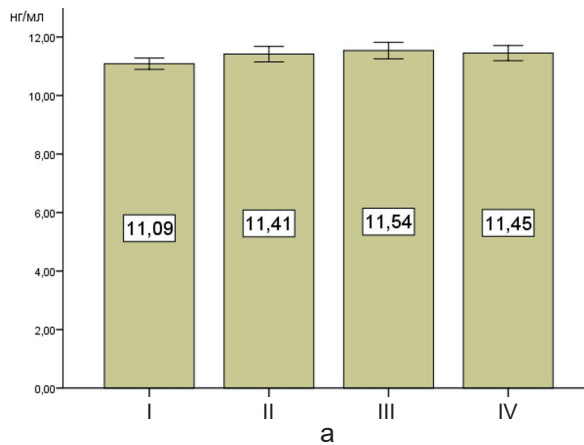
Вміст HIF-1 α у здорових осіб становив $0,49 \pm 0,05$ нг/мл, що на 25% менше, ніж у хворих пацієнтів. Він достовірно не відрізнявся залежно від ступеня поглиблення ПДР та тривалості ЦД2.

Кореляційний аналіз виявив достовірну, двобічну кореляцію вмісту GLUT3 та глюкози крові ($r = 0,581$), глікованого гемоглобіну ($r = 0,553$), GLUT1 ($r = 0,440$), GLUT4 ($r = 0,372$).

Kumagai із співавт. [2] довели, що істотна частина (приблизно 50%) всього клітинного GLUT1 знаходиться у цитозольних схови-

щах ендотеліальної клітини і не контактує з поверхнею плазматичної мембрани. Однак у відповідь на зовнішні подразники, такі як фактори росту, вони можуть швидко переміщатися до плазматичної мембрани, де

беруть участь у опосередкованні проникнення глюкози до клітини. Також дослідники продемонстрували локальне (на люменальній поверхні) 20-кратне підвищення вмісту GLUT1 у ретинальних ендотеліальних клі-



Вміст транспортерів GLUT1 (а), GLUT3 (б), GLUT4 (в), фактора індукованого гіпоксією (г), глюкози (д) та глікованого гемоглобіну (е) у плазмі крові обстежених: I – контроль, II – пацієнти з помірною, III – тяжкою; IV – прогресуючою ПДР. *P < 0,05 порівняно з контролем

тинах посмертних зразків сітківки 3 осіб із тривалим діабетом, але без клінічних ознак ДР.

В експериментах на щурах було показано, що 6-годинне голодування значно підвищувало вміст ендотеліального GLUT1 та нейронального GLUT3 у мембранних фракціях білків гіпоталамуса і не впливало на астроцитарну ізоформу GLUT1. Було висловлене припущення, що збільшення притоку глюкози в позаклітинну рідину та нейрони внаслідок підвищення експресії цих транспортерів є першою лінією захисту на початковій фазі метаболічних порушень у відповідь на харчову депривацію [11].

Протилежні дані отримали Knott та співавт. [12], які за допомогою вимірювання мРНК, виявили посилення транскрипції GLUT1 та GLUT3 у відповідь на підвищення концентрації глюкози в культурах ендотеліальних клітин сітківки людини. Дослідники вважають, що зміни транспорту глюкози в ендотелії внутрішнього гематоретинального бар'єра є підставою для розвитку мікросудинних уражень сітківки при тривалому ЦД.

Пізніше були запропоновані напрямки лікування ДР через зменшення глюкозотоксичного uszkodження сітківки фармакологічним або генетичним інгібуванням транспортерів [13], зокрема GLUT1 у нейронах сітківки для запобігання патології. Однак, незважаючи на спроби з'ясувати молекулярні та біохімічні механізми, пов'язані з дією окисного стресу та гіперглікемії на тлі ЦД2, шляхів запобігання ДР досі не досягнуто.

Враховуючи численні експериментальні докази про фізіологічні регуляторні властивості транспортерів, зокрема GLUT1, який асиметрично розподіляється по полюсах ендотелію, нашою нульовою гіпотезою була наявність відмінностей у розподілі молекули в досліджуваних групах. Ми зважали на дані про підвищення вмісту GLUT1 у сітківці тварин на ранній стадії ДР, що було доведено за допомогою імуногістохімії, аналізу

вестерн-блот [13]. Ця ж група дослідників продемонструвала результати поступового зниження вмісту продуктів глікації в сітківці за допомогою генетичної та фармакологічної модуляції (блокування) транспортера GLUT1 у тварин, які дали підставу розглядати GLUT1 у нейронах сітківки як цільову молекулу для зменшення ризику розвитку ДР.

Водночас дані інших дослідників у цьому напрямку суперечливі: деякі демонструють відсутність змін [2], зниження [6] або підвищення [12] вмісту GLUT1 у сітківці при ЦД. Зрозуміло, що визначення безпосередньо молекули-транспортера в сітківці тварини не може бути прямо екстрапольовано на стан нейронів людини і на вміст транспортера у плазмі. Те що гіперглікемія впливає на цитоплазматичний протеїн GLUT1, але не на мРНК, з одного боку підкреслює, що вміст транспортера у тварин регулюється посттрансляційною модифікацією та обміном у діабетичній сітківці, але з іншого – свідчить про ймовірну генетичну детермінованість його вмісту.

Наші дослідження продемонстрували відсутність коливання вмісту GLUT1 у обстежених осіб. Ніякі фактори у пацієнтів (тривалість ЦД2, ступінь uszkodження сітківки, успішність або неуспішність корекції гіперглікемії) не показали відмінностей вмісту транспортера. Тому ми погоджуємося з думкою, що сталий вміст GLUT1 визначається генетичною детермінованістю протеїну в складі еритроцитів й ендотелію. Однак це припущення залишає відкритим питання про фізіологічну роль транспортера, як і про можливий фармакологічний вплив на канали транспорту глюкози до нейронів, який міг би надаватися через блокування GLUT1 за наявності неуспішної корекції глюкози у крові і запобігання глюкотоксичності.

Враховуючи факт безперешкодного шляху глюкози до нейронів через GLUT-канали ендотелію та астроцитів, стає зрозумілим етіологія uszkodження нейронів продуктами глікації. Наші результати про достовірне дво-

кратне підвищення вмісту GLUT3 у пацієнтів з ПДР дають підставу вважати, що саме цей факт є критично важливим патогенетичним механізмом виникнення ДР. Підвищення вмісту GLUT3 у осіб із гіперглікемією, який навпаки мав би зменшуватися і бути перешкодою та/або регулятором надходження зайвої глюкози до нейронів, зокрема сітківки, визначає схильність нервової тканини до ушкодження. І це в черговий раз пояснює запропоновану майже 25 років тому теорію етіології ДР, яка постулювала, що індукована гіперглікемією продукція вільних радикалів кисню лежить в основі ушкодження сітківки [14].

Ми не очікували суттєвих змін у вмісті GLUT4 у плазмі крові обстежених, але передбачали кореляцію із їхнім індексом маси тіла. Оскільки він найбільше експресується в жировій тканині, скелетних м'язах, серці і є чутливим до інсуліну. GLUT4 переноситься із внутрішньоклітинних компартментів у плазматичну мембрану у відповідь на позаклітинний інсулін. Після прийому їжі, багатої глюкозою, коли її вміст підвищується та індукувалася секреція інсуліну підшлунковою залозою, повинен включитися захисний механізм: прискорене через GLUT4 інсулінопосередковане поглинання глюкози адипоцитами та м'язовими клітинами має протидіяти підвищенню вмісту глюкози у крові [1]. Однак є думка, що цей регуляторний контур «дефектний» при ЦД2, оскільки знижена чутливість інсулінових рецепторів у жирових і м'язових клітинах [1].

Доведено, що GLUT4 експресується в нейронах, де він часто коекспресується з GLUT3 і бере участь у забезпеченні енергією головного мозку тварин для збудження нейронів. Підвищена потреба в енергії при активації нейронів під час фізичних вправ, інтелектуального навантаження або емоційного стресу, сприяє експресії GLUT4 у плазматичну мембрану аксонів і знаходиться під контролем активованої протеїнкінази [15]. Ми виявили високу пряму кореляцію

між транспортерами GLUT4 та GLUT3, але не виявили кореляційних зв'язків GLUT4 із стадією поглиблення ПДР. Показано відсутність достовірного коливання вмісту HIF-1 α і кореляції між ним і ступенем поглиблення ПДР за офтальмологічними критеріями (за рівнями ETDRS). Враховуючи вплив HIF-1 α на експресію VEGF, можна припустити, що поглиблення ПДР у цих пацієнтів не супроводжується інтенсивним ангиогенезом. Імовірно, такий механізм найбільш розвинутий на ранніх стадіях ДР або на стадії переходу із НПДР до ПДР. Але це лише наше припущення, яке потребує подальшого вивчення вказаних маркерів у тому числі і на тваринних моделях із дослідженням локальних процесів у тканині сітківки, а не в загальному кровотоці.

Отже, незважаючи на численні спроби втрутитися в молекулярні та біохімічні шляхи, пов'язані з окисним стресом та гіперглікемією, запобігти ДР досі неможливо. Тому вивчення механізмів надходження глюкози до сітківки, її метаболізму та виникнення окисного ушкодження залишаються важливими галузями досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено відсутність достовірного коливання вмісту GLUT1 у плазмі крові пацієнтів із різною стадією ПДР та тривалістю ЦД2 і осіб контрольної групи, що дає підставу вважати експресію протеїну генетично детермінованим явищем, синтез якого визначається генами підтримки гомеостазу («housekeeping genes»).

2. Підвищення вдвічі вмісту транспортера GLUT3 у пацієнтів з ПДР, яке не залежить від ступеня ретинопатії, тривалості ЦД2 і успішності корекції вмісту глюкози, визначає механізм посиленого транспорту глюкози до нейрона на тлі хронічної гіперглікемії як важливу патогенетичну ланку ретинопатії.

3. Відсутність достовірного коливання вмісту інсулінзалежного GLUT4 у пацієнтів

із ПДР та осіб контрольної групи, визначає, що транспортер не залучений до механізмів розвитку ретинопатії та її поглиблення.

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 co-authors of the article.

V.M. Ganyuk¹, O.V. Petrenko¹, L.V. Natrus²

GLUCOSE TRANSPORTERS OF GLUT FAMILY IN THE PATHOGENESIS OF PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

¹ Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv;

² Bogomolets National Medical University, Kyiv;

e-mail: Lnatrus777@gmail.com

The supply of glucose to neurons of the brain and retina is carried out by a specific, facilitated transport with the participation of sodium-independent glucose transporters of the GLUT family. Studying the mechanisms of glucose transport with pharmacological or genetic inhibition of transporters is considered as a promising way to reduce glucose-toxic damage to the retina to prevent diabetic retinopathy. We studied the content of GLUT1, GLUT3, GLUT4 and Hypoxia inducible factor 1 alpha (HIF-1 α) in the plasma of patients with different stages of proliferative diabetic retinopathy (PDR), duration of type 2 diabetes (T2D) was up to 20 and over 20 years, and control group. Research on the level of transporters in the blood plasma was carried out by the method of immuno-enzymatic analysis using Elabscience kits (USA). No significant difference in the GLUT1 and GLUT4 blood plasma content was found between patients with PDR and control individuals, and the GLUT3 content was 2-fold higher. Also, the content of HIF-1 α was 25% higher. No significant fluctuations in the content of transporters GLUT1, GLUT3, GLUT4, HIF-1 α were found depending on the duration of T2DM, the degree of deepening of PDR and the level of hyperglycemia. Correlation analysis revealed a significant two-way correlation of the GLUT3 index with blood glucose level ($r = 0.581$), HbA1C ($r = 0.553$), GLUT1 ($r = 0.440$) and GLUT4 ($r = 0.372$). The conservatism of GLUT1 transporter content in the studied groups gives a reason to consider protein expression as genetically determined for the basic maintenance of homeostasis. The GLUT3 content increase in patients with PDR, which does not depend on the retinal damage degree, duration of T2D and glucose concentration, defines this mechanism of transport as the main pathogenetic link of glucose toxicity in neurons against the background of chronic hyperglycemia.

Insulin-dependent transporter GLUT4 is probably not involved in the occurrence of PDR under of T2D.

Keywords: glucose transporters; GLUT1; GLUT3; GLUT4; HIF-1 α ; hyperglycemia; disbalance of carbohydrate metabolism; proliferative diabetic retinopathy.

REFERENCES

1. Le HG, Shakoor A. Diabetic and retinal vascular eye disease. *Med Clin North Am.* 2021;105(3):455-72.
2. Kumagai AK, Glasgow BJ, Pardridge WM. GLUT1 glucose transporter expression in the diabetic and nondiabetic human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:2887-94.
3. Shima T, Taniguchi K, Tokumaru Y, Inomata Y, Arima J, Lee SW, Takabe K, Yoshida K, Uchiyama K. Glucose transporter-1 inhibition overcomes imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumor cells. *Oncol Rep.* 2022;47(1):7.
4. Chen H, Zhang X, Liao N, Ji Y, Mi L, Gan Y, Su Y, Wen F. Decreased expression of Glucagon-like peptide-1 receptor and Sodium-glucose co-transporter 2 in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;17;13: 1020252.
5. Pardridge WM, Boado RJ. Molecular cloning and regulation of gene expression of blood-brain barrier glucose transporter. In: *The Blood-brain Barrier. Cellular and Molecular Biology*, 1993; pp. 395-440. Raven Press, New York.
6. Leão LL, Tangen G, Barca ML, et al., Does hyperglycemia downregulate glucose transporters in the brain? *Med Hypothes.* 2020;139:109614.
7. Bhatti JS, Sehrawat A, Mishra J, et al. Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: Current therapeutics strategies and future perspectives. *Free Rad Biol Med.* 2022;184:114-34.
8. Li HY, Yuan Y, Fu YH, Wang Y, Gao XY. Hypoxia-inducible factor-1 α : A promising therapeutic target for vasculopathy in diabetic retinopathy. *Pharmacol Res.* 2020;159:104924.
9. Zhang D, Lv FL, Wang GH. Effects of HIF-1 α on diabetic retinopathy angiogenesis and VEGF expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(16):5071-6.
10. Davis M, Fisher M, Gangnon R, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early treatment diabetic retinopathy study report 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39: 233-52.
11. Dakic T, Jevdjovic T, Lacic I, et al. Food for thought: short-term fasting upregulates glucose transporters in neurons and endothelial cells, but not in astrocytes. *Neurochem Res.* 2019;44:388-99.
12. Knott RM, Robertson M, Muckersie E, Forrester JV. Regulation of glucose transporters (GLUT-1 and GLUT-3) in human retinal endothelial cells. *Biochem J.* 1996;15;318:313-7.

13. Holoman NC, Aiello JJ, Trobenter TD, et al. Reduction of Glut1 in the neural retina but not the RPE alleviates polyol accumulation and normalizes early characteristics of diabetic retinopathy. *J Neurosci.* 2021;7;41(14):3275-99.
14. Wu Y, Zou H. Research progress on mitochondrial dysfunction in diabetic retinopathy. *Antioxidants (Basel).* 2022;15;11(11):2250.
15. Ashrafi G, Wu Z, Farrell RJ, Ryan TA. GLUT4 mobilization supports energetic demands of active synapses. *Neuron.* 2017;93:606-15.

*Матеріал надійшов
до редакції 14.02.2023*