

УДК 617.735

Ковальчук К. В.¹, аспірант кафедри офтальмології
Могилевский С. Ю.¹, д-р мед. наук, проф. кафедри офтальмології
Денисюк Л. И.², канд. мед. наук, асистент кафедри офтальмології
Хоменко Т. Б.², канд. мед. наук

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина

²Киевская городская клиническая офтальмологическая больница «Центр микрохирургии глаза», г. Киев, Украина

Активність пуринових рецепторів тромбоцитів як індикатор прогресивування вітної макулярної дегенерації

Актуальність. Продовжується пошук інформативних індикаторів прогресивування вітної макулярної дегенерації (ВМД), які дозволили б оцінювати розвиток патохімічних процесів в структурах ока. Підвищення концентрації вніклеточних нуклеотидів (АТФ, АДФ і аденозину) в сітчатці ока при ВМД модулює експресію пуринових рецепторів ендотелія судин, пігментного епітелія сітчатки (ПЭС) нейронів і глії сітчатки. Гіпотеза: якщо при прогресивуванні ВМД підвищується концентрація вніклеточних нуклеотидів в структурах ока і збільшується проникність геморетинального бар'єра, то змінюється експресія пуринових рецепторів на клітках крові, що дозволяє використовувати ці клітки як модельні системи для аналізу патологічних процесів, розвиваючихся в сітчатці ока.

Ціль дослідження. Установити особливості функціонального стану пуринових (P2X₁, P2Y₁ і P2Y₁₂, A2A) рецепторів тромбоцитів у хворих при прогресивуванні ВМД.

Методи. Дослідження носило проспективний характер і включало 34 пацієнта, у яких виявлена проміжочкова (19 хворих, 26 очей) і пізня (15 хворих, 30 очей) стадії ВМД (по класифікації AREDS, відповідно 3-й і 4-й категорії). Критеріями прогресивування ВМД були дані ОКТ, підтверджені наявністю хоріоїдальної неоваскуляризації, атрофії пігментного епітелія і серозної відшарування нейросенсорного шару сітчатки у пацієнтів з пізньою стадією захворювання, т. є. появлення морфологічних змін сітчатки, які відсутні у пацієнтів з проміжочковою стадією ВМД. Тромбоцити виділяли шляхом центрифугування з периферическої крові па-

циентов. Для стимуляции тромбоцитов использовали эффективную концентрацию агонистов, вызывающих агрегацию тромбоцитов на уровне $50 \pm 5\%$ (EC50) у волонтеров. Использовали агонисты: АТФ – лиганд P2X1-рецептора, АДФ – лиганд P2Y1 и P2Y12 рецепторов, аденозин – лиганд A2A-рецепторов («Sigma»). Оценку агрегации тромбоцитов проводили на анализаторе ChronoLog (USA).

Результаты. У пациентов с промежуточной стадией ВМД имела место гиперреактивность пуриновых рецепторов тромбоцитов, причем чувствительность P2Y (P2Y1 и P2Y12) рецепторов ($75,5 \pm 1,4\%$) > A2A-аденозиновых рецепторов ($61,1 \pm 1,4\%$; $p < 0,001$) > P2X1-рецепторов ($57,5 \pm 0,9\%$; $p < 0,001$). Гиперреактивность пуриновых рецепторов также выявлена у больных с поздней стадией ВМД, причем активность A2A-аденозиновых превышала таковую P2X1-рецептора на $14,4\%$ ($p < 0,01$) и P2Y (P2Y1 и P2Y12) на $29,9\%$ ($p < 0,001$); кластер активности рецепторов может быть представлен как: чувствительность A2A-аденозиновых рецепторов > P2X1-рецептора > P2Y (P2Y1 и P2Y12)-рецепторов. Прогрессирование ВМД у обследованных пациентов характеризировалось увеличением активности A2A-аденозиновых рецепторов Тц на $23,6\%$ ($75,5 \pm 1,4\%$; $p < 0,001$), P2X1-рецепторов на $14,8\%$ ($66,0 \pm 1,6\%$; $p < 0,001$) и снижением активности P2Y (P2Y1 и P2Y12) на $23,1\%$ ($58,1 \pm 1,9\%$; $p < 0,001$).

Выводы. При ВМД возрастает концентрация внеклеточных нуклеотидов в крови, что индуцирует повышение проагрегантного состояния тромбоцитов, нарушение микроциркуляции и трофики структур глаза; у пациентов с промежуточной стадией ВМД выявлена гиперреактивность P2Y-рецепторов Тц, что отражает критическое увеличение концентрации АДФ в крови, следствием чего может быть не только тромбогенез, но и дисфункция эпителия ПЭС (посредством P2Y2- и P2Y6-рецепторов), а также активация микроглии сетчатки (P2Y1-рецептор); у больных с поздней стадией ВМД повышается активность P2X1-рецепторов тромбоцитов вследствие увеличения концентрации АТФ в крови, что объясняет: возможные причины неоваскулогенеза (активация P2X7-рецептора ПЭС и усиление секреции VEGF; возможное потенцирование проангиогенных эффектов P2X7- и A2A-рецепторов), апоптоза фоторецепторных клеток и клеток RPE (посредством активации P2X7-рецептора), а также нарушения транспорта жидкости в RPE (активация P2X7-рецептора), сопровождающегося серозной отслойкой нейросенсорного слоя сетчатки. Особенности реактивности пуриновых тромбоцитов открывают возможность прогнозирования риска развития осложнений при прогрессировании ВМД.

Отримано 10.04.2019 р.