

ნესტან მერკვილაძე¹, ნიკოლოზ ობოლაშვილი², თამარ მაისურაძე²

ბადურის ზოგიერთი დაავადების მოლეკულური ასპექტები

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიოქიმიის დეპარტამენტი,

²თვალის მიკროქირურგიის ჯავრიშვილის კლინიკა ოფთალმიკი, თბილისი, საქართველო

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.07.15>

NESTAN MERKVILADZE¹, NIKOLOZ OBOLASHVILI², TAMAR MAISURADZE²

MOLECULAR ASPECTS OF SOME RETINAL DISEASES

¹Tbilisi State Medical University Department of Biochemistry, ²Javrishvili Eye Microsurgery Clinic
Ophthalmij, Tbilisi Georgia

SUMMARY

Diabetic retinopathy and age-related macular degeneration are eye diseases most likely to lead to blindness. The success of diagnosis, prevention, treatment and proper management largely depends on a deep knowledge of the molecular mechanisms of these pathologies. Analyzing the available data, it is established that their pathogenesis is complex where retinal neurovascular damage is the main component, which includes inflammatory, ischemic, immune, neurodegenerative changes, taking into account the important role of oxidative stress. The trigger of the pathological process in DR is the deleterious effect of high glucose concentration, and in the case of AMD, a number of metabolic changes occur with age. New data on the biochemical mechanisms of these diseases may be the basis for more effective and modern therapeutic modalities in ophthalmological practice.

Keywords: retinal diseases, molecular aspects, diabetic retinopathy, macular degeneration

აბრევიატურა: DR-Diabetic Retinopathy, AMD-Age Related Macular Degeneration, RPE-Retinal Pigment Epithelium, DME-Diabetic Macular Edema, ROS- Reactive Oxygen Species, VEGF- Vascular Endothelial Growth Factor, BRB-Blood Retinal Barrier, HIF1 α -Hypoxia-inducible Factor, PDR-Proliferative Diabetic Retinopathy, GA-Geographic Atrophy, BM-Bruch`s Membrane, BDNF-Brain Derived-Neurotrophic Factor, ANG-Angiogenin, AD-Alzheimer Disease, PPP-Pentose Phosphate Pathway, PFKFB3-Phospho Fructo Kinase2-Fructose2.6 Bisphosphatase 3

ჯანმრთელობის ხელშეწყობის, დაავადებათა პროფილაქტიკის, მკურნალობისა და რეაბილიტაციის ეფექტიანობა იყო და რჩება მედიცინის მნიშვნელოვან გამოწვევად. ამ ალგორითმის სათავეს პათოლოგიური პროცესის მოლეკულური მექანიზმების სიღრმისეული ცოდნა წარმოადგენს. ამჟამად ჩვენს ფოკუსში მოექცა თვალის ისეთი დაავადებები, რომელიც მაღალი ალბათობით იწვევს მხედველობის დაკარგვას, კერძოდ, საუბარია დიაბეტურ რეტინოპათიასა (Diabetic retinopathy - DR) და ასაკობრივ მაკულურ დეგენერაციაზე. (Age related macular degeneration-AMD) მხედველობის პრობლემა არასდროს დაკარგავს აქტუალობას, რადგან ის აისახება ადამიანის ფსიქო - სოციალურ მდგომარეობაზე და შრომის ნაყოფიერებაზე. მისი მასშტაბი მზარდია და მრავალ ეტიოლოგიურ ფაქტორთან არის ასოცირებული.

შაქრიანი დიაბეტი ენდოკრინული დაავადებაა, რომელსაც თან ახლავს პრაქტიკულად ყველა მეტაბოლური პროცესის დისრეგულაცია ინსულინის დეფიციტის ან ინსულინის სასიგნალო გზის მოშლის გამო. უამრავი მეტაბოლიტის, ასევე ბიომოლეკულების ნაირსახეობების ცვლილებები განსაზღვრავს შაქრიანი დიაბეტის პათოფიზიოლოგიის უკიდურეს სირთულეს. მრავალმა კვლევამ დაადასტურა, რომ ჰიპერგლიკემია - შაქრიანი დიაბეტის მთავარი კლინიკური ნიშანი, არის უჯრედში მიმდინარე ანაბოლური და კატაბოლური პროცესების დარღვევების მთავარი ტრიგერი. თავის მხრივ, ეს დარღვევები განაპირობებენ უჯრედების დაზიანებას და დიაბეტური გართულებების ფორმირებას, რომელთა შორისაც მნიშვნელოვანია დიაბეტური რეტინოპათია [14]. თავდაპირველად ის განიხილებოდა მხოლოდ მიკროსისხლძარღვოვან პრობლემად, შემდგომ კი ბადურას ფსკერის ფლუორესცენტული ანგიოგრაფიის დანერგვასთან ერთად შემოთავაზებულ იქნა იმემიის კონსერვაცია და დადგინდა კორელაცია პერიფერიულ არაპერფუზიასა და ნეოვასკულარიზაციას შორის. ვიზუალიზაციის უფრო მონიშნავი ტექნიკის, კერძოდ, ოპტიკური კოჰერენტული ტომოგრაფიის (OCT), OCT ანგიოგრაფიისა და ფართო ველის ვიზუალიზაციის (ბადურის 200°-მდე გამოსახულება ერთ კადრში) წყალობით, ცხადი გახდა, რომ

სხვა კომპონენტებიც მონაწილეობენ DR და DME -ის განვითარებაში, მათ შორის ანთება და ნეიროდეგენერაცია [7].

ჰიპერგლიკემიური სტრესი იწვევს წვრილი სისხლძარღვების ბლოკადას, ავითარებს ბადურის პროგრესულ იშემიას და საკვები ნივთიერებების დეფიციტს. RPE-ის უჯრედების მასიური აპოპტოზი ხელს უწყობს მიკროანგერიზმების ჩამოყალიბებას, რომელსაც თან სდევს სისხლძარღვების პათოლოგიური ზრდა, ბადურასშიდა სისხლჩაქცევები და საბოლოოდ მხედველობის დაკარგვა. მოლეკულურ დონეზე პროცესის ინიციატორია უკავშირდება ჰიპერგლიკემიას, რომლის ქრონიზაცია იწვევს გლუკოზის აკუმულირებას ბადურაში, კერძოდ, პიგმენტურ ეპითელიუმში. გლუკოზას მეტაბოლიზმის გაძლიერება განაპირობებს ROS-ის ჭარბწარმოქმნას. ROS უანგვითი მეტაბოლიზმის დროს წარმოქმნილი გვერდითი პროდუქტებია, რომლებიც, როგორც სასიგნალო მოლეკულები გარკვეულ ფიზიოლოგიურ როლს ასრულებენ, თუმცა ROS-ის ჭარბი პროდუქცია ან მათი კლირენსის ნაკლებობა განაპირობებს მაკრომოლეკულების: DNA-ის, ცილების, ლიპიდების დაზიანებას, მათ დაგროვებას და საბოლოოდ სხვადასხვა ციტოპათოლოგიურ შედეგს [10]. უფრო მეტიც, გლუკოზის აქტიური მოხმარების პირობებში აღვილი აქვს მიტოქონდრიების ფრაგმენტირებას. მიღებული მოუშნიფებელი შვილობილი მიტოქონდრიები შეიცავენ ფრაგმენტულ დნმ-ს, ახასიათებთ მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის ფუნქციის მოშლას [12], რაც საბოლოოდ აქვეითებს უჯრედულ ენერგეტიკულ მეტაბოლიზმს [3]. ოქსიდაციური სტრესი ქმნის თვითდამაზიანებელ შეკრულ წრეს, რომელშიც ჩართულია დიაცილგლიცეროლ-პროტეინ კინაზა C-ს (DAG-PKC) დე ნოვო სინთეზი, შორსწასული გლიკაციის საბოლოო პროდუქტების, აგრეთვე პოლიოლური და ჰექსოზამინის ბიოსინთეზის გზები [10,15].

ბადურა ძალზე მდიდარია პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავებით, ასევე ხასიათდება ჟანგბადის მაღალი მოხმარებით და გლუკოზას აქტიური მეტაბოლიზმით, ამიტომ ის მეტად მგრძნობიარეა ოქსიდაციური სტრესის მიმართ. ამასთანავე, ნერვული ქსოვილებიდან ბადურა ერთადერთია, რომელიც განიცდის სინათლის პირდაპირ ზემოქმედებას, რასაც მოჰყვება ლიპიდების ფოტოოქსიდაცია, ბადურას უჯრედებზე უკიდურესი ტოქსიკური ეფექტით [15]. საინტერესოა, რომ ROS-ის გადაჭარბებული დონის ფონზე ანტიოქსიდანტური დაცვის დაბალი მაჩვენებლების არსებობა მსგავსია ბადურაში, პანკრეასის β -უჯრედებსა და ნეირონებში.

მთელი რიგი მტკიცებულებების მიხედვით ბადურის ნეიროდეგენერაცია ვითარდება დიაბეტური რეტინოპათიის ადრეულ სტადიაზე და მონაწილეობს მიკროსისხლძარღვოვანი დარღვევების პათოგენეზში. ამდენად, ნეიროდეგენერაციის განვითარების მექანიზმის საფუძვლიანი შესწავლა, ასევე იმ მედიკამენტების იდენტიფიკაცია, რომლებიც საერთოა ნეიროდეგენერაციისა და მიკროანგიოპათიისათვის, სასარგებლო იქნება ახალი თერაპიული სტრატეგიების შემუშავებისთვის [15].

ნეიროდეგენერაციული პროცესის განვითარების მექანიზმში 3 მთავარი ეტაპი გამოიყოფა:

1. გლუტამატის ექსტრაუჯრედული დაგროვება, 2. ოქსიდაციური სტრესი, 3. ნეიროპროტექტორული ფაქტორების სინთეზის დაქვეითება ბადურაში. გლუტამატი, რომელიც გროვდება უჯრედგარეთ და არ აღწევს გლიურ უჯრედებში ავლენს ტოქსიკურობას. გლუტამატის ექსიტოტოქსიკურობა ამცირებს გლუტათიონის შემცველობას და აძლიერებს ოქსიდაციურ სტრესს. გლუტათიონთან ერთად, სხვა ანტიოქსიდანტური კომპონენტებიც: ვიტამინები A, C, E, სუპეროქსიდ დისმუტაზა, კატალაზა, გლუტათიონ პეროქსიდაზა, გლუტათიონრედუქტაზა დისბალანსშია ROS-ის წარმოქმნასთან [15]. მეორე მხრივ, ნეიროპროტექტორული ფაქტორების დეფიციტი, რომელთაც მიეკუთვნება პიგმენტის ეპითელიური წარმოშობის ფაქტორი (PEDF), სომატოსტატინი (SST), ინტერსტიციული რეტინოლ- დამაკავშირებელი ცილა (IRBP) დაუცველს ხდის ნერვულ უჯრედებს.

თვალის ბადურას მიერ ჟანგბადის ათვისება ხდება ორი წყაროდან. ამ რთულ დუალურ სისხლძარღვოვან სისტემაში ჟანგბადის მიწოდებასა და მოხმარებას შორის წონასწორობის დარღვევა ბადურას აყენებს იშემიური დაზიანების განსაკუთრებული რისკის ქვეშ. იშემია კი ითვლება ბადურას მრავალი დაავადების, მათ შორის დიაბეტური რეტინოპათიის მნიშვნელოვან ფაქტორად. ფიზიოლოგიურ პირობებში ბადურაში სისხლის მიმოქცევის ინტენსივობა ნერვული აქტივობისა და მეტაბოლიზმის ადეკვატურია. იქმნება ბადურას ერთგვარი ნეირო - ვასკულური თანაფუნქციობა, რომელიც ეფუძნება რთულ და მულტიფაქტორულ ურთიერთქმედებებს და

გულისხმობს განსხვავებული უჯრედების: ბადურის ნეირონების, გლიური უჯრედებისა და უვეალური ტრაქტის სისხლძარღვთა ენდოთელური უჯრედების, პერიციტების და აგრეთვე სხვადასხვა ვაზოაქტიური მედიატორების ჩართულობას [15].

მიკროვასკულური დარღვევები ზრდის სისხლძარღვთა განვლადობას და ასტიმულირებს ნეოვასკულარიზაციას. ეს დარღვევები მოიცავს სისხლძარღვთა ბაზალური მემბრანის გასქელებას, მჭიდრო კავშირების უკმარისობას, პერიციტების დაკარგვას და არაუჯრედული კაპილარების წარმოქმნას. შედეგად, კაპილარების ოკლუზია და არაპერფუზია იწვევს იშემიას და პათოლოგიურ ანგიოგენეზს. ანგიოგენეზი, რომელიც არ ექვემდებარება ხარისხობრივ და რაოდენობრივ კონტროლს, წარმოადგენს პროლიფერაციული დიაბეტური რეტინოპათიის ტიპურ პათოლოგიურ მახასიათებელს. პათოგენური ანგიოგენეზი პერმანენტულად აძლიერებს იშემიას, რომელსაც თან ერთვის ანთება და იმუნური დისფუნქცია. პრო-ანგიოგენური ფაქტორებით სტიმულირებული ახალი სისხლძარღვები არიან სუსტი, მოუმწიფებელი, ახასიათებთ მაღალი განვლადობა და ადვილად სკდებათ. ამდენად, ვითარდება სისხლჩაქცევები მინისებრ სხეულში, ტრაქციული უბნების წარმოქმნა, რაც საბოლოოდ არღვევს ბადურის სისხლძარღვოვანი ქსელის მონესრიგებულ ფუნქციობას და მიყვავართ მხედველობის დაკარგვამდე.

რაც შეეხება ბადურის ნეიროდეგენერაციას, ის ვლინდება ნეირონული აპოპტოზით და რეაქტიული გლიოზით. ბადურის ნეიროდეგენერაცია შეიძლება მივიდეს ჰემატო-რეტინული ბარიერის (BRB) რღვევამდე და ვაზორეგრესიამდე.

ჰიპოქსიით ინდუცირებადი ფაქტორი (HIF1 α) მონაწილეობს ბადურის მიკროვასკულოპათიაში კრიტიკული ანგიოგენური გენების ტრანსკრიპციის აქტივაციით. VEGF კი მნიშვნელოვანია BRB-ის მოშლისა და ნეოვასკულარიზაციისათვის. როგორც ჩანს, HIF1 α -PFKFB3 სასიგნალო გზა ასევე სერიოზულ როლს ასრულებს ნეიროდეგენერაციაში. PFKFB3 აქტივდება გლუტამატის ექსიტატორული სიძლიერების საპასუხოდ. ლიტერატურაში არსებული მტკიცებულებებით HIF1 α -PFKFB3 გზა კრიტიკულია DR პათოგენეზის 2 ძირითადი ასპექტისთვის (ანგიოგენეზი და ნეიროდეგენერაცია) და ჩართულია ბადურის მრავალი ტიპის უჯრედების მეტაბოლური და ჰიპოქსიური სტრესის საპასუხო რეაქციაში [10]. PFKFB3-ის გავლენით სტიმულირებული გლიოლიზი გადამწყვეტია არამარტო ნეირონული აპოპტოზისათვის, არამედ რეაქტიული გლიოზისთვისაც. იზრდება ნეირონების მგრძობელობა ოქსიდაციური სტრესისადმი, ამავდროულად ჭარბად სეკრეტირდება პროანთებითი ციტოკინები, ქემოკინები და ნეიროტოქსიკური ფაქტორები, რომლებიც ერთობლივად იწვევენ ნეიროდეგენერაციას. ანთება არის დიაბეტური რეტინოპათიის მნიშვნელოვანი ატრიბუტი. პროანთებითი ციტოკინების სიჭარბე და ადჰეზიური მოლეკულები, როგორცაა უჯრედშიდა ადჰეზიური მოლეკულა 1 იწვევს იმუნური უჯრედების გააქტიურებას და აინდუცირებს ქრონიკულ ანთებას ბადურში, რასაც საბოლოოდ მიყვავართ BRB რღვევამდე. მიკროგლიური უჯრედები, რომლებიც ითვლება მთავარ მოთამამედ დიაბეტური რეტინოპათიის განვითარებაში, აქტიურდებიან [19] კერძოდ, ERK1/2-HIF-1 α -VEGF გზის ხარჯზე, რაც ასტიმულირებს ბადურის ნეოანგიოგენეზს PDR-ის დროს.

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის ჩამონათვალში (WHO) AMD მოხსენიებულია, როგორც "priority eye diseases - თვალის პრიორიტეტული დაავადებები" [9]. ასაკობრივი მაკულოდისტროფია მიეკუთვნება დეგენერაციულ დაავადებებს, რომელიც საგრძობლად არღვევს ცხოვრების ხარისხს და საბოლოოდ იწვევს სიბრმავეს მილიონობით ადამიანში მთელ მსოფლიოში. AMD არის კომპლექსური მდგომარეობა, რომელიც გავლენას ახდენს ბადურის ცენტრალურ მხედველობაზე [13]. AMD-ის მქონე სხვადასხვა პოპულაციაში ჰისტოპათოლოგიური ნიმუშების მოლეკულური დისექციისა და გენეტიკური ანალიზის მიხედვით ირკვევა, რომ დაავადების დასაწყისში, ლიპიდური დეპოზიტები ჩნდება ბრუხის მემბრანაში, რაც შესაძლოა გამოწვეული იყოს RPE-ის მიერ უჯრედული ნარჩენების გადამუშავების უუნარობით. მოგვიანებით ასაკობრივი ცვლილებების განვითარების ფონზე ჩნდება კლინიკური ნიშანი - ყვითელი შეფერილობის უჯრედგარე პოლიმორფული მასები ე.წ. დრუზები, რომელიც შეიცავს ლიპიდებს, ამილოიდს, კომპლემენტის ფაქტორებს და დამატებით უჯრედულ კომპონენტებს. ის ლოკალიზებულია RPE-სა და ბრუხის მემბრანის შიდა კოლაგენურ ზონას შორის. მაკულაში დრუზების არსებობა AMD-ის დამახასიათებელი ნიშანია. დრუზების გამოჩენას წინ უსწრებს ან თან ახლავს ბრუხის მემბრანის კოლაგენური შრეების გასქელება, ელასტინის და კოლაგენის

დეგენერაცია. ამას ემატება ბრუხის კალციფიკაცია, გლიკაციის საბოლოო პროდუქტების დონის პროგრესული მატება და ლიპიდების, ასევე ეგზოგენური ცილების დაგროვება. ეს ცვლილებები გარკვეულწილად ქმნის ჰიდროფობულ ბარიერს, რომელიც ხელს უშლის სითხისა და საკვები ნივთიერებების გავლას ქოროიდსა და გარე ბადურას შორის, რაც იწვევს ნაწილობრივ იშემიას [1]. ქოროიდული ნეოვასკულარიზაცია (CNV) არის შემდგომი ეტაპი. დაავადების ბოლო სტადიაში კი ყალიბდება ფიბროვასკულური ან ატროფიული მაკულარული ნაწიბური (დისციფორმული ნაწიბური) შემდგომში ცენტრალური მხედველობის პერმანენტული დაზიანებით [1].

ითვლება, რომ AMD-ის პათოგენეზი მულტიფაქტორულია, რომელშიც გადაჯაჭვულია მეტაბოლური, ფუნქციური, გენეტიკური და გარემო ფაქტორების რთული ურთიერთქმედებები. დაბერების პროცესში, ლიპოფუსციინის შემცველი ნარჩენები გროვდება RPE უჯრედებში და ვლინდება ისეთი ჩანარებები, რომლებიც ქოროიდაპილარის მიერ ვეღარ ელიმინირდება. დრუზების ფორმირებამ შეიძლება ხელი შეუწყოს ანთებითი პროცესის კასკადსაც, აგრეთვე დასაბამი მისცეს RPE დისფუნქციას შემდგომი პროგრესირებით, რაც იწვევს ფოტორეცეპტორების სიკვდილს [20]. RPE დეგენერაციით ზიანდება ბრუხის მემბრანა. ამის ფონზე მატულობს სისხლძარღვთა VEGF-ის დონე, რაც ხელს უწყობს ქოროიდული სისხლძარღვების პათოლოგიურ ზრდას RPE-ს ქვეშ და, შემდგომში, ბადურის ქვეშ.

რამდენიმე მეცნიერული კვლევა აღწერს მოლეკულური გზას, რომელიც საფუძვლად უდევს GA და მხედველობის დაკარგვას [20,17]. ამ გზაში RPE სიკვდილი, იწვევს ფოტორეცეპტორების განადგურებას. ასევე ავტორები იზიარებენ ანთებითი პროცესის კონცეპციას. აღმოჩნდა, რომ მშრალი AMD-ით დაავადებულ პაციენტების RPE უჯრედებში ფიქსირდებოდა რიბონუკლეინის მუჟავას (RNA) გამხლეჩი ფერმენტის, DICER1, დაბალი დონე [2]. ავტორთა მონაცემებით, DICER1-ის დაქვეითებული დონე იწვევს რნმ - Alu მოლეკულების დაშლის სიჩქარის დაქვეითებას, რომლებიც რნმ-ის არაკოდირებულ თანმიმდევრობას წარმოადგენს. ციტოპლაზმური რნმ-Alu-ს სიჭარბე ააქტიურებს ანთებით პროტეინებს, როგორცაა NLRP3 ინფლამასომებში, ამგვარად, ხდება ანთებითი პროცესების ინიციაცია და განვითარება. გარდა ამისა, საყურადღებოა მიტოქონდრიული დისფუნქციაც პათომორფოლოგიური ცვლილებების ფონზე. მაკულა - იდეალური გარემოა ROS-ის წარმოქმნისთვის. ცნობილია, რომ ბადურა არის უანგბადის ერთ-ერთი ყველაზე მაღალი მომხმარებელი ქსოვილი ადამიანის ორგანიზმში, რომელიც იყენებს უფრო მეტ უანგბადს წონაზე, ვიდრე თავის ტვინი [21]. ბადურას ქსოვილში უანგბადის მეტაბოლიზმი წარმოქმნის რეაქტიულ სახეობებს (ROS), როგორცაა სუპეროქსიდი ($O_2^{\cdot-}$), ჰიდროქსილ რადიკალი ($\cdot OH$), წყალბადის პეროქსიდი (H_2O_2) და ეული უანგბადი ($1O_2$). RPE -ში უანგბადის პარციალური წნევა 70–90 მმ Hg ქმნის ხელშემწყობ გარემოს ეგზოგენური ROS-ების ჭარბი გენერაციისათვის [18]. გარდა ამისა, RPE მონაწილეობს ფოტორეცეპტორების სეგმენტების ფაგოციტოზში, სითბოს გაცვლასა და A ვიტამინის მეტაბოლიზმში, რომლებიც ასევე წარმოქმნიან დიდი რაოდენობით ROS.

ეგზოგენური უანგვითი სტრესის დამატებითი წყაროა აგრეთვე ფოტო-ოქსიდაციური სტრესი, რადგან მაკულა მუდმივად შთანთქავს სინათლეს მხედველობის ოპტიმიზაციისათვის. ბადურაში ROS-ის წარმოქმნის უნიკალური წყაროები და უანგბადის მაღალი მოხმარება მიუთითებს იმაზე, რომ ოქსიდაციური დაზიანება არის არსებითი ფაქტორი არა მარტო ზემოთ დახასიათებული DR-ის, არამედ AMD-ის განვითარების მექანიზმშიც. ამას ემატება ქოლესტეროლისა და ტრიაცილგლიცეროლების როლი ბადურას მეტაბოლიზმში. ასაკთან ერთად ჰეტეროგენული დეპოზიტები (ბაზალური დეპოზიტები) ჩნდება BM-ში და გარე კოლაგენურში ფენაში. მაკროფაგები მნიშვნელოვანი გამწმენდი უჯრედებია BM-დან ნარჩენების მოსაშორებლად ფაგოსომებისა და ლიზოსომების მეშვეობით. თუმცა *in vitro* კვლევამ აჩვენა, რომ ასაკობრივი ცვლილებების დროს ლიზოსომებში ეს ფუნქცია მოშლილია და ადგილი აქვს „მოუნელებელი“ ფოსფოლიპიდების დაგროვებას კულტივირებულ RPE უჯრედებში. კიდევ ერთი ჰიპოთეზა არის ის, რომ პლაზმის ქოლესტეროლი, რომელიც დაკავშირებულია ინტრაოკულარული ლიპოპროტეინების პროდუქციასთან [11] არის ლიპიდების დაგროვების წყარო ბადურაში. ლიპიდების აკუმულირებამ RPE-სა და BM-ში შეიძლება გამოიწვიოს ლიპიდების პეროქსიდაცია და მაკულას გამდიდრება ROS-ით. ოქსიდაციური დაზიანება თამაშობს ცენტრალურ როლს ქოროიდული სისხლძარღვების დისფუნქციაში, რაც თავის მხრივ იწვევს ჭარბი ROS-ის წარმოქმნას.

რაც შეეხება ბადურის ნეოვასკულარიზაციას, ეს პათოლოგიური პროცესი აუარესებს ინდივიდების მხედველობის ხარისხს თვალის მრავალი დაავადების შემთხვევაში როგორცაა, პროლიფერაციული დიაბეტური რეტინოპათია (PDR), ბადურის ვენების ოკლუზია (RVO), დღენაკლულობის რეტინოპათია (ROP) და სველი ასაკობრივი მაკულური დეგენერაცია (wAMD). ჰიპოქსიური უჯრედებიდან ანგიოგენური ფაქტორები გამოთავისუფლდებიან არაფიზიოლოგიური კონცენტრაციით, რაც იწვევს თვალის მორფოლოგიურ და ფუნქციურ ცვლილებებს საბოლოო სიბრძნის განვითარებამდე [4]. ანგიოგენები მოდულირებულია სხვადასხვა სახის ფაქტორებით, მათ შორის ზრდის ფაქტორებითა და ნეიროტროფინებით. BDNF აღმოჩნდა VEGF-ის მსგავსი ანგიოგენური ინდუქტორი. ANG კი არის ანგიოგენების ერთ-ერთი ყველაზე ხელშემწყობი ფაქტორი, რომელიც ასტიმულირებს სისხლძარღვის წარმოქმნას ენდოთელური და გლუვი კუნთების უჯრედების პროლიფერაციის, მიგრაციის და ინვაზიის გააქტიურებით, ასევე მილაკოვანი სტრუქტურების ფორმირებით.

ქოროიდულ ნეოვასკულარიზაციას (CNV) NVAMD-ში, შეიძლება წინ უძღვოდეს სტრესი ან RPE-ის დაზიანება და მასთან დაკავშირებული იმუნური პასუხები. გარდა ამისა, დეგენერაციული ცვლილებები ქოროიდულ სისხლძარღვებში არის პათოლოგიური ანგიოგენების კიდევ ერთი სავარაუდო მიზეზი. ადრეული AMD დაზიანებების გამოკვლევამ აჩვენა, რომ სისხლძარღვების დაკარგვა და/ან პერფუზიის შემცირება ქორიოკაპილარში და სატლერის შრეში წინ უსწრებს პათოლოგიური სისხლძარღვების წარმოქმნას, ხოლო სისხლძარღვთა დაკარგვას ხშირად თან ახლავს მაკროფაგების და უცხო სხეულის გიგანტური უჯრედების დაგროვება, ასევე ანგიოგენების ადრეული ნიშნები, როგორცაა ენდოთელური უჯრედების და პერიციტების აქტივაცია. სისხლძარღვთა ამ უსიმპტომო ცვლილებების ფონზე ვითარდება ჰიპოქსია და ანგიოგენური ფაქტორების აქტივაცია ქოროიდში, რაც იწვევს პათოლოგიური სისხლძარღვების წარმოქმნას [19].

და ბოლოს, საინტერესო პარალელები არსებობს AMD-სა და სხვა ნეოვასკულარიზაციულ დაავადებებს შორის. AMD პაციენტების ბადურაში ამილოიდური- β (A β) აგროგატების დეპონირება იძლევა ვარაუდის საფუძველს, რომ AMD-სა და ალცჰაიმერის დაავადებას შორის (AD) არსებობს პოტენციური კავშირი [9]. როგორც აღვნიშნეთ, ღრუბები არის მშრალი AMD-ის დამახასიათებელი ნიშანი. ის მრავალკომპონენტური და ამ კომპონენტებს შორისაა ამილოიდი- β . სწორედ A β , ლიპოფუსცინთან და კარბოქსიეთილ პიროლთან ერთად მონაწილეობს ანთების განვითარებაში. ისინი გამოიყოფა დისფუნქციური ბადურის პიგმენტური ეპითელიუმიდან. AMD-სა და სხვა ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებს შორის საერთო ნიშნების დადგენის მიზნით ჩატარებულ კვლევებში ასევე გამოვლენილია ცალკეული miRNA-ები, რომელიც მონაწილეობს ნეიროდეგენერაციულ პროცესებში, მაგ. hsa-Let-7d-5p, როგორც ალცჰაიმერის დაავადების პოტენციური ბიომარკერი. დისრეგულირებული miRNA-ები, როგორც AMD-ს ექსპერიმენტულ მოდელში, ისე AMD პაციენტებში, გავლენას ახდენს გენებზე, რომლებიც დაკავშირებულია ნეიროდეგენერაციასა და ანთებასთან, ეს ამყარებს ჰიპოთეზას, რომ AMD არის ცილის მისფოლდინგის კატეგორიის დაავადება ისეთივე, როგორცაა AD [6].

როგორც ჩვენი მიმოხილვიდან ჩანს, დიაბეტური რეტინოპათიისა და ასაკობრივი მაკულური დეგენერაციის განვითარების მოლეკულური მექანიზმები მოიცავს მსგავს პათოგენურ რგოლებს, სადაც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ბადურას სისხლძარღვოვანი და ნერვული დაზიანებები ოქსიდაციური სტრესის ჩართულობით. თუმცა იკვებება სპეციფიკური ნიშნებიც, მაგ. ჰიპერგლიკემიის პრიორიტეტული როლი დიაბეტური რეტინოპათიის პათოგენებში და ასაკობრივი მეტაბოლური დარღვევების გავლენა AMD-ის ფორმირების პროცესში.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Andreea Gheorghie, Labib Mahdi, Ovidiu Musat - Age-Related Macular Degeneration Romanian Journal of Ophthalmology, Volume 59, Issue 2, April-June 2015. pp:74-77 REVIEW
2. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(3):257-293.
3. Bing Weil & Min Wang1 & Wei Hao1 & Xiangdong He1 Mst1 facilitates hyperglycemia-induced retinal pigmented epithelial cell apoptosis by evoking mitochondrial stress and activating the Smad2 signaling pathway# *Cell Stress Society International* 2019

4. CHENYUE LI*, HONGXUAN LIE* and WEIFENG SUN Inhibitory effect of miR-182-5p on retinal neovascularization by targeting angiogenin and BDNF Differential Circulating MicroRNA Expression in Age-Related Macular Degeneration
5. Chi-Hsiu Liu, Shuo Huang, William R. Britton and Jing Chen *MicroRNAs in Vascular Eye Diseases-International Journal of Molecular Sciences 2020, 21, 649; doi:10.3390/ijms21020649
6. Hanan ElShelmani et al. Differential Circulating MicroRNA Expression in Age-Related Macular Degeneration- International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22, 12321. <https://doi.org/10.3390/ijms222212321>
7. Francesco Bandello^{1,2}, Maria Vittoria Cicinelli¹ 9th EURETINA Congress Lecture: Diabetic Retinopathy Today
8. Filipe O. Viegas^{1,2} and Stephan C. F. Neuhaus^{1*} A Metabolic Landscape for Maintaining Retina Integrity and Function- Frontiers in Molecular Neuroscience, 15 April 2021 doi: 10.3389/fnmol.2021.656000
9. Giovanni L. Romano¹ †, Chiara B. M. Platania¹ et al. Retinal and Circulating miRNAs in Age-Related Macular Degeneration: An In vivo Animal and Human Study- Frontiers in Pharmacology ORIGINAL RESEARCH published: 30 March 2017 doi: .3389/fphar.2017.00168|
10. Jie Min, Tianshu Zeng, Margaretha Roux. et al. - The Role of HIF1 α -PFKFB3 Pathway in Diabetic Retinopathy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2021, Vol. 106, No. 9, 2505–2519 doi:10.1210/clinem/dgab362
11. Lan Wang,¹ Chuan-Ming Li,¹ Martin Rudolf,^{1,2} Olga V. Belyaeva et al. Lipoprotein Particles of Intraocular Origin in Human Bruch Membrane: An Unusual Lipid Profile, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Feb; 50(2): 870–877.
12. Li HS, Zhou YN, Li L, et al. HIF-1 α protects against oxidative stress by directly targeting mitochondria. Redox Biol. 2019;25:101109
13. Menno van Lookeren Campagne, Jennifer LeCouter, Brian L Yaspan, Weilan Ye. First published: 19 September 2013 <https://doi.org/10.1002/path.4266>
14. Mohammad Shamsul- Does Hyperglycemia Cause Oxidative Stress in the Diabetic Rat Retina? Cells 2021, 10, 794. <https://doi.org/10.3390/cells10040794>
15. Rafael Simo¹ and Cristina Herna¹ndez- Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. Trends in Endocrinology and Metabolism January 2014, Vol. 25, No. 1
16. Shusheng Wang^{1,2,*}, Kyle M Koster¹, Yuguang He¹, and Qinbo Zhou¹ miRNAs as potential therapeutic targets for age-related macular degeneration. Future Med Chem. 2012 March ; 4(3): 277–287. doi:10.4155/fmc.11.176
17. Shaw PX, Stiles T, Douglas C, et al. Oxidative stress, innate immunity, and age-related macular degeneration. AIMS Mol Sci. 2016;3(2):196–221.
18. Tianyu Zhang, Hao Ouyang, Xiyu Mei, et al. - Erianin alleviates diabetic retinopathy by reducing retinal inflammation initiated by microglial cells via inhibiting hyperglycemia-mediated ERK1/2–NF- κ B signaling pathway. The FASEB Journal, Vol. 33 November 2019
19. Waseem M Al-Zamil Sanaa A Yassin Recent developments in age-related macular degeneration: a review Clinical Interventions in Aging 2017;12 1313–1330
20. Yang Z, Stratton C, Francis PJ, et al. Toll-like receptor 3 and geographic atrophy in age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2008;359(14):1456–1463.
21. Yu, D.-Y.; Cringle, S.J. Retinal degeneration and local oxygen metabolism. Exp. Eye Res. 2005, 80, 745–751.
22. Yue Ruan^{*}, Subao Jiang and Adrian Gericke^{*} Age-Related Macular Degeneration: Role of Oxidative Stress and Blood Vessels

ნესტან მერკვილაძე¹, ნიკოლოზ ობოლაშვილი², თამარ მაისურაძე²

ბაღურის ზოგიერთი დაავადების მოლეკულური ასპექტები

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიოქიმიის დეპარტამენტი,

²თვალის მიკროქირურგიის ჯავრიშვილის კლინიკა ოფთალმიკი, თბილისი, საქართველო

რეზიუმე

დიაბეტური რეტინოპათია და ასაკობრივი მაკულური დეგენერაცია მიეკუთვნება თვალის დაავადებათა იმ რიცხვს, რომლებიც დიდი ალბათობით იწვევენ მხედველობის სრულ დაკარგვას. ამ დაავადებათა დიაგნოსტიკის, პროფილაქტიკის, მკურნალობისა და სწორი მედიკამენტის წარმატება დიდ წილად დამოკიდებულია მათი პათოგენეზის მოლეკულური მექანიზმების ღრმა ცოდნაზე. ლიტერატურაში არსებული მონაცემების ანალიზით დგინდება, რომ ამ დაავადებათა პათოგენეზი კომპლექსურია და მოიცავს ბაღურის ნეიროვასკულურ დაზიანებას, რომელშიც ჩართულია ანთებითი, იმემური, იმუნური, ნეიროდეგენერაციული კომპონენტები, ოქსიდაციური სტრესის მნიშვნელოვანი როლის გათვალისწინებით. DR-ის დროს პროცესის ტრიგერი გლუკოზას მაღალი კონცენტრაციის ხანგრძლივი ზემოქმედებაა, ხოლო AMD-ის შემთხვევაში, ასაკთან დაკავშირებული მთელი რიგი მეტაბოლური ძვრები. ახალი მონაცემები აღნიშნული დაავადებების ბიოქიმიური მექანიზმების შესახებ შესაძლოა საფუძვლად დაედოს უფრო ეფექტიან და თანამედროვე მკურნალობას ოფთალმოლოგიურ პრაქტიკაში.