

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ, ДИСКУСІЇ, ПОДІЇ

П. А. Бездітко, В. В. Клименко

Харківський національний медичний університет МОЗ України
– м. Харків, Україна

УДК 617.735–002.633.66–092

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ПАТОГЕНЕЗУ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

У статті представлено огляд сучасних досліджень молекулярних механізмів розвитку діабетичної ретинопатії. Розглянуто роль молекул родини селектинів (Р-, Е- і L-селектини), котрі відповідають за роллінг лейкоцитів уздовж ендотеліоцитів, молекул адгезії ICAM-1 (міжклітинна молекула адгезії), VCAM-1 (судинна молекула адгезії) та молекул, задіяних у трансміграції лейкоцитів: PECAM-1 (тромбоцитарно-ендотеліальні молекули адгезії), JAM (вузлові молекули адгезії) та VAP-1 (судинний білок-1 адгезії). Вивчення згаданих механізмів перспективне для визначення об'єктивних біомаркерів запалення, розрахунку прогнозу хвороби та розробки стратегій лікування.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, патогенез, молекулярні механізми, молекули адгезії.

Цукровий діабет (ЦД) – одне з найбільш поширених хронічних захворювань [1]. У світі, за даними Міжнародної Діабетичної Федерації, у 2015 році 415 млн осіб віком 20–79 років страждали на ЦД (кожна 11 людина планети) та до 2040 р. кількість хворих може зрости до 642 млн (кожна 10 людина).

Серед ускладнень ЦД одним з найбільш поширених та тяжких є діабетична ретинопатія (ДР). Вона розвивається у 80 % хворих на ЦД впродовж 20 років та є основною причиною втрати зору людей працездатного віку [2, 3]. У системному огляді *Yau J. W.*, 2012, який включав 35 досліджень за 1980–2008 рр., охоплював 22 896 пацієнтів із ЦД 1-го та 2-го типів, встановлено, що 34,6 % хворих страждає на ДР та у 7 % відмічається тяжка форма хвороби, котра загрожує сліпотою [4]. Якщо екстраполювати ці дані на розповсюдженість ЦД, то у світі до 143,6 млн осіб страждає на ДР, серед яких 29,5 млн мають загрозу повної втрати зору. За даними ВООЗ, ДР складає 4,8 % усіх випадків сліпоти у світі [1].

ЦД складає важливу економічну проблему – на лікування людей з цією патологією за 2015 р. витрачено 12 % усіх світових ресурсів в медичній галузі, що складає 673 млрд доларів [1].

У патогенезі більшості ускладнень ЦД, і ДР зокрема, значну роль відіграє запалення – неспецифічна захисна реакція на пошкодження тканин. Але якщо запалення зберігається протягом тривалого часу, спостерігаються розширення, підвищення проникності судин, акумуляція лейкоцитів, які пошкоджують тканини шляхом тривалої секреції медіаторів і токсичних радикалів кисню [5–7].

ДР, за протоколом ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study), поділяється на 2 стадії: непроліферативну (НПДР) та проліферативну (ПДР). На ранніх стадіях ДР починається з судинних уражень, які включають втрату перичитів, потовщення базальної мембрани, утворення капілярних мікроаневризми і облітерацію капілярів. Як наслідок, зменшується перфузія та відбуваються ішемічні зміни сітківки, котрі призводять до її неоваскуляризації та розвитку ПДР з подальшими тяжкими ускладненнями, такими як крововилив у скловидне тіло та відшарування сітківки.

Для лікування ДР використовується багато терапевтичних стратегій (нестероїдні та стероїдні проти-запальні препарати, антикоагулянти та ін.), але найбільш перспективними є моноклональні антитіла до

конкретних медіаторів, факторів, молекул. Саме така таргетна терапія дозволяє отримати максимальний позитивний ефект при мінімальних побічних діях. Прикладом є anti-VEGF терапія (блокада фактору росту судин – Vascular endothelial growth factor) при лікуванні ПДР. Останні дослідження Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (2015), які велися впродовж двох років, продемонстрували переваги даної терапії у порівнянні з панретинальною лазерною коагуляцією, що традиційно застосовується при лікуванні ДР [8]. На сучасному етапі розвитку науки перспективним щодо лікування та профілактики ДР є вивчення та модуляція запалення саме на молекулярному рівні. Стаття присвячена огляду наукових робіт, що вивчали запалення на молекулярному рівні при ДР.

Взаємодія лейкоцитів з ендотеліальними клітинами опосередкована молекулами адгезії, рівень яких підвищується в судинах сітківки, і судинної оболонки ока при ДР, і як результат – запальні клітини накопичуються в тканинах хоріоретинальної оболонки [9]. Значне накопичення поліморфоядерних лейкоцитів спостерігається в пріоретині мікроаневризми [10]. Встановлено кореляцію між підвищеною кількістю лейкоцитів і рівнем пошкоджень капілярів у померлих пацієнтів з ДР та в експерименті у мавп з ЦД [11]. Дослідження на тваринах з модельованою ДР показали, що лейкоцити прикріплюються до ендотелію та пошкоджують ендотеліальні клітини, збільшуючи проникність судин сітківки [12]. При аналізі фіброваскулярних мембран у пацієнтів з ДР встановлено наявність лейкоцитів та Т-лімфоцитів. Інфільтрація вірогідно корелювала з тяжкістю ретинопатії і несприятливим прогнозом [13]. Взяті разом, ці дані підтверджують роль лейкоцитів у руйнуванні гомеостазу судин та розвитку проліферативних пошкоджень сітківки.

Міграція лейкоцитів до тканин є основою запального процесу. Ліганди на поверхні лейкоцитів взаємодіють у вигляді каскаду з молекулами адгезії на ендотелії судин, обумовлюючи міграцію лейкоцитів із судинного русла до тканин. Виділяють наступні етапи: захоплення, роллінг, міцна адгезія та трансміграція.

Захоплення і роллінг опосередковані молекулами родини селектинів, які бувають трьох видів – Р-, Е- і L-селектини [14]. Р-селектин зберігається в гранулах ендотеліальних клітин і тромбоцитів. Е-селектин, глікозилований трансмембранний білок, присутній виключно на ендотеліальних клітинах. L-селектин представлений на багатьох підкласах лейкоцитів. Рівні селектинів збільшуються при стимуляції запальними цитокінами – такими як фактор некрозу пухлин - α та інтерлейкін - 1β . Усі селектини зв'язуються з різними типами рецептора Сіаліл-Льюїс Х (CD 15) – особливими тетрасахаридами, котрі знаходяться на багатьох клітинах та обумовлюють адгезію [15]. Р-селектин також взаємодіє з глікопротеїновим лігандом

Р-селектину (P-selectinglycoprotein ligand-1, PSGL-1), який представлений на усіх лейкоцитах та відповідає за більшу частину роллінгу [16].

Дані про молекули родини селектинів у судинах сітківки при ДР виявляються вельми інтригуючими. Дослідження показали, що рівні Р-селектину підвищені в судинах хоріоїдеї, але не в судинах сітківки [17]. Е-селектини не були знайдені у хоріоретинальних тканинах, але визначені у скловидному тілі, особливо при ускладненні тракційним відшаруванням сітківки [18, 19]. З боку лейкоцитів спостерігається значне зменшення експресії поверхневих L-селектинів у пацієнтів із ДР у порівнянні з пацієнтами з ЦД, але без мікроангіопатії та групою контролю [20].

Причина таких відмінностей може бути обумовлена специфічною природою запалення при ДР, яке є помірно вираженим, тривалим або хронічним. Відомо, що селектини видаляються з поверхні лейкоцитів та ендотеліальних клітин за допомогою протеолітичного шеддінгу (шеддінг – злущення, видалення з поверхні клітин) під час тривалого запалення [21–23]. Дослідженнями доведено, що шеддінг селектинів посилюється на тлі прогресування діабету: таким чином, розчинні форми селектинів можуть застосовуватися як клінічні біомаркери тяжкості запалення при ДР [24].

Дійсно, підвищені рівні розчинних молекул Е-селектину в сироватці крові зареєстровані у пацієнтів з ДР і корелюють з прогресуванням хвороби [25, 26]. Розчинна молекула Е-селектину стимулює міграцію ендотеліальних клітин капілярів сітківки і ангіогенез [27]. Крім того, у пацієнтів з ПДР виявлені більш високі рівні сироваткового розчинного Р-селектину [28].

Після того, як селектини активізували лейкоцити, прокотивши їх уздовж поверхні ендотелію, інший набір молекул адгезії включається у процес *міцної адгезії*. Ця форма адгезії запезпечується молекулами суперродини імуноглобулінів – молекулами адгезії ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1, CD 54) та VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1, CD 106).

ICAM-1 взаємодіє з інтегринами – Mac-1 (macrophage-1 antigen – CD11b / CD18) і LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1 – CD11a / CD18), представлених на лейкоцитах. Недавні дослідження показали, що зв'язування селектину з PSGL-1 збільшує спорідненість ICAM-1 до LFA-1, що свідчить про взаємозв'язок роллінгу та адгезії [29].

Високий рівень експресії ICAM-1 виявлений на ендотелії судин сітківки, судинної оболонки і фіброваскулярній мембрані у пацієнтів з ЦД, його експресія корелює з числом нейтрофілів у сітківці та судинній оболонці [30, 31]. В експерименті на тваринах було підтверджено, що ICAM-1 збільшується в судинах сітківки при ДР, а блокада ICAM-1 зменшує міграцію лейкоцитів, апоптоз ендотеліоцитів клітин і проникність судин сітківки [32, 33]. Проте, в дослідженні

N. Kociok (2009) повідомлялося, що зменшення експресії ICAM-1 недостатнє, щоб запобігти ангіогенезу [34]. Подальші дослідження потрібні для з'ясування ролі ICAM-1 в розвитку ДР.

VCAM-1 експресується на ендотеліоцитах і взаємодіє з інтегрином – VLA-4 (very late antigen-4 – CD49d / CD29) на лімфоцитах, моноцитах, еозинофілах та інших типах клітин [35]. Вперше роль VCAM-1 встановлена при макросудинних ускладненнях ЦД, пізніше виявлено її важливе значення в розвитку ДР [36]. В експерименті на тваринах продемонстровано, що гіперглікемія активує експресію VCAM-1 та адгезію лейкоцитів у ретинальних судинах, а блокада VLA-4 зменшує проникність судин і синтез запальних цитокінів [37]. Підвищені рівні розчинної VCAM-1 виявлені у хворих на ЦД 2-го типу з мікросудинними ускладненнями. Подібно Е-селектину, рівні розчинної VCAM-1 підвищені в скловидному тілі пацієнтів з ДР. Доведено, що розчинна VCAM-1, спільно з Е-селектином, діє на ендотеліальні клітини як ангіогенний фактор через VLA-4-залежний механізм. Обговорюється гіпотеза, що блокада обох розчинних молекул адгезії, таких як Е-селектину та VCAM-1, може запобігти розвитку ДР [38].

Після досягнення стабільної адгезії до ендотеліальної поверхні лейкоцити (моноцити та нейтрофіли) мігрують між ендотеліоцитами вздовж міжклітинних з'єднань. Головними молекулами, котрі забезпечують процес *трансміграції*, є тромбоцитарно-ендотеліальні молекули адгезії (platelet/endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1, CD 31), вузлові молекули адгезії (Junctional adhesion molecule, JAM) та судинний білок-1 адгезії (Vascular adhesion protein-1, VAP-1).

Роль молекули адгезії PECAM-1 у патогенезі ДР ще цілком не вивчена, у ряді досліджень спостерігається зменшення молекул PECAM-1 на сітківці у процесі порушення гемато-ретинального бар'єру пацієнтів з ЦД і збільшення їхньої кількості при аналізі фіброваскулярних мембран при ПДР [39, 40].

Молекули JAM відносяться до родини імуноглобулінів, представлені на лейкоцитах, тромбоцитах, епітеліальних та ендотеліальних клітинах [41]. Вони регулюють проникність судин, лейкоцитарно-ендотеліальні взаємодії, з'єднання між епітеліальними та ендотеліальними клітинами. Існують декілька видів JAM молекул: JAM-A (JAM-1 або 106 антиген), JAM-B (VE-JAM/mJAM-3/hJAM2), JAM-C (mJAM-2/hJAM3) які взаємодіють з LFA-1, VLA-4 та MAC-1 інтегрини відповідно [42–45]. Усі вище зазначені інтегрини мають також ко-рецептори з ICAM-1, VCAM-2 рецепторами, тому JAM – опосередкована взаємодія, і це має, скоріше за все, допоміжний характер у процесі міграції лейкоцитів.

Але JAM-C грає певну роль у міграції лейкоцитів не тільки вздовж міжклітинних з'єднань, але і транс-

ендотеліально. При дослідженні ролі даної молекули в судинній проникності *in vivo* та *in vitro* встановлено, що в ендотеліоцитах макросудин JAM-C бере участь у міжклітинних контактах, а в ендотеліоцитах мікросудин JAM-C локалізовані в основному внутрішньоклітинно, і експресуються на поверхні клітин тільки при стимуляції фактором росту ендотелію судин (VEGF) або гістаміном [46].

При дослідженні ролі молекул JAM-C у розвитку проліферативних ретинопатій у гризунів, дефіцитних по JAM-C, моделювали ретинопатію недоношених та порівнювали з групою контролю. Встановлено, що видалення молекул JAM-C сприяє нормалізації проникності судин та зменшенню гіпоксії, покращенню кровообігу сітківки без патологічної неоваскуляризації [47].

Другою групою молекул, що регулюють трансміграцію лейкоцитів, зокрема моноцитів і поліморфноядерних нейтрофілів, є ендотеліальний судинний білок-1 адгезії (VAP-1) [48]. Вперше він був виявлений при запаленні синовіальних судин, потім – у шкірі, головному мозку, легенях, печінці, серці [49, 50]. У тканинах очей VAP-1 виявлений на ендотеліоцитах сітківки і судинах хоріоїдеї [51]. В експерименті на тваринах у моделі ДР блокада VAP-1 значно знижує трансміграцію лейкоцитів у сітківку [52].

VAP-1 також існує у вигляді розчинної форми в плазмі, виявлено підвищені його концентрації у сироватці пацієнтів з ЦД [53, 54]. Цікаво відзначити, що, крім своєї ролі в якості протеїну адгезії, VAP-1 має також ферментативну функцію в якості семікарбазид-чутливої амінооксидази (SSAO), яка сприяє утворенню перекису водню і аміаку, що беруть участь в окисному стресі клітин і формуванні кінцевих продуктів глікозування, обидва з яких грають значну роль в патогенезі ДР [55, 56]. У плазмі пацієнтів з ДР спостерігається значно вища активність VAP-1/SSAO у порівнянні з пацієнтами без ДР. Таким чином, розчинний VAP-1 сироватки крові і скловидного тіла може сприяти судинним ускладненням при ДР [57].

Таким чином, вивчення патогенезу ДР на сучасному етапі відбувається на молекулярному рівні. Визначення таргетних молекул адгезії, відповідальних за різні етапи формування ДР, перспективне не тільки для розуміння механізмів розвитку хвороби, об'єктивізації оцінки тяжкості та прогнозу, але важливе і для забезпечення нових лікувальних стратегій з використанням моноклональних антитіл.

Література

1. IDF Diabetes Atlas 7th Edition [Electronic resource]. – Way of acces: <http://www.idf.org/idf-diabetes-atlas-seventh-edition>. – Title from the screen.
2. Kertes P. J. Evidence Based Eye Care / P. J. Kertes, T. M. Johnson // Lippincott Williams & Wilkins. – 2007. – P. 6964–6967.

3. Prokofyeva E. Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: a literature review / E. Prokofyeva, E. Zrenner // *Ophthalmic Res.* – 2012. – Vol. 47, № 4. – P. 171–188.
4. Yau J. W. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy / J. W. Yau, S. L. Rogers, R. Kawasaki [et al.] // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35, № 3. – P. 556–564.
5. Xu H. Para-inflammation in the aging retina / H. Xu, M. Chen, J. V. Forrester // *Progress in Retinal and Eye Research.* – 2009. – Vol. 28, № 5. – P. 348–368.
6. Adamis A. P. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy / A. P. Adamis, A. J. Berman // *Seminars in Immunopathology.* – 2008. – Vol. 30, № 2. – P. 65–84.
7. Antonetti D. A. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease / D. A. Antonetti, A. J. Barber, S. K. Bronson [et al.] // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55, № 9. – P. 2401–2411.
8. Gross J. G. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network / J. G. Gross, A. R. Glassman, L. M. Jampol [et al.] // *JAMA.* – 2015. – Vol. 314. – P. 2137–2146.
9. Bevilacqua M. P. Endothelial-leukocyte adhesion molecules / M. P. Bevilacqua // *Ann Rev Immunology.* – 1993. – Vol. 11. – P. 767–804.
10. Luty G. A. Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid / G. A. Luty, J. Cao, D. S. McLeod // *American Journal of Pathology.* – 1997. – Vol. 151, № 3. – P. 707–714.
11. Kim S. Y. Neutrophils are associated with capillary closure in spontaneously diabetic monkey retinas / S. Y. Kim, M. A. Johnson, D. S. McLeod [et al.] // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54, № 5. – P. 1534–1542.
12. Jousen A. M. Suppression of Fas-FasL-induced endothelial cell apoptosis prevents diabetic blood-retinal barrier breakdown in a model of streptozotocin-induced diabetes / A. M. Jousen, V. Poulaki, N. Mitsiades [et al.] // *The FASEB Journal.* – 2003. – Vol. 17, № 1. – P. 76–78.
13. Kase S. Proliferative diabetic retinopathy with lymphocyte-rich epiretinal membrane associated with poor visual prognosis / S. Kase, W. Saito, S. Ohno, S. Ishida // *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* – 2009. – Vol. 50, № 12. – P. 5909–5912.
14. Ley K. Functions of selectins / K. Ley // *Results and Problems in Cell Differentiation.* – 2001. – Vol. 33. – P. 177–200.
15. Kaneider N. C. Therapeutic targeting of molecules involved in leukocyte-endothelial cell interactions / N. C. Kaneider, A. J. Leger, A. Kuliopulos // *FEBS Journal.* – 2006. – Vol. 273, № 19. – P. 4416–4424.
16. McEver R. P. Selectins: lectins that initiate cell adhesion under flow / R. P. McEver // *Current Opinion in Cell Biology.* – 2002. – Vol. 14, № 5. – P. 581–586.
17. McLeod D. S. Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid / D. S. McLeod, D. J. Lefler, C. Merges, G. A. Luty // *American Journal of Pathology.* – 1995. – Vol. 147, № 3. – P. 642–653.
18. Adamiec-Mroczek J. Proliferative diabetic retinopathy – the influence of diabetes control on the activation of the intraocular molecule system / J. Adamiec-Mroczek, J. Oficjalska-Młyńczak, M. Misiuk-Hojło // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 2009. – Vol. 84, № 1. – P. 46–50.
19. Limb G. A. Vascular adhesion molecules in vitreous from eyes with proliferative diabetic retinopathy / G. A. Limb, J. Hickman-Casey, R. D. Hollifield, A. H. Chignell // *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* – 1999. – Vol. 40, № 10. – P. 2453–2457.
20. Mastej K. Neutrophil surface expression of CD11b and CD62L in diabetic microangiopathy / K. Mastej, R. Adamiec // *Acta Diabetologica.* – 2008. – Vol. 45, № 3. – P. 183–190.
21. Guaiquil V. H. ADAM8 is a negative regulator of retinal neovascularization and of the growth of heterotopically injected tumor cells in mice / V. H. Guaiquil, S. Swendeman, W. Zhou [et al.] // *Journal of Molecular Medicine.* – 2010. – Vol. 88, № 5. – P. 497–505.
22. Scheller J. ADAM17: a molecular switch to control inflammation and tissue regeneration / J. Scheller, A. Chalaris, C. Garbers, S. Rose-John // *Trends in Immunology.* – 2011. – Vol. 32, № 8. – P. 380–387.
23. Gómez-Gavero M. Expression and regulation of the metalloproteinase ADAM-8 during human neutrophil pathophysiological activation and its catalytic activity on L-selectin shedding / M. Gómez-Gavero, M. Domínguez-Luis, J. Canchado [et al.] // *Journal of Immunology.* – 2007. – Vol. 178, № 12. – P. 8053–8063.
24. Noda K. Leukocyte Adhesion Molecules in Diabetic Retinopathy / K. Noda, N. Shintaro, I. Susumu, I. Tatsuro // *Journal of Ophthalmology.* – 2012. – P. 6. – Article ID 279037.
25. Matsumoto K. Comparison of serum concentrations of soluble adhesion molecules in diabetic microangiopathy and macroangiopathy / K. Matsumoto, Y. Sera, Y. Ueki [et al.] // *Diabetic Medicine.* – 2002. – Vol. 19, № 10. – P. 822–826.
26. Spijkerman A. M. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation and the progression of retinopathy in Type 2 diabetes / A. M. Spijkerman, M. A. Gall, L. Tarnow [et al.] // *Diabetic Medicine.* – 2007. – Vol. 24, № 9. – P. 969–976.
27. Olson J. A. Soluble leucocyte adhesion molecules in diabetic retinopathy stimulate retinal capillary endo-

- thelial cell migration / J. A. Olson, C. M. Whitelaw, K. C. McHardy [et al.] // *Diabetologia*. – 1997. – Vol. 40, № 10. – P. 1166–1171.
28. *Gustavsson C.* TNF- α is an independent serum marker for proliferative retinopathy in type 1 diabetic patients / C. Gustavsson, E. Agardh, B. Bengtsson, C. D. Agardh // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2008. – Vol. 22, № 5. – P. 309–316.
 29. *Hogg N.* The insider's guide to leukocyte integrin signalling and function / N. Hogg, I. Patzak, F. Willenbrock // *Nature Reviews Immunology*. – 2011. – Vol. 11, № 6. – P. 416–426.
 30. *Heidenkummer H. P.* Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and leukocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) expression in human epiretinal membranes / H. P. Heidenkummer, A. Kampik // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. – 1992. – Vol. 230, № 5. – P. 483–487.
 31. *Lutty G. A.* Effects of diabetes on the eye / G. A. Lutty // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2013. – Vol. 54, № 14. – P. 81–87.
 32. *Song H.* Expression of CD18 on the neutrophils of patients with diabetic retinopathy / H. Song, L. Wang, Y. Hui // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 245, № 1. – P. 24–31.
 33. *Zhu Q.* CD18 expression in granulocytes infiltrating the vitreous fluid in patients with diabetic retinopathy / Q. Zhu, H. P. Song // *Int J Ophthalmol*. – 2015. – Vol. 8, № 3. – P. 508–512.
 34. *Kociok N.* ICAM-1 depletion does not alter retinal vascular development in a model of oxygen-mediated neovascularization / N. Kociok, S. Radetzky, T. U. Krohne [et al.] // *Experimental Eye Research*. – 2009. – Vol. 89, № 4. – P. 503–510.
 35. *Ulbrich H.* Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules as targets for therapeutic interventions in inflammatory disease / H. Ulbrich, E. E. Eriksson, L. Lindbom // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2003. – Vol. 24, № 12. – P. 640–647.
 36. *Wautier J. L.* Blood cells and vascular cell interactions in diabetes / J. L. Wautier, M. P. Wautier // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2001. – Vol. 25, № 2. – P. 49–53.
 37. *Gustavsson C.* Vascular cellular adhesion molecule-1 (VCAM-1) expression in mice retinal vessels is affected by both hyperglycemia and hyperlipidemia / C. Gustavsson, C. D. Agardh, A. V. Zetterqvist [et al.] // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 9. – P. 1–12. – Article ID e12699.
 38. *Koch A. E.* Angiogenesis mediated by soluble forms of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 / A. E. Koch, M. M. Halloran, C. J. Haskell [et al.] // *Nature*. – 1995. – Vol. 376, № 6540. – P. 517–519.
 39. *Eshaq R. S.* The Role of Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1 (PECAM-1) Loss in Diabetic Retinopathy: In Vivo and in Vitro Studies / R. S. Eshaq, N. Harris // *Molecular and Cellular Physiology*. – 2016. – Vol. 30, № 1. – P. 950–957.
 40. *Loukovaara S.* Indications of lymphatic endothelial differentiation and endothelial progenitor cell activation in the pathology of proliferative diabetic retinopathy / S. Loukovaara, E. Gucciardo, P. Repo [et al.] // *Acta Ophthalmol*. – 2015. – Vol. 93, № 6. – P. 512–523.
 41. *Ebnet K.* Junctional adhesion molecules (JAMs): more molecules with dual functions? / K. Ebnet, A. Suzuki, S. Ohno, D. Vestweber // *Journal of Cell Science*. – 2004. – Vol. 117. – P. 19–29.
 42. *Palmeri D.* Vascular endothelial junction-associated molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily, is localized to intercellular boundaries of endothelial cells / D. Palmeri, A. van Zante, C. C. Huang [et al.] // *J. Biol. Chem*. – 2000. – Vol. 275. – P. 19139–19145.
 43. *Ostermann G.* JAM-1 is a ligand of the beta (2) integrin LFA-1 involved in transendothelial migration of leukocytes / G. Ostermann, K. S. Weber, A. Zernecke [et al.] // *Nat. Immunol*. – 2002. – Vol. 3. – P. 151–158.
 44. *Cunningham S. A.* JAM2 interacts with alpha-4 beta-1. Facilitation by JAM3 / S. A. Cunningham, J. M. Rodriguez, M. P. Arrate [et al.] // *J. Biol. Chem*. – 2002. – Vol. 277. – P. 27589–27592.
 45. *Santoso S.* The junctional adhesion molecule 3 (JAM-3) on human platelets is a counter receptor for the leukocyte integrin Mac-1 / S. Santoso, U. J. Sachs, H. Kroll [et al.] // *J. Exp. Med*. – 2002. – Vol. 196. – P. 679–691.
 46. *Orlova V. V.* Junctional adhesion molecule-C regulates vascular endothelial permeability by modulating VE-cadherin-mediated cell-cell contacts / V. V. Orlova, M. Economopoulou, F. Lupu [et al.] // *J Exp. Med*. – 2006. – Vol. 203, № 12. – P. 2703–2714.
 47. *Economopoulou M.* Endothelial-specific deficiency of Junctional Adhesion Molecule-C promotes vessel normalisation in proliferative retinopathy / M. Economopoulou, N. Avramovic, A. Klotzsche-von Ameln [et al.] // *Thromb Haemost*. – 2015. – Vol. 114, № 6. – P. 1241–1249.
 48. *Joussen A. M.* Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina / A. M. Joussen, T. Murata, A. Tsujikawa [et al.] // *American Journal of Pathology*. – 2001. – Vol. 158, № 1. – P. 147–152.
 49. *Jaakkola K.* Vascular adhesion protein-1, intercellular adhesion molecule-1 and P-selectin mediate leukocyte binding to ischemic heart in humans / K. Jaakkola, S. Jalkanen, K. Kaunismäki [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – Vol. 36, № 1. – P. 122–129.

50. Singh B. Expression of vascular adhesion protein-1 in normal and inflamed mice lungs and normal human lungs / B. Singh, T. Tschernig, M. Van Griensven [et al.] // *Virchows Archiv*. – 2003. – Vol. 442, № 5. – P. 491–495.
51. Almulki L. Localization of vascular adhesion protein-1 (VAP-1) in the human eye / L. Almulki, K. Noda, S. Nakao [et al.] // *Experimental Eye Research*. – 2010. – Vol. 90, № 1. – P. 26–32.
52. Noda K. Vascular adhesion protein-1 regulates leukocyte transmigration rate in the retina during diabetes / K. Noda, S. Nakao, S. Zandi [et al.] // *Experimental Eye Research*. – 2009. – Vol. 89, № 5. – P. 774–781.
53. Garpenstrand H. Elevated plasma semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO) activity in Type 2 diabetes mellitus complicated by retinopathy / H. Garpenstrand, J. Eklom, L. B. Bäcklund [et al.] // *Diabetic Medicine*. – 1999. – Vol. 16, № 6. – P. 514–521.
54. Grönvall-Nordquist J. L. Follow-up of plasma semicarbazide-sensitive amine oxidase activity and retinopathy in Type 2 diabetes mellitus / J. L. Grönvall-Nordquist, L. B. Bäcklund, H. Garpenstrand [et al.] // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2001. – Vol. 15, № 5. – P. 250–256.
55. Smith D. J. Targeting vascular adhesion protein-1 to treat autoimmune and inflammatory diseases / D. J. Smith, P. J. Vainio // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2007. – Vol. 1110. – P. 382–388.
56. Bourajjaj M. Role of methylglyoxal adducts in the development of vascular complications in diabetes mellitus / M. Bourajjaj, C. D. Stehouwer, V. W. Van Hinsbergh, C. G. Schalkwijk // *Biochemical Society Transactions*. – 2003. – Vol. 31, № 6. – P. 1400–1402.
57. Zong H. AGEs, RAGE and diabetic retinopathy / H. Zong, M. Ward, A.W. Stitt // *Current Diabetes Reports*. – 2011. – Vol. 11, № 4. – P. 244–252.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ПАТОГЕНЕЗА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

П. А. Бездетко, В. В. Клименко

В статье представлен обзор современных исследований патогенеза диабетической ретинопатии на молекулярном уровне. Рассмотрено значение молекул семейства селектинов (P-, E- и L-селектин), отвечающих за роллинг лейкоцитов вдоль эндотелиальных клеток; молекул, обеспечивающих прочную адгезию – ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии), VCAM-1 (молекула сосудистой адгезии) и молекулы, участвующие в трансмиграции лейкоцитов: PECAM-1 (тромбоцитарно-эндотелиальные молекулы адгезии), JAM (узловые молекулы адгезии) и VAP-1 (сосудистый белок-1 адгезии). Изучение молекулярных механизмов воспаления перспективно для определения объективных маркеров воспаления, расчета прогноза болезни и разработки стратегий лечения.

Ключевые слова: *диабетическая ретинопатия, патогенез, молекулярные механизмы, молекулы адгезии.*

MOLECULAR MECHANISMS OF PATHOGENESIS OF DIABETIC RETINOPATHY

P. A. Bezditko, V. V. Klymenko

Kharkiv National Medical University of the Ministry of Public Health of Ukraine

Kharkiv, Ukraine

An overview of current researches regarding the pathogenesis of a diabetic retinopathy was made. The role of following molecules were described: family of selectin molecules (P-, E- and L-selectin), which is responsible for rolling of leukocytes along the endothelial cells; molecules that mediate strong adhesion – ICAM-1 (intercellular adhesion molecule), VCAM-1 (vascular adhesion molecule) and molecules involved in transmigration of white blood cells: PECAM-1 (platelet-endothelial adhesion molecules), JAM (junctional adhesion molecules) and VAP 1 (vascular adhesion protein-1). The study of the molecular mechanisms of inflammation is very perspective to determine the objective biomarkers of inflammation, make disease's prognosis and develop treatment strategies.

Key words: *diabetic retinopathy, pathogenesis, molecular mechanisms, adhesion molecules.*

Стаття надійшла до редакції 09.11.2017 р.