

**Я.І. Пенішкевич, О.П. Кучук, О.О. Кузьо**

*Кафедра офтальмології імені Б.Л. Радзіховського (зав. – проф. Я.І. Пенішкевич) Вищого державного навчального закладу України “Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці*

## РОЛЬ ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ПАТОГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

**Резюме.** У даній статті проаналізовано дослідження останніх років, які присвячені змінам у системі ендотеліну як одного з центральних ланок ендотеліальної дисфункції. У хворих на цукровий діабет було встановлено підвищення рівня циркулюючого ендотеліну-1, а також виявлено взаємозв'язок між ступенем ураження судинного русла та рівнем ЕТ-1 у плазмі крові.

**Ключові слова:** діабетична ретинопатія, ендотеліальна дисфункція, ендотелін-1.

Цукровий діабет (ЦД) – це глобальна медико-соціальна проблема ХХІ століття. Кількість хворих на ЦД на планеті перевищує 200 мільйонів людей, кожні 15-20 років їх кількість у світі подвоюється [1]. Справжня чисельність хворих у 3-4 рази перевищує офіційно зареєстровану [2].

Одним із найбільш поширених, прогностично несприятливих судинних ускладнень ЦД є ураження сітківки ока – діабетична ретинопатія (ДР) [3], яка є провідною причиною сліпоти у дорослих людей. Встановлено, що сумарно у всіх країнах світу до 40 000 хворих з ДР щорічно втрачають зір [4].

Поширеність ДР залежить від тривалості і типу ЦД, ступеня його компенсації, рівня холестерину в крові, рівня артеріального тиску, наявності нефропатії, дисліпідемії, можливості та доступності медичної допомоги [5].

ДР характеризується наявністю специфічних аномалій у судинах і тканині сітківки. Вивчення морфологічних змін за наявності ДР виявило потовщення базальної мембрани, втрату капілярних перичитів, внаслідок цього – розвиток ацелюлярних капілярів, що призводить до погіршення перфузії кисню через їх стінку і виникнення полів ішемії та гіпоксії сітківки. Визначається зміна калібру і звивистості ретинальних судин, поява мікроаневризм, крововиливів, набряку, твердих і м'яких ексудатів, новоутворених судин. Новоутворені судини в свою чергу є функціонально неповноцінними і стають новим джерелом крововиливів [6].

На думку E.R. Verman [7], сітківка може бути особливо чутливою до пошкодження, оскільки має найвищу швидкість утилізації глюкози і кисню на одиницю ваги, ніж будь-яка інша тканина. Багаторічні спостереження за пацієнтами з ЦД1, у яких вдалося впродовж тривалого часу підтримувати стан нормоглікемії, підтвердили

значне зниження ризику прогресування мікросудинних ускладнень.

Хронічна гіперглікемія сприяє накопиченню інтрацелюлярного сорбітолу та фруктози, глікозилюванню білків крові, зміні реологічних властивостей крові, та призводить до підвищення осмотичного тиску, внутрішньоклітинного набряку, потовщення ендотелію капілярів, зміни антиагрегантних властивостей інтими, дегенеративних процесів в ендотеліоцитах, розширення й втраті зв'язків між перичитами капілярів. За цих умов порушуються процеси обміну в нейрочитах та гліоцитах, накопичення продуктів переокисного окиснення ліпідів, що погіршує транспорт кисню й інших речовин з мікроциркуляторного русла [8].

На ранній стадії мікроангіопатії, коли ще відсутні явні клінічні ознаки і видимі морфологічні зміни судин, основну роль у виникненні патологічного процесу відіграє дисфункція ендотелію [9, 10].

Функціональне вироблення ендотелієм біологічно активних речовин забезпечує підтримку тонуусу й анатомічної цілісності судин, регулює процеси згортання крові та місцевої запальної реакції [11].

Про функціональну активність ендотелію можна робити висновки за вмістом його циркулюючих маркерів у крові [12]. В якості одного з таких маркерів розглядається ендотелін – потужний вазоконстрикторний пептид, що вміщує три ізоформи: ендотелін-1, ендотелін-2 й ендотелін-3. [13].

В умовах норми і патології за допомогою ендотеліну реалізуються дві протилежні судинні реакції – скорочення і розслаблення, що викликаються різними механізмами. У фізіологічних концентраціях ендотелін діє на ендотеліальні В-рецептори, що викликає вивільнення факторів ре-

лаксації (оксид азоту, простагліцин, адреномедулін), тоді як в більш високих – активує А-рецептори на клітинах гладеньких м'язів, стимулюючи стійку вазоконстрикцію. Однак за патологічних умов, за різким збільшенням рівня ендотеліну-1 у взаємодії з В-рецепторами, розвивається вазоспастичний ефект [14].

Найбільшу активність має ізомер ендотеліну-1 (ЕТ-1). Відомо, що ЕТ-1 утворюється не тільки в ендотеліальних, але й у клітинах гладеньких м'язів судин, а також у нейронах і астроцитах головного та спинного мозку, мезангіальних клітинах нирок, гепатоцитах, внутрішньоматкових клітинах, клітинах Сертолі і епітеліоцитах молочних залоз. Стимулами для утворення і секреції ЕТ-1 є гіпоксія, ангіотензин II (АТ II), тромбін, гіперхолестеринемія, ліпопротеїди низької щільності, гіперглікемія, кортизол [15].

ЕТ-1 активує рецептори на клітинах гладеньких м'язів, стимулюючи стійку вазоконстрикцію і проліферацію середньої оболонки дрібних судин. ЕТ-1 у 100 разів активніший, ніж АТ II. У досліджах встановлено, що після внутрішньовенного введення ЕТ-1 спостерігається зниження коронарного кровотоку на 90% [16].

Однак, крім вазоактивних ефектів, ЕТ-1 посилює продукцію цитокінів [17, 18] і тим самим ініціює запальний процес. Більш того, ЕТ-1 посилює синтез і секрецію різних ростових факторів, таких як фактор росту фібробластів, епірегулін, що стимулюють процеси формування позаклітинного матриксу та фібронектину [15, 19], які можуть провокувати розвиток ретинопатії.

Наявність ЕТ-1 була підтверджена в людському мозку, гіпофізі, спинному мозку, легеневій тканині, сечовому міхурі щурів і очних яблуках. ЕТ-1 також був знайдений у слизових залозах кролів [20]. ЕТ-1 присутній у водянистій волозі в концентраціях у кілька разів вище, ніж у плазмі крові. ЕТ-3 виявляється тільки в райдужній оболонці, війковому тілі та сітківці деяких видів ссавців. Наявність ЕТ-2 в оці широко не вивчена [21, 22].

Крім того, ЕТ-1 може сприяти розвитку ендотеліальної дисфункції, і, отже, резистентності до інсуліну за рахунок збільшення активних форм кисню, в основному супероксид-аніону. Рівень

ЕТ-1 у тканинах тісно пов'язаний з активними формами кисню (ROS) та опосередковано впливає на основні механізми діабетичних ускладнень і дисфункції серцево-судинної системи [23].

Патологічна вазодилатація погіршує кровопостачання сітківки, що призводить до посилення активності системи ЕТ і підвищення рівня ЕТ-1 в судинах. ЕТ-1 викликає проліферацію гладенької мускулатури судин, збільшуючи їх товщину і товщину базальної мембрани, зменшуючи розмір просвіту судин, і, таким чином, зменшуючи проникність у сітківці [6].

М. Golubovic-Arsovska [24] виявила, що в клінічних умовах збудження рецептора ЕТ-1 має відношення до розвитку передпроліферативної і проліферативної ретинопатії та корелює з появою макулопатії і макулярного набряку. Проліферативна дія ЕТ-1, ймовірно, призводить до збільшення позаклітинного матриксу та стимулює фіброз у сітківці, що в кінцевому підсумку призводить до проліферативної стадії ДР.

**Висновки і перспективи подальших досліджень.** 1. Ендотеліальна дисфункція характеризується дисбалансом фізіологічних механізмів і біологічних речовин, які в нормі забезпечують гомеостаз і тонус судин, що відіграє важливу роль у патогенезі діабетичної мікроангіопатії. 2. У хворих на цукровий діабет 2 типу встановлено підвищення рівня циркулюючого ЕТ-1 – потужного судинозвужуючого пептиду, виявлено позитивну кореляцію між рівнями в плазмі ЕТ-1 і ступенем мікроангіопатії. 3. Судинна і позасудинна мікроциркуляція ока є багатим джерелом ЕТ-1, що може сприяти аномальній гемодинаміці сітківки при діабетичній ретинопатії. На додаток до безпосереднього впливу на звуження судин, підвищення рівня ЕТ-1 може сприяти ендотеліальній дисфункції через гальмівну дію на продукцію оксиду азоту (NO). Порушення функції ендотелію судин може передувати резистентності до інсуліну. Крім того, ЕТ-1 індукує зниження чутливості до інсуліну і може брати участь у розвитку метаболічного синдрому. 4. Порушення продукції ЕТ-1 у структурах ока можна розглядати як маркер і предиктор патологічних діабетичних змін вже на ранніх стадіях ДР.

#### Список використаної літератури

1. Дедов И.И. Сахарный диабет глобальная медико-социальная проблема современности / И.И. Дедов // Сахарный диабет. – 2010. – № 1. – С. 5-15.
2. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек / М.В. Шестакова. – М.: МИА, 2009. – 482 с.
3. Ищенко И.А. Эффективность применения антиоксидантов в лечении диабетической ретинопатии / И.А. Ищенко, Т.М. Миленская // Клиническая офтальмология. – 2007. – № 3. – С. 97-101.
4. Бездетко Н.В. Фармакоэкономические аспекты медикаментозной терапии больных с диабетической ретинопатией / Н.В. Бездетко, Л.В. Яковлева, П.А. Бездетко // Рациональная фармакотерапия. – 2009. – № 1(10). – С. 38-42.
5. Arden G.B. The pathogenesis of early retinal changes of diabetic retinopathy / G.B. Arden, S. Sivaprasad // Doc. Ophthalmol. – 2012. – V. 124.

- P. 15-26. 6. Дедов И.И. Диабетическая ретинопатия: современные проблемы / И.И. Дедов, О.М. Смирнова // Сахарный диабет. – 2008. – № 3. – С. 4-8. 7. Fong D.S. Retinopathy in Diabetes / D.S. Fong, L. Aiello, T.W. Gardner // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 84-87. 8. Панько О.М. Роль системы згорання, фібринолізу, цитокінів у розвитку діабетичної ретинопатії / О.М. Панько, І.В. Панько // Укр. морфолог. альманах. – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 123-126. 9. Нероев В.В. Функциональная диагностика ретиальной ишемии. Реакция мюллеровских клеток на ранних стадиях диабетической ретинопатии / В.В. Нероев, М.В. Зуева // Вестн. офтальмолог. – 2004. – № 6. – С. 11-13. 10. Нероев В.В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе диабетической ретинопатии / В.В. Нероев, О.И. Сарыгина, О.А. Левкина // Вестн. офтальмолог. – 2009. – № 2. – С. 58-60. 11. Марков Х.М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия / Х.М. Марков // Патолог. физиолог. и эксперимент. терапия. – 2005. – № 4. – С. 5-9. 12. Nguyen T. Inflammatory, hemostatic, and other novel biomarkers for diabetic retinopathy / T. Nguyen, E. Alibrachim, R. Klein // Diabetes care. – 2009. – Vol. 32. – P. 1704-1709. 13. Петрищев Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н.Н. Петрищев Т.Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищевой. – СПб., 2003. – С. 4-38. 14. Титов В.Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин / В.Н. Титов // Рос. кардиолог. ж. – 2008. – № 1. – С. 71-85. 15. Xu F.P. Leptin induces hypertrophy via endothelin-1-reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes / F.P. Xu, M.S. Chen, Y.Z. Wang // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1269-1275. 16. Khare A. Evaluation of markers of endothelial damage in case of young myocardial infarction / A. Khare, S. Shetty, K. Ghosh // Atherosclerosis. – 2005. – Vol. 18. – P. 375-380. 17. Минушкина Л.О. Есть ли перспективы у антагонистов рецепторов эндотелина? / Л.О. Минушкина, Д.А. Затеищиков // Фарматека. – 2003. – № 6. – С. 51-58. 18. Патарая С.А. Биохимия и физиология семейства эндотелинов / С.А. Патарая, Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко // Кардиолог. – 2000. – № 6. – С. 78-85. 19. Guidry C. Endothelins produced by endothelial cells promote collagen gel contraction by fibroblasts / C. Guidry, M. Hook // J. Cell. Biol. – 1991. – Vol. 115. – P. 873-880. 20. Chakravarthy U. Immunoreactive endothelin distribution in ocular tissues / U. Chakravarthy, A.J. Douglas, J.R. Bailie // Investigative Ophthalmology and Visual Science. – 1994. – Vol. 35. – P. 2448-2454. 21. Lepple-Wienhues A. Endothelin-like immunoreactivity in the aqueous humour and in conditioned medium from cultured ciliary epithelial cells / A. Lepple-Wienhues, M. Becker, F. Stah // Current Eye Research. – 1992. – Vol. 11. – P. 1041-1046. 22. Murata M. Selective expression of endothelin 1 mRNA in rat retina / M. Murata, M. Nakagawa // Ophthalmologica. – 1998. – Vol. 212. – P. 331-333. 23. Xu F.P. Leptin induces hypertrophy via endothelin-1-reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes / F.P. Xu, M.S. Chen, Y.Z. Wang // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1269-1275. 24. Golubovic-Arsovska M. Correlation of diabetic maculopathy and level of diabetic retinopathy / M. Golubovic-Arsovska // Prilozi. – 2006. – Vol. 27. – P. 139-150.

## РОЛЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

**Резюме.** В данной статье проанализированы исследования последних лет, посвященные изменениям в системе эндотелина как одного из центральных звеньев эндотелиальной дисфункции. У больных сахарным диабетом было установлено повышение уровня циркулирующего эндотелина-1, а также обнаружена взаимосвязь между степенью поражения сосудистого русла и уровнем ЭТ-1 в плазме крови.

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1.

## THE ROLE OF ENDOTHELIN-1 IN THE PATHOGENESIS OF DIABETIC RETINOPATHY

**Abstract.** This article analyzes the recent studies that focus on changes in endothelin system as one of the central components of endothelial dysfunction. Elevated levels of endothelin-1 (ET-1) were found in patients with diabetes mellitus and correlation between the degree of destruction of the vascular bed and level of ET-1 in plasma was found.

**Key words:** diabetic retinopathy, endothelial dysfunction, endothelin-1.

Higher State Educational Establishment of Ukraine  
“Bukovinian State Medical University” (Chernivtsi)

Надійшла 07.04.2016 р.  
Рецензент – проф. Пашковська Н.В. (Чернівці)