

УДК: 616.831-005.4:616.379-008.64]-019

А.А. Галагідина

Вищий державний навчальний заклад
України "Буковинський державний
медичний університет", м. Чернівці

ПАТОГЕНЕЗ ДІАБЕТИЧНИХ АНГІОПАТІЙ ТА РОЛЬ ОСТАННІХ У ПОРУШЕННІ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

Ключові слова: цукровий діабет,
ангіопатії, слизова оболонка
ротової порожнини.

Резюме. Узагальнено сучасні дані щодо механізмів розвитку
діабетичних ангіопатій та їх ролі в порушенні морфофункціонального стану слизової оболонки ротової порожнини.

На підставі чисельних досліджень із використанням сучасних методів доведено, що уявлення про діабетичні ангіопатії як пізні ускладнення цукрового діабету (ЦД) застаріло. Доведено, що судинні ураження в різних органах виявляються вже в перші роки виявлення ЦД і навіть при переддіабеті [1, 2]. Морфологічні зміни компонентів судинної стінки та супутні їм функціональні порушення з'являються задовго до клінічних проявів судинних ускладнень. Саме це дало підстави вважати, що первинними в чисельних ускладненнях ЦД є ангіопатії. Тому в основі успішної боротьби з ускладненнями ЦД є, у першу чергу, доскональне знання патогенезу макро- та мікроангіопатій, що збільшує шанси на своєчасну діагностику, ефективність профілактики і лікування ранніх стадій судинних розладів.

Патогенез ангіопатій мультифакторний, їх розвиток є результатом взаємодії декількох факторів ризику: як гіперглікемія, інсулінорезистентність та гіперінсулінемія, гіпер- і дисліпідемія, гіпертензія, підвищена агрегація тромбоцитів, підвищене згортання крові, зниження активності фібринолізу, порушення функції ендотелію судин [3, 4-6]. Переважання тих чи інших чинників залежить від типу діабету, однак усі дослідники даної проблеми одностайні в тому, що провідним метаболічним фактором, який визначає розвиток патології судинного русла, є гіперглікемія. Саме хронічна гіперглікемія ініціює численні механізми, включаючи додаткову експресію різних генів, відповідальних за синтез білків і ферментів, які є прямими учасниками формування пізніх судинних ускладнень діабету [7-9].

Сьогодні постулюються п'ять основних механізмів гіперглікемічного пошкодження тканин: збільшення поліолового шляху обміну глюкози та інших цукрів; зростання внутрішньоклітинного утворення кінцевих продуктів глікозилювання (КПП); підвищення експресії рецепторів КПП і лігандів, що їх активують; активація ізоформ протеїнкінази С (ПКС); гіперактивність гексозамінового шляху [1, 2, 4]. Проте численні дослід-

ження свідчать, що всі п'ять механізмів активуються одним чинником: підвищеною мітохондріальною продукцією активних форм кисню [3, 8, 10]. Остання за умов ЦД в мікросудинах є наслідком внутрішньоклітинної гіперглікемії, а в макросудинах і в серці, переважно, наслідком підвищеного окислення жирних кислот.

Поліоловий шлях потребує активності ферментів сімейства альдозокеторедуктаз, які можуть використовувати в якості субстрату широкий спектр карбонільних сполук і редукують їх за участі аденіндинуклеотидфосфату (NADPH) у відповідні цукрові спирти (поліоли) [6, 6, 11]. Глюкоза під дією альдозоредуктази перетворюється на сорбітол, який потім окислюється до фруктози під дією ферменту сорбітолдегідрогенази з NAD⁺ в якості кофактора. Накопичення сорбітолу в судинній стінці веде до її гіперосмолярності і набряку в результаті накопичення води та іонів натрію з втратою іонів калію [12, 13].

Альдозоредуктази знаходяться в багатьох тканинах, у тому числі - у клітинах судин [6, 7]. У багатьох із цих тканин поглинання глюкози опосередковане інсулін-незалежними транспортерами (GLUTs), тому в них внутрішньоклітинна концентрація глюкози збільшується паралельно зростанню гіперглікемії. Пошкодження тканин при зростанні питомої ваги поліолового шляху, опосередкованого гіперглікемією, пояснюється посиленням окисного стресу через утилізацію NADPH [14, 15]. Оскільки NADPH є кофактором, необхідним для відновлення окисненого глутатіону - важливого скавенджера активних форм кисню - це може спричинити або посилити внутрішньоклітинний оксидативний стрес [16, 17]. Дійсно, надлишкова експресія альдозоредуктази посилює атеросклероз у мишей із ЦД і знижує експресію генів, що регулюють регенерацію глутатіону [18, 19]. Відновлення глутатіону пригнічується також у трансгенних мишей із надлишковою експресією альдозоредуктази і в мишей із ЦД [20]. Встановлено, що в щурів із ЦД зменшення глутатіонування клітинних білків пов'язане

зі зниженням вмісту NO, що, у свою чергу, знижує вміст S-нітрозоглутатіону. Відновлення рівнів NO в діабетичних тварин збільшує глутатіонування клітинних білків, гальмує активність альдозоредуктази і запобігає накопиченню сорбітолу [20-22].

Інший потужний механізм пошкодження мікросудин - підвищення внутрішньоклітинного рівня КПП, які формуються за рахунок неферментативної реакції глюкози та інших сполук, отриманих як із глюкози, так і шляхом підвищення окиснення жирних кислот в артеріальних ендотеліальних клітинах і, можливо, серці (наприклад, дикарбонілів, таких як 3-деоксиглюкозон, метилглюксаль і глюксаль) із білками [23, 24]. При ЦД підвищений уміст КПП виявлено в позаклітинному матриксі [25, 26]. Внутрішньоклітинна продукція прекурсорів КПП може призвести до пошкодження клітин трьома загальними механізмами. По-перше, модифікація внутрішньоклітинних білків під впливом КПП призводить до втрати або зміни їх функції. По-друге, модифіковані прекурсорами КПП компоненти позаклітинного матриксу втрачають здатність до нормальної взаємодії з іншими компонентами матриксу і з рецепторами матриксу (інтегринами), які експресуються на поверхні клітин. Нарешті, білки плазми, модифіковані прекурсорами КПП, зв'язуються з рецепторами на макрофагах, ендотеліальних і гладком'язових клітинах судин. Це зв'язування індукуює продукцію АФК, які, у свою чергу, активують плейотропний фактор транскрипції NFκB, унаслідок чого виникають множинні патологічні зміни експресії генів [23, 26, 27]. Крім того, збільшення в ендотеліальних клітинах метилглюксалю через низку перетворень призводить до зростання експресії ангіопоетину-2 (Ang-2). Збільшення експресії Ang-2, індуковане високим вмістом глюкози в клітинах ендотелію, підвищує експресію внутрішньоклітинних молекул адгезії 1 і молекули адгезії судинних клітин. У клітинах мишей із ЦД підвищена експресія Ang-2 сенсibiliзує ендотеліальні клітини мікросудин до прозапальних ефектів фактора TNFα [1, 28]. Недавно встановлено ще один зв'язок між гіперглікемією та порушенням функції клітин, який реалізується через ковалентну модифікацію метилглюксалем протеасоми 20S, а також через зниження рецепторів поліубіквітину 19S-S5a [29].

Посередником передачі сигналу КПП через генерацію АФК, активацію NFκB і p21 ras є специфічний рецептор (РКПП) [30, 31]. В ендотеліальних клітинах взаємодія КПП з їх рецепторами змінює експресію декількох генів, у тому числі тромбомодуліну, тканинного фактора і

судинних молекул клітинної адгезії-1 (VCAM-1) [32, 33]. Ці ефекти спричиняють прокоагулянтні зміни на поверхні ендотеліальних клітин і збільшення адгезії запальних клітин до ендотелію. Крім того, РКПП є посередниками збільшення проникності судин при ЦД, ймовірно, через індукцію фактора росту ендотелію судин (VEGF).

Ще один, третій загальний шлях індукованого діабетом посилення продукції АФК, опосередкований тривалою надмірною активацією декількох ізоформ протеїнкінази С (ПКС) - фермента, який фосфорилує різні білки-мішені [34]. Діяльність класичних ізоформ ПКС залежить від іонів Ca²⁺ і фосфатидилсерину, і значно посилюється діацилгліцеролом (ДАГ).

За умов ЦД активація ПКС відбувається за рахунок підвищення внутрішньоклітинного рівня попередника ДАГ тріозофосфату під впливом надмірної продукції АФК [35]. Крім того, підвищення активності ізоформ ПКС може також бути результатом взаємодії КПП і їх рецепторів [36]. Гіперглікемія в першу чергу активує β і δ ізоформи ПКС в культивованих клітинах судин [37-39], постійно активує протеїнкінази С і p38α мітоген-активовану протеїнкіназу (МАПК), через яку зростає експресія фосфатази білка тирозину і, в кінцевому результаті - посилення апоптозу [40]. Цей шлях, активований збільшенням окиснення жирних кислот в інсулін-резистентних артеріальних ендотеліальних клітинах і серці, може відігравати також важливу роль у розвитку діабетичного атеросклерозу та кардіоміопатії [41]. Гіперактивність ПКС задіяна в зниженні продукції NO гладком'язовими клітинами [42] та інгібує інсулін-стимульовану експресію ендотеліальної NO-синтази (eNOS) в культурі ендотеліальних клітин [43]. Активація ПКС гіперглікемією також індукуює експресію фактора підвищення проникності VEGF в судинних гладком'язових клітинах [44]. Крім того, гіперглікемічна активація ПКС опосередковує притаманні ЦД порушення фібринолізу через підвищення експресії інгібіторів фібринолітичної активності, інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1) [1, 3]. У культурі ендотеліальних і гладком'язових клітин судинної стінки ПКС активує NFκB [31].

Гіперглікемія і надмірне окиснення жирних кислот за рахунок інсулінорезистентності можуть впливати на розвиток ускладнень ЦД і через збільшення обміну фруктозо-6-фосфату по гексозаміновому шляху, що більш суттєво для ЦД типу 2 [13, 45]. При цьому фруктозо-6-фосфат не піддається гліколізу і стає субстратом для ферменту, який лімітує швидкість цього процесу - глутамін-фруктозо-6-фосфат амінотрансферази

(ГФАТ). Через специфічні O-GlcNAc трансферази відбувається посттрансляційна модифікація серинових і треонінових залишків цитоплазматичних і ядерних білків [46]. Пригнічення ГФАТ блокує викликане гіперглікемією збільшення транскрипції TGF- α [1, 47].

Особливе значення для діабетичних судинних ускладнень є інгібування активності eNOS артеріальних ендотеліальних клітин через фактори, що утворюються внаслідок посилення гексозамінового шляху [46, 48].

Численними дослідженнями показано, що перелічені патогенетичні чинники опосередковують свій вплив через один спричинений гіперглікемією процес, а саме - через надмірну продукції супероксид-аніону в мітохондріальних електронтранспортних ланцюгах, який потім перетворюється на інші, більш активні форми АФК, що призводять до пошкодження клітин різними шляхами [10, 17, 24, 33].

Поряд з АФК важлива роль у виникненні оксидативного стресу за умов діабету належить активним формам нітрогену [49, 50]. Супероксид, поряд з ініціацією низки пошкоджувальних ефектів, описаних вище, при взаємодії з монооксидом нітрогену утворює пероксинітрид. Останній спричиняє ушкодження клітин через виснаження кофактора ендотеліальної ізоформи NOS (eNOS), тетрагідробіоптерину (BH4) [1, 51]. Основними шляхами пошкодження клітин пероксинітридом є поломки ДНК, активація ядерного ферменту полімерази полі(АДФ-рибози) (ПАРП) і гальмування активності ГФДГ. Активація ПАРП може також позитивно регулювати різні прозапальні шляхи, що призводить до патологічних змін в експресії молекул адгезії, ангиогенезу та інших процесів [52]. Крім того, пероксинітрид активує "класичні" шляхи діабетичних ускладнень, охарактеризовані вище, у тому числі: а) поліоловий шлях; б) утворення КПП; в) активацію ПКС; г) гексозаміновий шлях [49-51].

На експериментальних моделях діабету показано зниження біодоступності NO і порушення ендотелій-залежної релаксації судин [53]. Ці ефекти скасовуються супероксиддисмутазою [54, 55]. Дослідження стану судин у щурів зі стрептозотоцин-індукованим ЦД показало, що шляхом проведенням антиоксидантної терапії можна запобігти зростанню фактору росту ендотелію (VEGF) і продуктів переокисного окиснення ліпідів [44, 50, 51]. Ці результати вказують на важливу роль NO при цукровому діабеті в механізмах виникнення судинної дисфункції під впливом O $_2$. Крім того, у тварин із ЦД виявлено збільшення мРНК eNOS [56].

Важлива роль у патофізіології ЦД належить iNOS. Встановлено, що при прогресуванні ЦД в щурів зниження експресії eNOS супроводжується підвищенням експресії iNOS і нітротирозину [57]. Цей факт дозволяє думати, що індукція iNOS у серцево-судинних тканинах залежить від тривалості діабету і відіграє важливу роль у пригніченні відповіді на вазоактивні агенти.

У розвитку судинних ускладнень при ЦД важливими є порушення обміну ліпідів: збільшення кількості ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), що містять підвищену кількість тригліцеридів, гіпертригліцеридемія, підвищення рівня неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК), підвищення рівня окислених, глікозильованих і "малих" ліпопротеїнів [23, 24, 58]. Знижується тривалість життя ЛПВЩ, які містять більше тригліцеридів, меншу, ніж у нормі, кількість апо-АІ і холестерину. Порушується кінетика ЛПНЩ, зростає в них рівень холестерину, кількість ЛПНЩ. Ліпопротеїди накопичуються в судинній стінці, модифікуються і запускають ряд процесів, що призводять до пошкодження ендотелію судин [59, 60].

Рядом авторів постулюється імунокомплексна природа ураження судин при ЦД. За даними деяких дослідників, у хворих на ЦД можуть утворюватися два основних типи імуних комплексів. 1-й тип - комплекси інсулін-антиінсулінові антитіла. Вони виявлені у всіх хворих, які одержували інсулін, і є основними імунокомплексами, що індукують ангіопатії [61, 62]. 2-й тип імунокомплексів складається з ЛПДНЩ, асоційованих з інсуліном, і специфічних антитіл [63]. Імунокомплекси проникають у судинну стінку, в місцях їх проникнення виникає запальна реакція за участі компонентів гуморального і клітинного імунітету [23, 64].

Важливу роль у патогенезі діабетичних ангіопатій відіграють гемореологічні порушення. У хворих на ЦД з ангіопатіями встановлено деякі особливості гемодинаміки: наявність високої в'язкості крові, гіперагрегація тромбоцитів, синдром гіперкоагуляції і порушення фібринолізу [65, 66].

Розвиток мікроангіопатій та підвищений вміст глюкози в змішаній слині при ЦД порушують гомеостаз у порожнині рота, що призводить до змін морфологічної структури слизової внаслідок зниження її репаративних можливостей [67-69]. Ангіопатії, поруч із гіперглікемією та, особливо, нестабільністю вмісту глюкози в крові протягом доби спричиняють порушення салації [70, 72]. Це, у свою чергу, створює сприятливі умови для розвитку дисбактеріозу в порожнині рота з активацією пародонтопатогенної і грибової мікрофлори

[73-76], що поглиблює патологічні зміни слизової.

Ще до розвитку виражених структурних змін ЦД погіршує в судинах механізми ендотеліальної модуляції реакції сонної артерії - джерела кровостачання тканин порожнини рота - на ацетилхолін [77, 78] та індукованої релаксації ізольованої артерії привушної залози [79].

Література. 1. Giacco F. Oxidative stress and diabetic complications / F. Giacco, M. Brownlee // *Circ. Res.* - 2010. - Vol.107, №9. - P. 1058-1070. 2. Sasaki S. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Vascular Complications / S. Sasaki, T. Inoguchi // *Diabet. Metab. J.* - 2012. - Vol.36, №4. - P. 255-261. 3. Madonna R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes - part I: pathways of vascular disease in diabetes / R. Madonna, R. De Caterina // *Vascul. Pharmacol.* - 2011. - Vol.54, №3-6. - P. 68-74. 4. Oxidative Stress as an Underlying Contributor in the Development of Chronic Complications in Diabetes Mellitus // S.deM. Bandeira, L.J.S. da Fonseca, G. da S. Guedes [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* - 2013. - Vol.14, №2. - P. 3265-3284. 5. Mechanism of diabetic macroangiopathy / Nishio Y. // *Nihon Rinsho.* - 2006. - Vol.64, №11. - P. 1991-1997. 6. Reactive oxygen species mediate high glucose-induced plasminogen activator inhibitor-1 up-regulation in mesangial cells and in diabetic kidney / E.A. Lee, J.Y. Seo, Z. Jiang [et al.] // *Kidney Int.* - 2005. - Vol.67, №5. - P. 1762-1771. 7. Chronic oxidative stress as a mechanism for glucose toxicity of the beta cell in type 2 diabetes / R. Robertson, H. Zhou, T. Zhang, J.S. Harmon // *Cell. Biochem. Biophys.* - 2007. - Vol.48, №2-3. - P.139-146. 8. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes / L. Monnier, E. Mas, C. Ginet [et al.] // *JAMA.* - 2006. - Vol.295, №14. - P. 1681-1687. 9. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia / A. El-Osta, D. Brasacchio, D. Yao, A. Pocai [et al.] // *J. Exp. Med.* - 2008. - Vol.205, №10. - P. 2409-2417. 10. Yu T. High-glucose stimulation increases reactive oxygen species production through the calcium and mitogen-activated protein kinase-mediated activation of mitochondrial fission / T. Yu, B.S. Jhun, Y. Yoon // *Antioxid. Redox Signal.* - 2011 - Vol.14, №3. - P. 425-437. 11. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress / S.S. Chung, E.C. Ho, K.S. Lam, S.K. Chung // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2003. - Vol.14, Suppl. 3. - P.233-236. 12. Redox state-dependent and sorbitol accumulation-independent diabetic albuminuria in mice with transgene-derived human aldose reductase and sorbitol dehydrogenase deficiency / S. Ii, M. Ohta, E. Kudo [et al.] // *Diabetologia.* - 2004. - Vol. 47, №3. - P. 541-548. 13. Son S.M. Reactive oxygen and nitrogen species in pathogenesis of vascular complications of diabetes / S.M. Son // *Diabetes Metab. J.* - 2012. - Vol.36, №3. - P. 190-198. 14. Gao L. Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes: a double-edged sword in redox signaling / L.Gao, G.E. Mann // *Cardiovasc Res.* - 2009. - Vol.82, №1. - P. 9-20. 15. Wang S. AMPK α 2 deletion causes aberrant expression and activation of NAD(P)H oxidase and consequent endothelial dysfunction in vivo: role of 26S proteasomes / S. Wang, M. Zhang, B. Liang // *Circ. Res.* - 2010. - Vol.106, №6. - P. 1117-1128. 16. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets / G.R. Drummond, S. Selemidis, K.K. Griendling, C.G. Sobey // *Nat. Rev. Drug Discovery.* - 2011. - Vol.10, №6. - P. 453-471. 17. Bolisetty S. Mitochondria and reactive oxygen species: physiology and pathophysiology / S. Bolisetty, E.A. Jaimes // *Int. J. Mol. Sci.* - 2013. - Vol.14, №3. - P. 6306-6344. 18. Lack of the antioxidant enzyme glutathione peroxidase-1 accelerates atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice / P. Lewis, N. Stefanovic, J. Pete [et al.] // *Circulation.* - 2007. - Vol.115, №16. - P. 2178-2187. 19. Glutathione S-Transferases Interact with AMP-Activated Protein Kinase: Evidence for S-Glutathionylation and Activation In Vitro / A. Klaus, S. Zorman, A. Berthier [et al.] // *PLoS One.* - 2013. - Vol.8, №5. - e62497. 20. Ramasamy R. Aldose reductase and cardiovascular diseases, creating human-like diabetic complications in an experimental model / R. Ramasamy, I.J. Goldberg // *Circul. Res.* - 2010. - Vol.106, №9. - P. 1449-1458. 21. Srivastava S.K. Role of aldose

reductase and oxidative damage in diabetes and the consequent potential for therapeutic options / S.K. Srivastava, K.V. Ramana, A. Bhatnagar // *Endocrine Rev.* - 2005. - Vol.26, №3. - P. 380-392. 22. Aldose reductase inhibition suppresses oxidative stress-induced inflammatory disorders / S.K. Srivastava, U.C.S. Yadav, A.B.M. Reddy [et al.] // *Chem.-Biol. Interact.* - 2011. - Vol.191, №1-3. - P. 330-338. 23. Irreversibly glycated LDL induce oxidative and inflammatory state in human endothelial cells; added effect of high glucose / L. Toma, C.S. Stancu, G.M. Botez [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Com.* - 2009. - Vol.390, №3. - P. 877-882. 24. Impairment of mitochondrial respiratory chain activity in aortic endothelial cells induced by glycated low-density lipoprotein / G.V. Sangle, S.K.R. Chowdhury, X. Xie [et al.] // *Free Rad. Biol. Med.* - 2010. - Vol.48, №6. - P. 781-790. 25. Overexpression of glyoxalase-I reduces hyperglycemia-induced levels of advanced glycation end products and oxidative stress in diabetic rats / O. Brouwers, P.M. Niessen, I. Ferreira [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 2011. - Vol.286, №2. - P. 1374-1380. 26. Higai K. Amadori-modified glycated albumin predominantly induces E-selectin expression on human umbilical vein endothelial cells through NADPH oxidase activation / K. Higai, A. Shimamura, K. Matsumoto // *Clinica Chimica Acta.* - 2006. - Vol.367, №1-2. - P. 137-143. 27. Vardenafil, an inhibitor of phosphodiesterase-5, blocks advanced glycation end product (AGE)-induced up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing AGE receptor (RAGE) expression via elevation of cGMP / Y. Ishibashi, T. Matsui, M. Takeuchi, S.I. Yamagishi // *Clin. Exper. Med.* - 2011. - Vol.11, №2. - P. 131-135. 28. High glucose increases angiopoietin-2 transcription in microvascular endothelial cells through methylglyoxal modification of mSin3A / D. Yao, T. Taguchi, T. Matsumura [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 2007. - Vol.282, №42. - P. 31038-31045. 29. Hyperglycemia Impairs Proteasome Function by Methylglyoxal / M.A. Queisser, D. Yao, S. Geisler [et al.] // *Diabetes.* - 2010. - Vol.59, №3. - P. 670-678. 30. Advanced glycation end product (AGE) receptor 1 suppresses cell oxidant stress and activation signaling via EGF receptor / W. Cai, J.C. He, L. Zhu [et al.] // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* - 2006. - Vol.103, №37. - P. 13801-13806. 31. Yao D. Hyperglycemia-induced reactive oxygen species increase expression of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and RAGE ligands / D. Yao, M. Brownlee // *Diabetes.* - 2010. - Vol. 59, №1. - P. 249-255. 32. Short-term high glucose exposure induces monocyte-endothelial cells adhesion and transmigration by increasing VCAM-1 and MCP-1 expression in human aortic endothelial cells / R. Piga, Y. Naito, S. Kokura [et al.] // *Atherosclerosis.* - 2007. - Vol.193, №2. - P. 328-334. 33. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression in human umbilical vein endothelial cells in culture: the distinct role of protein kinase C and mitochondrial superoxide production / L. Quagliaro, L. Picconi, R. Assaloni [et al.] // *Atherosclerosis.* - 2005. - Vol.183, №2. - P. 259-267. 34. Activation of PKC-delta and SHP-1 by hyperglycemia causes vascular cell apoptosis and diabetic retinopathy / P. Gerald, J. Hiraoka-Yamamoto, M. Matsumoto [et al.] // *Nat. Med.* - 2009. - Vol.15, №11. - P. 1298-1306. 35. Gerald P. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications / P. Gerald, G.L. King // *Circ. Res.* - 2010. - Vol.106, №8. - P. 1319-1331. 36. AGE/RAGE produces endothelial dysfunction in coronary arterioles in Type 2 diabetic mice / X. Gao, H. Zhang, A.M. Schmidt, C. Zhang // *Amer. J. Physiol.* - 2008. - Vol.295, №2. - P. 491-498. 37. Blockade of PKC- α protects HUVEC from advanced glycation end products induced inflammation / Y. Xu, S. Wang, L. Feng [et al.] // *Intern. Immunopharmacol.* - 2010. - Vol.10, №12. - P.1552-1559. 38. Selective PKC β inhibition with ruboxistaurin and endothelial function in type-2 diabetes mellitus / N.N. Mehta, M. Sheetz, K. Price [et al.] // *Cardiovascular Drugs and Therapy.* - 2009. - Vol.23, №1. - P. 17-24. 39. Counter regulatory effects of PKC β I and PKC δ on coronary endothelial permeability / N. Gaudreault, R.M. Perrin, M. Guo [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* - 2008. - Vol.28, №8. - P.1527-1533. 40. Methylglyoxal mediates vascular inflammation via JNK and p38 in human endothelial cells / H. Yamawaki, K. Saito, M. Okada, Y. Hara // *Amer. J. Physiol. -Cell. Physiol.* - 2008. - Vol.295, №6. - P. 1510-1517. 41. Oxidized low-density lipoprotein increases superoxide production by endothelial nitric oxide synthase by inhibiting PKC α / I. Fleming, A. Mohamed, J. Galle [et al.] // *Cardio-*

vascular Res. - 2005. - Vol.65, №4. - P. 897-906. 42. A PKC-beta inhibitor treatment reverses cardiac microvascular barrier dysfunction in diabetic rats / L. Wei, Z. Yin, Y. Yuan [et al.] // *Microvasc. Res.* - 2010. - Vol.80, №1. - P. 158-165. 43. PKC ζ decreases eNOS protein stability via inhibitory phosphorylation of ERK5 / P. Nigro, J.I. Abe, C.H. Woo [et al.] // *Blood.* - 2010. - Vol.116, №11. - P. 1971-1979. 44. VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and contributes to endothelial permeability / N.S. Harhaj, E.A. Felinski, E.B. Wolpert [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* - 2006. - Vol.47, №11. - P. 5106-5115. 45. The hexosamine biosynthesis inhibitor azaserine prevents endothelial inflammation and dysfunction under hyperglycemic condition through antioxidant effects / A.G. Rajapakse, X.F. Ming, J.M. Carvas, Z. Yang // *Amer. J. Physiol.-Heart and Circulat. Physiol.* - 2009. - Vol.296, №3. - P. 815-822. 46. Reactive oxygen species and endothelial function in diabetes / Z. Fatehi-Hassanabad, C.B. Chan, B.L. Furman // *Eur. J. Pharmacol.* - 2010. - Vol.636, №1-3. - P. 8-17. 47. Akhileshwar V. Diabetic cardiomyopathy and reactive oxygen species (ROS) related parameters in male and female rats: A comparative study / V. Akhileshwar, S.P. Patel, S. S. Katyare // *Indian J. Clin. Biochem.* - 2007. - Vol.22, №1. - P. 84-90. 48. Beleznaï T. Activation of hexosamine pathway impairs nitric oxide (NO)-dependent arteriolar dilations by increased protein O-GlcNAcylation / T. Beleznaï, Z. Bagi // *Vascul. Pharmacol.* - 2012. - Vol.56, №3-4. - P. 115-121. 49. Oxidative stress and diabetes mellitus / H. Yang, X. Jin, C.W. Kei Lam, S.K. Yan // *Clin. Chem. Lab. Med.* - 2011. - Vol.49, №11. - P.1773-1782. 50. Oxidative Stress, Nitric Oxide, and Diabetes / D. Pitocco, F. Zaccardi, E. Di Stasio, F. Romitelli // *Rev. Diabet. Stud.* - 2010. - Vol.7, №1. - P. 15-25. 51. Role of asymmetric-dimethyl-l-arginine (ADMA) and nitrite/nitrate (NOx) in the pathogenesis of oxidative stress in female subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus / D. Pitocco, F. Zaccardi, E. Di Stasio [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* - 2009. - Vol.86, №3. - P. 173-176. 52. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells / X. Du, T. Matsumura, D. Edelstein [et al.] // *J. Clin. Invest.* - 2003. - Vol.112, №7. - P.1049-1057. 53. Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis / C. Antoniades, C. Shirodaria, P. Leeson [et al.] // *Eur. Heart J.* - 2009. - Vol.30, №9. - P. 1142-1150. 54. Bradley E.A. Activation of AMP-activated protein kinase by 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside in the muscle microcirculation increases nitric oxide synthesis and microvascular perfusion / E.A. Bradley, E.C. Eringa, C.D. Stehouwer // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2010. - Vol.30, №6. - P.1137-1142. 55. S-glutathionylation uncouples eNOS and regulates its cellular and vascular function / Chen C.A., Wang T.Y., Varadharaj S. [et al.] // *Nature.* - 2010. - Vol.468, №7327. - P. 1115-1120. 56. Apocynin restores endothelial dysfunction in streptozotocin diabetic rats through regulation of nitric oxide synthase and NADPH oxidase expressions / M. Olukman, C.E. Orhan, F.G. Celenk, S. Ulker // *J. Diabet. Complicat.* - 2010. - Vol.24, №6. - P. 415-423. 57. Increased expression of iNOS is associated with endothelial dysfunction and impaired pressor responsiveness in streptozotocin-induced diabetes / P.R. Nagareddy, Z. Xia, J.H. McNeill, K.M. MacLeod // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2005. - Vol.289, №5. - P. 2144-2152. 58. Hyperglycemic Ins2AkitaLdlr^{-/-} mice show severely elevated lipid levels and increased atherosclerosis: a model of type 1 diabetic macrovascular disease / C. Zhou, B. Pridgen, N. King [et al.] // *J. Lipid Res.* - 2011. - Vol.52, №8. - P. 1483-1493. 59. Involvement of RAGE, NADPH oxidase, and Ras/Raf-1 pathway in glycated LDL-induced expression of heat shock factor-1 and plasminogen activator inhibitor-1 in vascular endothelial cells / G.V. Sangle, R. Zhao, T.M. Mizuno, G.X. Shen // *Endocrinology.* - 2010. - Vol.151, №9. - P. 4455-4466. 60. Impact of Cyanidin-3-Glucoside on Glycated LDL-Induced NADPH Oxidase Activation, Mitochondrial Dysfunction and Cell Viability in Cultured Vascular Endothelial Cells / X. Xie, R. Zhao, G.X. Shen // *Int. J. Mol. Sci.* - 2012. - Vol.13, №12. - P. 15867-15880. 61. Парахонский А.П. Циркулирующие иммунные комплексы на поздних стадиях сахарного диабета / А.П. Парахонский // *Соврем. наукоёмкие технол.* - 2006. - №1. - С. 79-79. 62. Ткачук О.В. Циркулюючі імунні комплекси

та окремі показники неспецифічної резистентності в щурів зі стрептозотоксин-індукованим цукровим діабетом, ускладненим ішемією-реперфузією головного мозку / О.В. Ткачук // *Перспективи мед. та біол.* - 2011. - Т. III, №2. - С. 77-81. 63. High Levels Of Oxidized Ldl In Circulating Immune Complexes Are Associated With Increased Odds Of Developing Abnormal Albuminuria In Type 1 Diabetes / M.F.Lopes-Virella, R.E.Carter, N.L.Baker [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2011. doi: 10.1093/ndt/gfr454. 64. Quantitative Changes of Immune Complexes and Leukocyte Count Due to Periodontitis and their Effect on Diabetes Mellitus / M. Sharma, V. Sharma, M.K. Gupta [et al.] // *Recent Res. Sci. Technol.* - 2011. - Vol.3, №6. - P. 44-46. 65. Gimbrone M.A. Jr. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis / M.A. Jr. Gimbrone, G. Garcia-Cardena // *Cardiovasc. Pathol.* - 2013. - Vol.22, №1. - P. 9-15. 66. Леньков О.М. Стан тканинного протеолізу та фібрinolізу в корі головного мозку і гіпокампі за умов двобічної каротидної ішемії-реперфузії при експериментальному цукровому діабеті в самців-щурів / О.М. Леньков // *Буковинський мед. вісник.* - 2009. - №3. - С. 115-118. 67. Diabetes mellitus and oral mucosa alterations: prevalence and risk factors / A.S. Bastos, A.R. Leite, R. Spin-Neto, P.O. Nassar [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* - 2011. - Vol.92, №1. - P. 100-105. 68. Галагдина А.А. Гістологічні зміни в слизовій оболонці порожнини рота щурів за експериментальним цукровим діабетом, ускладненим каротидною ішемією-реперфузією / А.А. Галагдина, С.С. Ткачук // *Клін. та експерим. патол.* - 2013. - Т. XII, №1(43). - С. 55-60. 69. Пальтов С.В. Ультроструктурна організація м'яких тканин пародонту у білих щурів в нормі та динаміка їх змін протягом перебігу стрептозотоксиніндукованого експериментального цукрового діабету / С.В. Пальтов, Ю.Я. Кривко // *Світ мед. та біол.* - 2006. - №3. - С. 35-44. 70. Морфофункціональні зміни стінок судин гемомікроциркуляторного русла на фоні діабетичних пародонтитів (Огляд літератури) / С.В.Пальтов, Ю.Я.Кривко, В.Б.Фік [та ін.] // *Есперим. та клін. фізіол. та біохім.* - 2008. - №2(42) - С. 81-87. 71. Taylor G.W., Borgnakke W.S. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Special Review in Periodontal Medicine* / G.W.Taylor, W.S.Borgnakke // *Oral Diseases.* - 2008. - Vol.14. - P. 191-203. 72. Ткачук С.С. Гістологічні зміни судинного русла привушної слинної залози щурів із цукровим діабетом, ускладненим каротидною ішемією-реперфузією / С.С. Ткачук, А.А. Галагдина // *Пит. Експерим. та клін. мед. Збірник статей.* - 2013. - Вип.17, Т.1. - С. 119-122. 73. Галагдина А.А. Мікробна екологія приепітеліальної біологічної плівки слизової оболонки ротової порожнини щурів з експериментальним цукровим діабетом / А.А. Галагдина, С.С. Ткачук, І.Й. Сидорчук // *Клін. та експерим. патол.* - 2012. - Т. XI, №2(40). - С. 37-40. 74. Галагдина А.А. Мікробна екологія слизової оболонки ротової порожнини щурів із цукровим діабетом, ускладненим порушенням кровообігу в басейні сонних артерій // *Клін. та експерим. патол.* - 2012. - Т. XI, №4 (42). - С. 44-47. 75. Ashraf F. F. Diabetes mellitus as a modulating factor of endodontic infections / F.F. Ashraf // *J. Dental Educ.* - 2003. - Vol.67, № 4. - 459-467. 76. Hydrolytic enzyme production is associated with *Candida albicans* biofilm formation from patients with type 1 diabetes / R.Rajendran, D.P.Robertson, P.J.Hodge, D.F.Lappin // *Mycopathologia.* - 2010. - Vol.170. - P.229-235. 77. Influence of experimental diabetes on regulatory mechanisms of vascular response of rabbit carotid artery to acetylcholine / F.J. Miranda, J.A. Alabad?, S. Llorens [et al.] // *Life Sci.* - 2000. - Vol.66, №21. - P. 2071-2080. 78. Leo C.H. Short-term type 1 diabetes alters the mechanism of endothelium-dependent relaxation in the rat carotid artery / C.H. Leo, A. Joshi, O.L. Woodman // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2010. - Vol.299, №2. - P. 502-511. 79. Impairment of acetylcholine-mediated endothelium-dependent relaxation in isolated parotid artery of the alloxan-induced diabetic rabbit / J. Roganovic, M. Radenkovic, N. Tanic [et al.] // *Eur. J. Oral Sci.* - 2011. - Vol.119, №5. - P. 352-360.

ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКИХ АНГИОПАТИЙ И РОЛЬ ПОСЛЕДНИХ В НАРУШЕНИИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

А.А. Галагдина

Резюме. Обобщены современные данные о механизмах развития диабетических ангиопатий и их роли в нарушении морфофункционального состояния слизистой оболочки ротовой полости.

Ключевые слова: сахарный диабет, ангиопатии, слизистая оболочка ротовой полости.

**PATHOGENESIS OF DIABETIC ANGIOPATHY AND
ITS ROLE IN VIOLATION OF MORFOLOGICAL AND
FUNCTIONAL STATE OF ORAL MUCOSA**

A.A. Galahdina

Abstract. In the work modern data on mechanisms of diabetic angiopathy and its role in violation of morphological and functional state of oral mucosa are overviewed.

Key words: diabetes mellitus, angiopathy, oral mucosa.

**Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi**

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №3 (53). - P.190-195.

Надійшла до редакції 15.08.2015

Рецензент – доц. Н.Б. Кузняк

© А.А. Галагдина, 2015
