АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

УДК 616.13-004.6-092:612.122.1 DOI: 10.22141/2309-8147.7.1.2019.163013

Риков С.О., Видиборець С.В.
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна

Гліковані протеїни, оксидативний стрес, інтерлейкіни: фактори ризику виникнення й прогресування діабетичної ретинопатії

Резюме. ***Актуальність.*** *В умовах гіперглікемії при цукровому діабеті паралельно із посиленням процесів глікування глюкозою циркулюючих і структурованих протеїнів відбуваються і процеси афізіологічного метаболізму глюкози: поліоловим шляхом — з утворенням в цитозолі клітин спирту сорбітолу; галактозаміновим шляхом — з утворенням аміноглікотоксинів; посилення перетворення гексоз у тріози призводить до посилення синтезу й накопичення в міжклітинному середовищі глікотоксинів — гліоксалю і метилгліоксалю. У статті наведено огляд сучасних досліджень молекулярних механізмів розвитку діабетичної ретинопатії.* ***Мета дослідження:*** *аналіз доступних літературних джерел щодо вивчення процесів глікування глюкозою циркулюючих і структурованих протеїнів.* ***Матеріали та методи.*** *Результати клінічних досліджень знаходили в базах даних JAMA, Scolar, NCBI, Cochrane Library і PubMed за період 2007–2018 рр. за ключовими словами, що мають відношення до вивчення процесів глікування глюкозою циркулюючих і структурованих протеїнів незалежно від їх дизайну.* ***Результати.*** *Пропорційно величині і тривалості гіперглікемії в результаті реакції глікування білків послідовно утворюються основи Шиффа, продукти Амадорі і кінцеві продукти глікування. При глікуванні білків глікотоксинами відразу утворюються кінцеві продукти глікування. Порушення метаболізму глюкози призводить до формування деструктивно-запальних процесів у стінках артеріол м'язового типу, постартеріол і венул — судин мікроциркуляторної ланки системи кровообігу з розвитком діабетичних мікроангіопатій у різних органах. На фоні означених змін відбуваються процеси глікування структур сітківки. Оксидативний стрес виникає в результаті надмірного утворення активних форм кисню відповідно до вираженості антиоксидантного захисту. Фізіологічний оксидативний стрес постійно існує в організмі, але при надлишку радикальних сполук він може набувати патологічного характеру.* ***Висновки.*** *Незважаючи на велику кількість досліджень, питання впливу факторів ризику на виникнення й прогресування діабетичної ретинопатії все ще залишається недостатньо вивченим.*

Ключові слова: *діабетична ретинопатія; патогенез; молекулярна характеристика; фактори ризику; глюкоза; кінцеві продукти глікування; оксидативний стрес; інтерлейкіни; огляд*

Вступ

У всьому світі поширеність цукрового діабету (ЦД) постійно зростає [17, 23]. Якщо зараз відсоток осіб, які хворіють на ЦД, становить 8,8 %, то до 2045 року прогнозують збільшення даного показника до 9,9 % [31]. Діабетична ретинопатія (ДР) є провідною причиною втрати зору, причому у кожного третього хворого на ЦД виявляють ознаки ДР [25, 28, 33, 37]. Захворювання на ЦД викликає значні проблеми зі здоров'ям, соціальним і економічним становищем, що негативно впливає на якість життя пацієнта та накладає тяжкий економічний тягар на його сім'ю [27].

Порушення метаболізму глюкози, утворення глікотоксинів, проміжних продуктів глікування і кінцевих продуктів глікування (КПГ) на сьогодні розглядають як фактори ризику, що ініціюють розвиток діабетичної ретинопатії і її прогресування [22, 26, 28]. Як показав аналіз доступної наукової літератури, патофізіологічні

© «Архів офтальмології України» / «Архив офтальмологии Украины» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal´mologiï Ukraïni»), 2019
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для кореспонденції: Риков Сергій Олександрович, доктор медичних наук, професор, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: redact@i.ua
For correspondence: S. Rykov, MD, PhD, Professor, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

зміни при формуванні такого грізного ускладнення, як діабетична ретинопатія, висвітлені недостатньо, фрагментарно, іноді — еклектично, що й спонукало нас заповнити прогалини.

Мета дослідження: аналіз доступних літературних джерел щодо вивчення процесів глікування циркулюючих і структурованих протеїнів, оксидативного стресу (ОС) та участі інтерлейкінів (IL) для уточнення їх ролі як факторів ризику виникнення й прогресування ДР.

Результати та обговорення

Провідними патофізіологічними механізмами ЦД вважають зниження чутливості клітин периферичних тканин до інсуліну і дисфункцію бета-клітин підшлункової залози, внаслідок чого порушується гомеостаз глюкози у вигляді хронічної гіперглікемії [5, 38]. Лише у 14,3 % хворих на ЦД показники добового глікемічного контролю відповідають належним значенням, тоді як у 85,7 % рівень глікованого гемоглобіну перевищує 7 %, що розцінюють як неконтрольовану глікемію [17, 24, 27, 30]. Загальновизнано, що чинниками, які призводять до неконтрольованої глікемії у пацієнтів із ЦД, є переїдання, нездорові харчові звички, недостатнє фізичне навантаження, порушення комплайєнсу цукрознижуючих препаратів, нерегулярний моніторинг рівня глікемії, а також недотримання принципів комплексної терапії згідно з міжнародними настановами [38, 40].

Процеси хімічної взаємодії глюкози, яка є слабким окисником, із білками описав Л. Мейлард. Пізніше було описано два основні шляхи утворення КПГ. Перший — це реакція Мейларда із послідовним перетворенням продуктів взаємодії глюкози і білка в основу Шиффа (зв'язок –N=C–). Насамперед утворенню такого зв'язку внаслідок окислення глюкозою підлягають усі структури, що містять у своєму складі амінокислоти. Надалі відбувається перелаштування хімічної структури окисленої сполуки в продукт Амадорі. Другий шлях — утворення КПГ внаслідок дії глікотоксинів одразу, оминаючи дві описані вище стадії.

Процес неферментативного глікування постійно відбувається в фізіологічних умовах, але значно прискорюється за умови гіперглікемії і характеризується приєднанням молекул цукрів до вільних аміногруп протеїнів. Внаслідок глікування утворюються протеїни зі зміненими властивостями. Забезпечують таке перехресне зв'язування карбонілові групи (+C=O–), які незворотно фіксують протеїни. Такі великі нерозчинні агрегати пошкоджених протеїнів називають глікотоксинами, або залишковими кінцевими продуктами глікування (Advanced glycosilation end products). Лабораторним критерієм процесу глікування є глікований гемоглобін крові [4, 19].

Глікований гемоглобін і глікований альбумін (фруктозамін), рівні яких використовують як тести компенсації ЦД, є проміжними продуктами Амадорі. Глікований гемоглобін у клінічній практиці розглядають як інтегральний показник, що дозволяє ретроспективно судити про рівень глікемії впродовж попередніх трьох місяців, є добре валідованим сурогатним маркером мікросудинних ускладнень ЦД, фізіологічне значення його не перевищує 7 %, патологічні значення можуть перевищувати в 2–3 рази [8, 13]. Доведено корелятивний зв'язок між рівнем глікемії і вмістом глікованого гемоглобіну. Для останнього властива підвищена спорідненість до кисню, і збільшення його рівня може погіршувати оксигенацію тканин [4, 22].

Більш швидкий, афізіологічний, шлях утворення КПГ *in vivo* відбувається не за участю глюкози, а з глікотоксинами, що є властивим в умовах гіперглікемії. Порушення метаболізму глюкози відбувається різними шляхами — поліоловим, гексозаміновим і шляхом утворення глікотоксинів — гліоксалю й метилгліоксалю. В умовах гіперглікемії відбувається афізіологічний обмін глюкози (поліоловий шлях) з утворенням вторинних продуктів — спиртів-поліолів (спирти, що містять в структурі молекули більше трьох гідроксильних груп, називають поліолами) [22, 36, 41]. Означені сполуки вступають у каскад біохімічних реакцій, що ініціюють утворення нейтрофілами активних форм кисню (АФК).

Гіпоксія є ключевим ланцюжком численних форм первинної і вторинної патології. Їй властива як пошкоджуюча, так і стимулююча дія на численні компенсаторно-пристосувальні реакції організму [35, 42]. Молекулярні механізми адаптації до гіпоксії реалізуються за допомогою фізіологічно активних сполук — кисневих сенсорів, месенжерів і активаторів. На патогенез практично всіх захворювань сучасної людини суттєво негативно впливає ОС. Він є відображенням порушення фізіологічної рівноваги між окисленням і відновлюванням в бік надлишкового накопичення продуктів нормальної метаболічної активності організму — окислювачів, які в стані фізіологічного комфорту виконують важливі функції на клітинному і системному рівнях. ОС ініціюється активними формами кисню — проміжними продуктами реакцій за участю кисню. У більшості із них є неспарені електрони (звідси їх назва — вільні радикали), що забезпечують електронну нестабільність і, як наслідок, дуже короткий час напівжиття (нано- або мілісекунди), високу здатність молекул вступати у взаємодію. Вільні радикали вступають у реакції у місці свого утворення, спричинюючи ушкоджуючу дію на тканини, з пошкодженням і порушенням функцій усіх структур і клітинних макромолекул з неминучою деструкцією клітин. Загроза загибелі клітин збільшується при підвищенні концентрації вільних радикалів. В умовах фізіологічного комфорту організм протидіє радикалам, запускаючи низку захисних механізмів, які заважають їх появі або негайно інактивують одразу після утворення.

Основними мішенями вільних радикалів є ліпіди, нуклеїнові кислоти, вуглеводи, протеїни [18, 21, 30]. Вільні радикали можуть повністю змінювати фізично-хімічні властивості молекул речовин, на які вони діють. Внаслідок оксидативних реакцій протеїни піддаються протеолізу, структурній модифікації, аберраційним агрегаціям, порушуючи архітектоніку амінокислот [15, 35, 41].

АФК беруть участь у запуску як рецепторного, так і нерецепторного механізмів апоптозу, автофагії, перекисного окислення ліпідів і опосередковано впливають на численні сигнальні шляхи молекулярно-біологічних реакцій.

Було доведено, що в тканинах, які зазнали впливу гіпоксії, посилюються регуляторні механізми активізації численних молекул, включаючи еритропоетин, фактор росту ендотелію судин та індуковану нітрооксидазу (NOS). Транскрипція індукованого гіпоксією фактора (HIF-1α) може збільшуватися негіпоксичними медіаторами, у тому числі цитокінами й судинними гормонами. Крім того, NO може також стабілізувати HIF-1α при відсутності тканинної гіпоксії [20, 21, 35].

На додаток до місця в транспорті кисню та вуглекислого газу, Hb може впливати на тканинний кровотік шляхом регуляції вивільнення зв'язаного NO. У фізіологічних умовах NO може зв'язуватися з гемовими кишенями деоксигемоглобіну (deoxyhemoglobin), утворюючи залізо-нітрозил-гемоглобін (iron-nitrosyl-hemoglobin). NO також може взаємодіяти з тіоловою групою цистеїну в β-глобіновому ланцюгу Hb (Cysβ93) з утворенням SNO-Hb. Формування SNO-Hb передбачає передачу NO з гему до тіолу (Cysβ93) в ланцюгу β-глобіну і переважає в ослабленому стані (relaxed (R)-state) окисненого Hb. У зазначеному стані S-нітрозотіолова частина (половина) (SNO) схована в Hb і не доступна. Як тільки кисень вивантажено в периферичних тканинах, алостеричні структурні переходи Hb переключаються з R-s стану в напружений стан (taut (T)-state) в деоксигемоглобіні. Це стимулює проходження SNO в цитоплазматичні елементи, даючи можливість передачі SNO в плазму або на інші тіоли, такі як глутатіон і білок аніонного обміну 1-го типу. NO-групи, вивільнені в такий спосіб, можуть сприяти вазодилатації в гіпоксичних тканинах, регулюючи таким чином місцевий кровообіг і постачання кисню для підтримання кисневого гомеостазу. За таких же умов S-нітрозилювання малих молекул, таких як глутатіон, може сприяти збільшенню вентиляції тканин. Збільшення зв'язування NO з гемом в оксигемоглобіні призводить до утворення метгемоглобіну та молекул нітриту і може відповідати за збільшення концентрації метгемоглобіну. Дані щодо залучення фізіологічних і клітинних механізмів, що індукуються при розвитку гіпоксії, наводимо у систематизованому вигляді в табл. 1.

Посилення регуляції фактора, індукованого гіпоксією 1α (hypoxia inducible factor), та HIF-чутливих молекул пов'язане з цитопротективними механізмами. Як не парадоксально, але підвищена експресія цих молекул також може мати цитотоксичний ефект. Наприклад, VEGF може викликати збільшення проникності судин і порушення функції гематоенцефалічного бар'єра; HIF-α може сприяти ураженню нейронів за рахунок збільшення рівнів мозкового натрійуретичного пептиду і EPO, що у подальшому може сприяти судинному тромбозу. Таким чином, необхідно отримати більш глибоке розуміння фізіологічних і патофізіологічних механізмів цих молекул для оцінки їх ролі у виникненні й розвитку ДР.

HIF був описаний як головний регулятор кисневого гомеостазу, відіграє важливу роль у чутливості тканин до кисню. HIF може бути стабілізований у гіпоксичній тканині шляхом гальмування ферментів пролілгідроксилази (prolyl hydroxylase enzymes — PHDs) [35]. Крім того, кількість HIF може бути збільшена за допомогою медіаторів транскрипції HIF, в тому числі ангіотензину II і тромбіну. У нормоксичних тканинах NO гальмує розпад HIF, сприяє активації HIF-залежних механізмів. HIF залучається як важлива протективна молекула в моделях гіпоксичного та ішемічного передстанів. HIF є гетеродимером, що складається з двох окремих

Таблиця 1. Клітинні механізми і медіатори, що активуються під час гіпоксії

Клітинний механізм і медіатори	Потенційна захисна фізіологічна роль	Потенційно вражаючий фізіологічний ефект
Фактор індукції гіпоксії	↑ гліколізу, ↑ VEGF, ↑ EPO, цитопротекція	Апоптоз, опосередкований натрійуретичним пептидом B-типу, цитотоксичність
Еритропоетин (EPO)	↑ еритропоезу, Цитопротекція, проліферація клітин	Протромботичний
Фактор росту ендотелію судин (VEGF)	↑ ангіогенезу, цитопротекція	↑ проникності судин, гематоенцефалічного бар'єру
Індукована нітроксидсинтаза (iNOS)	Передішемічний стан (стан, що передує ішемії)	↑ запалення
Рецептор хемокінів (CXCR)	Відновлення ендотеліальних стовбурових клітин	↑ запалення
Ендотеліальна нітроксидсинтаза (nNOS)	Вазодилатація	Реперфузійне ураження
Нітроксидсинтаза (NOS)	Вазодилатація, стабілізація HIF	Ексайтотоксичність, реактивні види кисню (ROS)
S-нітрозотіол (SNO)	Вазодилатація, ↑ хвилинної вентиляції	Дегенерація нейронів

компонентів. HIF-1α та HIF-1β є прототипними HIF-молекулами, представленими на клітинах багатьох типів. HIF-1β конститутивно експресований і не реагує на зміни напруження кисню. Рівні HIF-1α протеїну збільшуються у відповідь на тканинну гіпоксію шляхом гальмування PHDs, який звичайно розкладає HIF-1α в умовах нормоксії. Стабілізування HIF-1α під час гіпоксії призводить до його накопичення і димеризації з HIF-1β. HIF-1αβ димер потім надходить в ядро, зв'язується з HIF-чутливими елементами на деоксирибонуклеїновій кислоти та сприяє транскрипції численних HIF-чутливих молекул. До них належать молекули, залучені у регуляцію енергетичного метаболізму клітини, вазореактивності, ангіогенезу, еритропоезу, проліферації клітин і запалення.

Окрім того, поліоли порушують перебіг біохімічних реакцій, що забезпечують біодоступність оксиду азоту для гладком'язових клітин артеріол із формуванням пероксинітриту ($ONOO^-$). Означене супроводжується порушеннями мікроциркуляції на рівні артеріол м'язового типу, постартеріол і капілярів мікроциркуляторного ложа [6, 7, 12]. Слід відмітити, що поліоли є осмолітами, і накопичення їх у цитозолі клітин супроводжується збільшенням об'єму клітин. Означене супроводжується порушенням функції мітохондрій і періоксисом, що негативно відбивається на енергетичному обміні.

Розвиток діабетичних ускладнень ініціюється надмірним надходженням глюкози до деяких типів клітин, насамперед ендотеліальних. Внаслідок інтенсифікації циклу трикарбонових кислот та гліколізу відбувається посилення роботи електрон-транспортного ланцюжка мітохондрій, аж до блокування на рівні комплексу III мітохондрій, що спричинює надлишок супероксид-аніону (O_2^-), за умов одночасного надлишку у клітині NO і O_2^-, що, в свою чергу, призводить до надпродукції ($ONOO^-$) [32]. Збільшення концентрації пероксинітриту, що є загальновизнаним оксидантом у біологічних системах, призводить до розвитку оксидативно-нітративного стресу, який супроводжується модифікацією протеїнів з утворенням 3-нітропохідних за залишками тирозину, посиленням перекисного окислення ліпідів, розривами ДНК, змінами у клітинному сигналюванні тощо [22, 32].

Метаболізм глюкози глікозаміновим шляхом корелює із синдромом резистентності до інсуліну [14, 15, 36]. Висловлюють припущення, що означене може бути наслідком глікування рецепторів і порушенням передавання сигналу інсуліну до клітин. Тріозофосфати, що накопичуються в клітинах при гліколізі, в свою чергу, внаслідок внутрішньомолекулярної перебудови можуть перетворюватися в альфа-гліцерофосфат. Накопичення тріозофосфатів супроводжується утворенням карбонільних сполук діальдегіду гліоксалю, метилгліоксалю і 3-дезоксиглюкозону. Останні можуть утворювати кінцеві продукти глікування з білками, ліпідами, навіть із ДНК [22, 32]. Для активних діальдегідів — гліоксалю і метилгліоксалю властива здатність діяти токсично і пошкоджувати білки, ліпіди і нуклеотиди структур сітківки.

Метаболіти глюкози і кінцевий продукт окислення жирних кислот — малоновий діальдегід одразу поповнюють групу кінцевих продуктів глікування. Гліоксаль — кінцевий фізіологічний метаболіт глюкози, але в умовах гіперглікемії його утворюється забагато, і клітини не встигають його інактивувати в фізіологічному гліоксилатному циклі [22].

Взаємодіючи із аміногрупами амінокислотних залишків, насамперед лізину і аргініну, гліоксаль і метилгліоксаль утворюють кінцеві продукти глікування. Експериментальні і клінічні дані показали, що інтенсивність глікування білків при дії метилгліоксалю збільшується при ЦД більшою мірою, ніж збільшується гіперглікемія [8, 13, 19]. Глікування протеїнів відбувається повільно, неферментативним шляхом. Навіть нетривала гіперглікемія може підвищувати вміст в крові глікованого гемоглобіну, що призводить до виникнення гіпоксії без гіпоксемії [4].

У хворих на ЦД відбувається глікування колагену, що порушує функцію клітинних мембран, змінює їх проникливість, підвищує адгезію. Неферментативне глікування колагену IV типу (є основним компонентом базальних мембран) призводить до зміни їх ультраструктури [22].

Процес глікування відбувається і з ліпопротеїдами, внаслідок чого активується катаболізм ліпопротеїдів високої густини, що призводить до зменшення їх вмісту в периферичній крові та стимулює агрегаційну здатність тромбоцитів [6–8]. Внаслідок глікування змінюється структура аполіпопротеїду В, що є маркером зв'язування рецепторами ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Глікування аполіпопротеїду прискорює окиснення й підвищує атерогенність частинок ЛПНЩ. Внаслідок означеного вони розпізнаються вже не класичними рецепторами до ЛПНЩ, а так званими рецепторами-сміттярами на макрофагах. Утворені глікоокси-ЛПНЩ посилено зв'язуються та недостатньо утилізуються макрофагами, що супроводжується утворенням пінистих клітин, які ще більше посилюють агрегацію тромбоцитів та адгезію молекул до ендотелію. Для глікованих окиснених ЛПНЩ властиві імуногенні властивості, що ще більше посилює утворення пінистих клітин і збільшує агрегацію тромбоцитів та адгезію молекул до ендотелію [6, 7].

Вилучення великих за молекулярною масою кінцевих продуктів глікування із стінок капілярів мікроциркуляторного ложа відбувається лише за умови формування *in situ* біологічної реакції запалення [22].

Даний багатостадійний процес супроводжується деструкцією білків, що формують структури оболонок клітин, міжклітинного простору, базальних мембран. Даний процес здійснюється за участю розміщених в інтимі осілих макрофагів і моноцитів гематогенного походження, які трансформуються в макрофаги у вогнищі біологічної реакції запалення. Моноцити проникають через монопрошарок ендотелію *per diapedesid* і формують інфільтрацію лейкоцитами. Утилізація кінцевих продуктів глікування відбувається не в інтерстиціальній тканині, а в місцях ушкоджених глікуванням колагенових і еластичних структур. З часом

біологічна реакція запалення закінчується формуванням фібробластами фіброзної тканини, що суттєво порушує структуру тканин і, звичайно, їх функцію: короткі молекули колагену й еластину, що сполучаються за допомогою численних поперечних «прошивок», утворюють довгі волокна, що ще більше посилює місцеве розбалансування метаболічних процесів і сприяє проникненню дрібномолекулярних білків у позасудинний простір і поглибленню локальної тканинної гіпоксії.

Продукти глікування стимулюють апоптоз, що супроводжується надмірною загибеллю клітин, збільшенням експресії генів, залучених до хронічних запальних реакцій.

Дані процеси при ЦД перебігають за участю регуляторних пептидів — цитокінів [2, 3, 9–11, 29, 39]. Цитокіни є ендогенними медіаторами, які можуть синтезуватися практично всіма клітинами, що містять ядра, причому гени деяких цитокінів експресуються в усіх без винятку клітинах організму. Синтез цитокінів регулюється на рівні транскрипції і трансляції. Цитокіни мають короткодистанційну дію (автокринний і паракринний механізми). Дія цитокінів реалізується через зв'язування із специфічними клітинними рецепторами [2, 9].

До системи цитокінів у даний час відносять понад 200 поліпептидних речовин [2]. Усі вони мають низку спільних біохімічних і функціональних характеристик, серед яких найважливішими необхідно вважати такі: плейотропність і взаємозамінність біологічної дії, відсутність антигенної специфічності, проведення сигналу шляхом взаємодії зі специфічними клітинними рецепторами, формування цитокінової мережі.

Цитокіни мають плейотропні біологічні ефекти на різноманітні типи клітин, головним чином беручи участь у формуванні і регулюванні захисних сил організму. Захист на місцевому рівні розвивається шляхом формування типової запальної реакції після взаємодії патогенів із патерн-розпізнавальними рецепторами (мембранні Toll-рецептори) із наступним синтезом так званих прозапальних цитокінів. Будучи синтезованими у вогнищі запалення, цитокіни діють практично на всі клітини, що беруть участь у розвитку запалення, включаючи гранулоцити, макрофаги, фібробласти, клітини ендотелію й епітеліальні клітини, а потім на Т- і В-лімфоцити [2, 3, 9–11, 29].

Вважають, що найважливішу роль у забезпеченні міжклітинної взаємодії відіграють інтерлейкіни та фактори росту. Стосовно IL можна сказати, що на сьогодні найдетальніше вивченими є IL-1, IL-4, IL-6 та цитокіни родини фактора некрозу пухлини (ФНП) [2, 9–11].

На перших етапах формування типової патофізіологічної реакції (запалення) її перебіг не залежить від характеру пошкодження і має загальні механізми, в основі яких лежить комплекс первинних медіаторів — цитокінів. Незалежно від етіології, становлення запалення відбувається у формі поєднаної реакції імунокомпетентних клітин. Упродовж декількох годин після дії патогенів осідлі макрофаги у вогнищі запалення запускають синтез цитокінів, які активують функції всіх імунних клітин, стимулюють експресію їх рецепторів, посилюють синтез ендотеліальними клітинами і лейкоцитами молекул адгезії і синтез факторів росту [9–11, 33, 34, 39].

Початковим етапом запалення є реакція, що включає 2 ланки: нейрогенну і ініційовану поліеновими кислотами. Кінцевим же результатом є: локальні зміни мікроциркуляції, синтез хемоатрактантів, міграція лейкоцитів із крові до вогнища запалення. В перші моменти після дії негативних чинників нервові волокна виділяють сенсорні нейропептиди, зокрема, подібні до кальцитоніну. Вони чинять судинорозширюючі ефекти, стимулюють синтез осідлими макрофагами інтерлейкінів і ФНП-α. Після дії сенсорних нейропептидів перебіг реакції запалення регулюють медіатори, які синтезуються клітинами із есенціальних поліенових кислот. В нормі клітини депонують есенціальні поліенові кислоти у внутрішньоклітинних мембранах у складі фосфоліпідів. Есенціальні поліенові кислоти сироватки крові є попередниками синтезу медіаторів як при запаленні, так і психоемоційному стресі. До медіаторів запалення, чиї клітини синтезують із есенціальних поліенових кислот, належать простагландини, простацикліни, тромбоксани, лейкотрієни, перекиси поліенових кислот, фактор активації тромбоцитів. Спектр названих медіаторів залежить від шляхів перетворення есенціальних поліенових кислот. У процесі формування запалення простагландини, синергічно діючи із інтерлейкінами, підвищують активність трансцитозу через ендотелій і проникнення клітин *per diapedesis*, викликають біль і всі інші класичні симптоми запалення. Простацикліни і тромбоксани, діючи синергічно, змінюють функціональний стан ендотелію і за участю гістаміну формують набряк. Окрім того, тромбоксани активізують агрегацію тромбоцитів.

При активізації ліпооксигеназного шляху макрофаги синтезують ейкозаноїди — лейкотрієни, перекиси і гідроперекиси жирних кислот. Лейкотрієни є вираженими хемоатрактантами, які «заманюють» нейтрофіли і моноцити до вогнища запалення.

Помітним стимулятором запалення є фактор активації тромбоцитів. Джерелом його надходження є ендотелій, базофіли тканин, тромбоцити, нейтрофіли, моноцити і макрофаги. Фактор активації тромбоцитів активує агрегацію тромбоцитів, посилює функції нейтрофілів і хемотаксис лейкоцитів. Посилення проникливості судин, а також вазоконстрикція, яку викликає фактор активації тромбоцитів, можуть супроводжуватися локальною гіпоксією і ішемією тканин сітківки.

Дію екзогенних і ендогенних патогенів насамперед сприймають моноцити, макрофаги, дендритні клітини лімфатичних вузлів і ендотелію. Після цього клітини ініціюють синтез первинних медіаторів запалення — IL-1, потім IL-6 і ФНП-α. Уже через декілька годин після стимуляції макрофаги починають секретувати IL-1. Максимальний рівень його секреції настає через 24–48 год.

Багатогранність ефектів інтерлейкінів ініціює локальне запалення й *in vivo* запускає синтез гепатоцитами вторинних медіаторів — білків гострої фази. При дії IL-1 гепатоцити активують синтез і секрецію в кровотік С3-компонента комплементу, пригнічують синтез альбуміну. Активація синтезу гепатоцитами білків гострої фази є характерною для всіх цитокінів, але кожен із них викликає експресію різних генів і, відповідно, синтез різних вторинних медіаторів запалення. Всі інтерлейкіни є ендогенними пірогенами [2].

Зіставлення клінічних, лабораторних і офтальмологічних даних у пацієнтів із ЦД 2-го типу показало, що у 37 % пацієнтів ДР не виявляється, тоді як її наявність діагностували у 63 % обстежених, а частота непроліферативної і проліферативної форм ДР становила 1 : 1 [16].

Непроліферативна, а більшою мірою проліферативна форма ДР характеризується наявністю потовщень сітківки ока, накопиченням у внутрішньоочній рідині дієнових кон'югат, компенсаторним збільшенням каталази [1, 16, 33]. У всіх обстежених автори спостерігали прояви неоваскуляризації, а також гемофтальм. Його поява має теоретичне обґрунтування у викладених вище даних.

При ЦД відбувається глікування і наступне окиснення як позаклітинних, так і внутрішньоклітинних протеїнів структур сітківки. Функціонально ушкоджені протеїни заміщають нові, а гліковані молекули підлягають утилізації. У процесі клітинного протеолізу в лізосомах виділяються вільні гліковані і окиснені амінокислоти, їх концентрація значно підвищується. Глікування значною мірою продовжує тривалість життя молекул колагену, оскільки вони стають резистентними до фізіологічної дії ендогенних колагеназ, які забезпечують повільне оновлення тканин.

Висновки

Отже, першопричиною виникнення змін у судинах і тканинах сітківки при ЦД є процеси неферментативного глікування протеїнових, ліпідних, сполучнотканинних її структур в умовах гіперглікемії, активізація оксидативних процесів внаслідок локальної гіпоксії і порушення цитокінового статусу, що зрештою призводить до грубих порушень структур сітківки, цитоархітектоніки сполучної тканини, ендотелію судин і нервових волокон, активізації процесів неоваскуляризації.

Конфлікт інтересів. Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи й написанні статті.

Список літератури

1. Бездітко П.А. Молекулярні механізми патогенезу діабетичної ретинопатії / П.А. Бездітко, В.В. Клименко // Архів офтальмології України. — 2017. — Т. 5, № 3(9). — С. 91-96.

2. Бережная Н.М. Семейства интерлейкинов: биология и онкогенез / Н.М. Бережная. — К.: Наукова думка, 2013. — 576 с.

3. Витовская О.П. Нарушения цитокиновой регуляции у пациентов с диабетической ретинопатией / О.П. Витовская, С.А. Таха, Н.Г. Бычкова // Український медичний часопис. — 2016. — № 6. — С. 93-95.

4. Выдыборец С.В. Изменения эритроцитов при сахарном диабете (обзор литературы) / С.В. Выдыборец // Врачебное дело. — 1990. — № 2(971). — С. 56-61.

5. Гарницкая А.В. Молекулярные и эпигенетические механизмы метаболических эффектов средств, применяемых при лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и его осложнений / А.В. Гарницкая // Эндокринология. — 2018. — Т. 23, № 3. — С. 281-287.

6. Ґудзь А.С. Фактори ризику прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу / А.С. Ґудзь, Г.Е. Захаревич // Архів офтальмології України. — 2017. — Т. 5, № 2(8). — С. 22-27.

7. Ґудзь А.С. Функціональний стан тромбоцитів і порушення мікро циркуляції сітківки у пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2-го типу / А.С. Ґудзь, М.Л. Максимців // Архів офтальмології України. — 2017. — Т. 5, № 2(8). — С. 27-32.

8. Дрель В.Р. Транспортери глюкози: передумови виникнення ускладнень / В.Р. Дрель // Лабораторна діагностика. — 2013. — № 2(64). — С. 51-59.

9. Зак К.П. Иммунитет у больных сахарным диабетом 2-го типа и сопутствующим метаболическим синдромом. Сообщение 2. Роль адипонектинов (ИЛ-6, ФНО-α, лептина и адипонектина) / К.П. Зак, Б.Н. Маньковский, И.Н. Кондрацкая // Ендокринологія. — 2013. — Т. 18, № 2. — С. 26-32.

10. Зак К.П. Роль интерлейкина-17 в патогенезе сахарного диабета 1-го и 2-го типа у человека / К.П. Зак, В.В. Попова // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2018. — Т. 14, № 5. — С. 92-99.

11. Зак К.П. Сахарный диабет. Иммунитет. Цитокины / К.П. Зак, Н.Д. Тронько, В.В. Попова, А.К. Бутенко. — К.: Книга плюс, 2015. — 485 с.

12. Коненков В.И. Ангиогенез при пролиферативной диабетической ретинопатии: перспективы анти-VEGF-терапии / В.И. Коненков, В.В. Климонтов, В.В. Черных, Н.В. Тян // Офтальмохирургия. — 2013. — № 4. — С. 111-115.

13. Королев В.А. Сравнительный анализ методов определения гликированного гемоглобина / В.А. Королев // Лабораторная диагностика. — 2012. — № 3(61). — С. 3-15.

14. Малачкова Н.В. Гормональная активность жировой ткани у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на разных стадиях диабетической ретинопатии / Н.В. Малачкова, М.Л. Кирилюк, И.В. Комаровская // Архів офтальмології України. — 2017. — Т. 5, № 3(9). — С. 45-44.

15. Малачкова Н.В. Уровень гликемии и инсулинорезистентности у больных с сахарным диабетом 2-го типа, диабетической ретинопатией и ожирением / Н.В. Малачкова, И.В. Комаровская, М.Л. Кирилюк // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2017. — Т. 13, № 3. — С. 27-32.

16. Могілевський С.Ю. Особливості діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу / С.Ю. Могілевський, О.В. Бушуєва, Л.В. Натрус // Архів офтальмології України. — 2017. — Т. 5, № 1(7). — С. 37-44.

17. Паньків В.І. Порушення вуглеводного обміну в клінічній практиці / В.І. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2017. — Т. 13, № 1. — С. 59-64.

18. Петренко О.В. Особливості вмісту жирних кислот у клітинах крові хворих на діабетичну ретинопатію / О.В. Пе-

тренко, Л.В. Натрус, К.К. Таварткиладзе // Архів офтальмології України. — 2017. — Т. 5, № 3(9). — С. 54-60.

19. Радченко О.М. Глікований гемоглобін — метаболічний маркер пошкодження (огляд літератури) / О.М. Радченко // Проблеми ендокринної патології. — 2008. — № 1. — С. 104-107.

20. Сердюк В.Н. Особенности содержания NOx в сыворотке крови и в моче и активность NO-синтетазы в глазном яблоке при экспериментальной диабетической ретинопатии / В.Н. Сердюк, И.В. Савицький, В.В. Семенко // Архів офтальмології України. — 2017. — Т. 5, № 3(9). — С. 75-80.

21. Сердюк В.Н. Содержание лептина в крови у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на разных стадиях диабетической ретинопатии / В.Н. Сердюк, В.А. Ищенко // Офтальмологія. — 2017. — № 1. — С. 46-54.

22. Титов Е.Н. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе / Е.Н. Титов, Н.В. Хохлова, Ю.К. Ширяева // Клин. медицина. — 2013. — Т. 91, № 3. — С. 15-24.

23. American Diabetes Association Foundation of care: Education, nutrition, physical activity, smoking cessation, psychosocial care, and immunization // Diabetes Care. — 2015. — Vol. 38. — P. 20-30.

24. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes — 2014 // Diabetes Care. — 2014. — Vol. 37(Suppl. 1). — P. 14-80.

25. Cheung N. Diabetic retinopathy / N. Cheung, P. Mitchell, T.Y. Wong // Lancet. — 2010. — Vol. 376, № 9735. — P. 124-136.

26. Gartner V. Pathogenesis of diabetic macro- and microangiopathy / V. Gartner, T.K. Eigentler // Clin. Nephrol. — 2008. — Vol. 70. — P. 1-9.

27. IDF Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot — 2017 // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2017. — Vol. 127. — P. 285-287.

28. Lee R. Epidemiology of diabetic macular edema and related vision loss / R. Lee, T.Y. Wong, C. Sabanayagam // Eye Vis. (Lond.). — 2015. — Vol. 2. — P. 17-19.

29. Maungrup-Poulsen T. Interleukin-1 antagonism: a study companion for immune tolerance snduction in type 1 diabetes? / T. Maungrup-Poulsen // Diabetes. — 2014. — Vol. 63, № 6. — P. 1833-1835.

30. Obrosova I.G. Diabetes and the peripheral nerve / I.G. Obrosova // Biochim. Biophys. Acta. — 2009. — Vol. 1792. — P. 931-940.

31. Ogurtsova K. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 / Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y. et al. // Diab. Res. Clin. Pract. — 2017. — Vol. 128. — P. 40-50.

32. Pacher P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J.S. Beckman, L. Liaudet // Physiol. Rev. — 2007. — Vol. 87, № 1. — P. 315-324.

33. Sayin N. Ocular complications of diabetes mellitus / N. Sayin, N. Kara, G. Pekel // World J. Diabetes. — 2015. — Vol. 6, № 1. — P. 92-108.

34. Semba R.D. Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with increased aortic pulse ware velocity in adults / Semba R.D., Najjar S. S., Sun K. et al. // Am. J. Hypertens. — 2009. — Vol. 22. — P. 74-79.

35. Semenza G.L. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 / G.L. Semenza // Physiology. — 2009. — Vol. 24, № 2. — P. 97-106.

36. Sokolova L.K. Diabetes and atherosclerosis. Cellular mechanisms of the pathogenesis. Literature review / L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, V.V. Pushkarev, N.D. Tronko // Endokrynologia. — 2017. — Vol. 22, № 2. — P. 127-138.

37. Scanlon P.H. Epidemiological issues in diabetic retinopathy / P.H. Scanlon, S.J. Aldington, I.M. Stratton // Middle East Afr. J. Ophthalmol. — 2013. — Vol. 20, № 4. — P. 293-300.

38. Standards of medical care in diabetes — 2017 // Diabetes Care. — 2017. — Vol. 40(Suppl. 1). — P. S4-S5.

39. Vitovska O.P. The efficacy of using arginine in complex therapy of patients with non proliferative diabetic retinopathy / O.P. Vitovska, S.A. Taha, N.H. Bychkova // East Eur. Sci. J. — 2017. — Vol. 27, part. II. — P. 38-42.

40. Zulman D.M. The influence of diabetes psychosocial attributes and self-management practices on change in diabetes status / Zulman D.M., Rosland A.M., Choi H. et al. // Patient Educ. Cons. — 2012. — Vol. 87. — P. 74-80.

41. Yasuda H. Pathophysiology and treatment for diabetic neuropathy / H. Yasuda // Rinsho Shinkeigaku. — 2009. — Vol. 49. — P. 149-157.

42. Yefimenko O.O. Oxidative stress and reproductive health / O.O. Yefimenko, O.M. Yuzko, N.V. Iarotska // Reproductivnaja endocrinologija. — 2018. — № 3(41). — P. 66-72.

Отримано 10.01.2019

Рыков С.А., Выдыборец С.В.
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев, Украина

Гликированные протеины, оксидативный стресс, интерлейкины: факторы риска возникновения и прогрессирования диабетической ретинопатии

Резюме. ***Актуальность.*** В условиях гипергликемии при сахарном диабете параллельно с усилением процессов гликирования глюкозой циркулирующих и структурированных протеинов происходят и процессы афизиологического метаболизма глюкозы: полиоловым путем — с образованием в цитозоле клеток спирта сорбитола; галактозаминовым путем — с образованием аминогликотоксинов; усиление превращения гексоз в триозы приводит к усилению синтеза и накоплению в межклеточном пространстве гликотоксинов — глиоксаля и метилглиоксаля. В статье представлен обзор современных исследований молекулярных механизмов развития диабетической ретинопатии. ***Цель исследования:*** анализ доступных литературных источников относительно процессов гликирования глюкозой циркулирующих и структурированных протеинов. ***Материалы и методы.*** Результаты клинических исследований находили в базах данных JAMA, Scolar, NCBI, Cochrane Library и PubMed за период 2007–2018 гг. по ключевым словам, которые имеют отношение к процессам гликирования глюкозой циркулирующих и структурированных протеинов независимо от их дизайна. ***Результаты.*** Пропорционально величине и длительности гипергликемии в результате реакции гликирования белков последовательно образуются основания Шиффа, продукты Амадори и конечные продукты глики-

рования. При гликировании белков гликотоксинами непосредственно образуются конечные продукты гликирования. Нарушение метаболизма глюкозы приводит к формированию деструктивно-воспалительных процессов в стенках артериол мышечного типа, постартериол и венул — сосудов микроциркуляторного звена системы кровотока с развитием диабетических микроангиопатий в разных органах. На фоне перечисленных изменений происходят процессы гликирования структур сетчатки. Оксидативный стресс возникает в результате избыточного образования активных форм кислорода по отношению к степени антиоксидантной защиты. Физиологический оксидативный стресс существует в организме, однако при избытке радикальных соединений он может приобретать патологический характер. ***Выводы.*** Несмотря на большое количество исследований, вопрос влияния факторов риска на возникновение и прогрессирование диабетической ретинопатии все еще остается недостаточно изученным.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия; патогенез; молекулярная характеристика; факторы риска; глюкоза; конечные продукты гликирования; оксидативный стресс; интерлейкины; обзор

S.O. Rykov, S.V. Vydyborets
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Glycated proteins, oxidative stress, interleukins: risk factors for the occurrence and progression of diabetic retinopathy

Abstract. ***Background.*** An overview of current researches regarding the pathogenesis of diabetic retinopathy was made. The hyperglycemia, diabetes and the concurrent increase by glucose of glycation of circulating and structured proteins are the conditions for various unphysiological glucose metabolism processes: by polyol pathway with the synthesis in cytosol of sorbitol alcohol, organic osmolyte producing hyperosmolarity of cytosol; galactosamine pathway of glucose transformation leads to aminoglycotoxin formation; the intensification of hexose transformation into trioses leads to the increase of synthesis and accumulation of glyoxal and methylglyoxal glycotoxins in intracellular space. The purpose: to conduct a systematic analysis of available literature sources for the study of the concurrent increase by glucose of glycation of circulating and structured proteins. ***Materials and methods.*** Clinical trials were found in the JAMA, Google Scholar, NCBI, Cochrane Library and PubMed databases for the 2007–2018 for keywords related to the concurrent increase by glucose of glycation of circulating and structured proteins without regard to their design. ***Results.*** The reaction of protein glycation, proportionally to the magnitude and duration of hyperglycemia, results in sequential formation of Schiff bases, Amadori products and glycation end products. The derangement of biologic function of endoecology is determined by the accumulation in the immediate formation of glycation end products. The disorders of glucose metabolism results in destructive inflammatory processes in the wall of muscular arterioles, postarterioles, capillaries and venules — the vessels of microcirculatory component of circulatory system with the development of diabetic microangiopathies in various internal organs. Oxidative stress is the result of overproduction of reactive oxygen species in relation to antioxidant defense levels. Physiological oxidative stress constantly exists in the body, but with an excess of radical compounds, it can become pathological. ***Conclusions.*** Despite the large number of studies, the issue of the risk factor impact on the occurrence and progression of diabetic retinopathy still remains poorly understood.

Keywords: diabetic retinopathy; pathogenesis; molecular characteristics; risk factors; glucose; glycation end products; oxidative stress; interleukins; review