

Системний аналіз патогенетичних чинників друзогенезу при віковій дегенерації макули

С. Ю. Могілевський, д-р мед. наук, професор; Х. В. Ковальчук, аспірант

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України;

Київ (Україна)

E-mail: kris.ophtalm@gmail.com

Актуальність. Вікова дегенерація макули сітківки (ВДМ) є основною причиною втрати зору у людей похилого віку. Участь рецепторного апарату клітин в ініціації патології сітківки при ВДМ не отримала належного відображення в літературі. Відсутність системного аналізу патогенетичних механізмів формування друз стримує можливість розробки методів лікування і профілактики розвитку ранньої стадії ВДМ.

Мета – провести системний аналіз нових патогенетичних чинників друзогенезу при віковій дегенерації макули.

Матеріал і методи. Дослідження носило проспективний характер і включало 109 хворих (186 очей) з проміжною стадією сухої ВДМ. Всім хворим виконувалось детальне офтальмологічне обстеження. Його виконували до початку лікування і в динаміці. Для вивчення функціональної активності рецепторів тромбоцитів (Тц) використовували ліганди: аденозинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ), аденозин, фактор активації Тц (ФАТ), адреналін і ізадрин. Оцінку агрегації Тц проводили турбідиметричним методом. Досліджували вплив реактивності тромбоцитів на характер та інтенсивність друзоутворення в пігментному епітелії сітківки (ПЕС).

Результати. Порівняння реактивності Тц у хворих I-ї групи без ВДМ при відсутності та наявності друз в сітківці, відповідно підгрупа А та В, свідчило, що гіперреактивність α_2 -адренорецепторів відображала раннє відкладення метаболітичних відходів в клітинах ПЕС та формування друз. У хворих 2-ї групи (підгрупа С) із ранньою стадією сухої форми ВДМ зростання кількості друз проявлялося підвищенням активності P2X-рецепторів ($p < 0,01$) і A2A-рецепторів ($p < 0,001$), в порівнянні з групою В. У хворих 3-ї групи (підгрупа Е) з проміжною стадією сухої форми ВДМ при збільшенні розміру друз змінювалася активність 4-х досліджених рецепторів Тц, причому сенситивність α_2 -адренорецептору, P2X- і ФАТ-рецепторів – зростала, а β_2 -адренорецептору – зменшувалася.

Висновки. Реактивність рецепторів Тц відображає вплив патогенетичних чинників ВДМ на друзогенез та може використовуватися для прогнозування ризику прогресування захворювання.

Ключові слова:

вікова дегенерація макули, рецептори тромбоцитів, пігментний епітелій сітківки, друзогенез

Актуальність. Вікова дегенерація макули сітківки (ВДМ) є основною причиною втрати зору у людей похилого віку [1]. Частота виникнення ВДМ становить приблизно 3% в рік для пацієнтів старше 65 років [2]. Вік, стать, дієта, високий індекс маси тіла, наявність гіпертонії, рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), вплив сонячного світла, куріння сигарет впливають на розвиток і прогресування ВДМ [3]. Однак участь рецепторного апарату клітин в ініціації патології сітківки при ВДМ не отримала належного відображення в літературі. Накопичення ліпідів в мембрані Бруха у вигляді друз або лінійних депозитів супроводжується порушенням транспорту речовин і кисню з крові до клітин сітківки ока, а також – виведенням катаболітів в хоріокапіляри судинної оболонки [4]. Відсутність системного аналізу патогенетичних механізмів формування друз стримує можливість роз-

робки методів лікування і профілактики розвитку ранньої стадії ВДМ.

Мета дослідження - провести системний аналіз нових патогенетичних чинників друзогенезу при віковій дегенерації макули.

Матеріал і методи

Дослідження носило проспективний характер і включало 109 хворих (186 очей) з проміжною стадією сухої форми ВДМ.

Стадію ВДМ було поставлено згідно класифікації AREDS (Age-Related Eye Disease Study Research Group). У всіх обстежених отримано інформовану згоду пацієнта на участь в дослідженні.

Аналіз характеру та інтенсивності друзоутворення в клітинах ПЕС проводили за наступним дизайном: 1 група (n=35) – пацієнти із відсутністю ВДМ (1-а категорія за AREDS), яких розподілили на дві підгрупи: А (n=8) – з відсутністю, та В (n=27) – з невеликою кількістю друз діаметром <63 мікрон; 2 група (n=36) – пацієнти із ранньою стадією сухої форми ВДМ (друга категорія за AREDS), яких розподілили на дві підгрупи: С (n=19) – з наявністю множинних малих друз та декількох друз середнього розміру (діаметр від 63 до 124 мікрон); D (n=17) – з наявністю множинних малих друз, декількох друз середнього розміру та незначними змінами пігментного епітелію сітківки (ПЕС); 3 група (n=38) пацієнти з проміжною стадією сухої форми ВДМ (третя категорія за AREDS), яких розподілили на дві підгрупи: Е (n=21) – наявність множинних друз середнього розміру, та принаймні однієї великої друз (діаметром 125 мікрон і більше); F (n=17) – наявність множинних друз середнього розміру та географічної атрофії ПЕС, що не поширюється до центральної ямки.

До офтальмологічного обстеження входило збір анамнезу, візометрія, тонометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія та оптична когерентна томографія. При підозрі на скриту неовакуляризацію виконувалась флюоресцентна ангіографія.

Тц виділяли шляхом центрифугування із цитратної периферичної крові пацієнтів і використовували для оцінки функціональної активності рецепторів. В дослідженні застосовували агоністи рецепторів, що залучені у патогенез ВДМ, зокрема: АТФ, АДФ і аденозин (відповідно ліганди пуринових P2X-, P2Y-, та A2A-рецепторів), фактор активації тромбоцитів (ФАТ), адреналін і ізадрин (відповідно, ліганди α 2- і β 2-адренорецепторів). Активність аденозинових A2A-рецепторів і β 2-адренорецепторів досліджували при сумісній інкубації АДФ із аденозином, чи АДФ с ізадрином і розраховували як різницю агрегації Тц (АТц)-індукованої АДФ і остаточної АТц, зареєстрованої при спільній інкубації АДФ із аденозином, чи АДФ с іза-

адрином. Агоністи (Sigma, США) використовували в ефективній концентрації (EC50), яка викликала у 10 здорових волонтерів без змін на очному дні (контрольна група) АТц на рівні 50 $\pm$ 5%. Оцінку агрегації Тц проводили турбидиметричним методом в Науково-дослідному інституті експериментальної та клінічної медицини (директор д.м.н., професор Натрус Л.В.) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

При проведенні аналізу використовували статистичний пакет Medcalc. Точкова оцінка величин, що підлягали аналізу, проводилася шляхом розрахунку середнього арифметичного ознаки (X) та відповідної стандартної похибки (m). При аналізі міжгрупових розбіжностей у випадку двох груп застосовували критерій Стюдента (у випадку нормального закону розподілу, та кількісних характеристик), критерій Вілкоксона (у випадку відмінності закону розподілу від нормального, та кількісних характеристик). У всіх випадках відмінність вважалася статистично значущою при рівні значущості p<0,05.

Результати і їх обговорення

Розбіжності індукованої АТц (%) у хворих 1-ї групи в залежності від наявності друз відображає табл. 1. При дослідженні хворих 1-ї групи при наявності і відсутності друз виявлена гіперреактивність Тц на АДФ і адреналін.

Реакція Тц на ФАТ, АТФ, ізадрин відповідала референсному діапазону нормореактивності Тц, на аденозин – гіпореактивності. При цьому активність α 2-адренорецепторів була співставленою з активністю P2Y-рецепторів і перевищувала таку ФАТ-рецепторів на 12,4% (p<0,01), P2X-рецепторів на 24,7% (p<0,001) і β 2 –адренорецепторів на 34,7% (p<0,001), A2A-рецепторів – на 55,1% (p<0,001). Отже, співставлення функціональної активності рецепторів в підгрупах А і В хворих може свідчити про те, що гіперреактивність α 2-адренорецепторів пов'язана із раннім накопичен-

Індуктор	Підгрупа А, n=8 (друзи відсутні)		Підгрупа В, n=27 (невелика кількість друз діаметром <63 мікрон)	
	$\bar{X}_{\pm m}$	Min–Max _i	$\bar{X}_{\pm m}$	Min–Max _i
АТц				
Адреналін (5,0 мкМ)	54,6 $\pm$ 1,3	46,0–58,0	62,5 $\pm$ 0,6***	57,0–68,0
АДФ (5 мкМ)	58,7 $\pm$ 0,9	55,0–63,0	62,1 $\pm$ 0,9	50,0–72,0
ФАТ (150,0 мкМ)	53,5 $\pm$ 1,1 P _{АДФ} <0,01	49,0–58,0	55,6 $\pm$ 0,6 P _{АДФ} <0,01	48,0–63,0
АТФ (500 мкМ)	45,1 $\pm$ 1,1 P _{ФАТ} <0,01	41,0–50,0	50,1 $\pm$ 1,0* P _{ФАТ} <0,01	34,0–59,0
Ізадрин (10 мкМ)	40,6 $\pm$ 1,0 P _{АТФ} <0,05	37,0–44,0	46,4 $\pm$ 0,7** P _{АТФ} <0,05	40,0–54,0
Аденозин (1 мкМ)	31,1 $\pm$ 0,7 P _{ФАТ} <0,001	44,0–50,0	40,3 $\pm$ 1,0*** P _{Ізадрин} <0,05	28,0–45,0

Таблиця 1. Розбіжності індукованої АТц (%) у хворих першої групи (n=35) в залежності від наявності друз

Примітки: * – вірогідність розбіжностей АТц в підгрупі В стосовно такої в підгрупі А на рівні p<0,05; ** – на рівні p<0,01. P – вірогідність розбіжностей АТц стосовно ефекту попереднього агоністу

ням метаболітичних останків клітин ПЕС і появою друз в сітківці.

Таким чином, дослідження Тц in vitro дозволило одночасно провести аналіз функціональної активності шести рецепторів, які відбивали вплив системних патогенетичних чинників ВДМ на клітини крові і з'ясувати один з провідний механізм, який був тригером змін функціональної активності Тц.

У пацієнтів другої групи із ранньою стадією сухої форми ВДМ, середній вік яких склав $71,6 \pm 1,8$ років, 4 рецептори – пуринові (P2Y- і P2X-), $\alpha 2$ -адренорецептор і ФАТ-рецептор відтворювали гіперреактивність Тц; для A2A-рецептору характерна нормореактивність (95%ВІ 49,7%–55,8%) і для $\beta 2$ -адренорецептору – гіпореактивність, що показано в табл. 2. Реакція Тц на АДФ і адреналін співпадала, та перевищувала реакцію на АТФ – на 7,3% ($p < 0,001$), ФАТ – на 12,3% ($p < 0,001$), аденозину – на 19,5% ($p < 0,001$) і ізадрина – на 42,5% ($p < 0,001$). Порівняння активності рецепторів у хворих із відсутністю ВДМ і наявністю ранньої стадії сухої форми ВДМ, дозволило нам прийти до висновку, що зростання активності двох рецепторів P2X (на 20%; $p < 0,001$) і A2A-рецепторів (на 38%; $p < 0,001$) відобра-

жувало початок розвитку ВДМ. Наявність позитивного зв'язку похилого віку пацієнтів із підвищенням реактивності ФАТ- і $\alpha 2$ -адренорецепторів Тц (а при відсутності ВДМ у хворих аналогічного віку такий зв'язок не проявлявся) свідчило, що розвиток запалення, як наслідок впливу активованих лейкоцитів на Тц і активації симпатно-адреналової системи (САС), є провідними факторами ризику розвитку ранньої стадії захворювання. Також, адреналін може бути тригером підвищення реактивності ФАТ рецепторів, тобто САС ініціює хронічне запалення. Обмеження впливу активованих лейкоцитів на Тц (гальмування сигналізації ФАТ-рецепторів) забезпечувалось збереженням нормореактивності $\beta 2$ -адренорецепторів. Позитивна кореляція між агрегацією індукованою ФАТ і АДФ/АТФ підтверджувала факт стимуляції Тц активними лейкоцитами, що в свою чергу, супроводжувалось секрецією пуринів Тц і зростанням їх аутокринної стимуляції, а також стимуляції P2X і P2Y-рецепторів лейкоцитів активними Тц.

Співставлення підгруп В і С із ранньою стадією сухої форми ВДМ, дозволило проаналізувати випадки збільшення кількості друз (табл. 3). Ці зміни у друзо-

Агоніст	Середнє значення АТц (%), $\bar{X} \pm SD$	Розмах (Min–Max)	Лівий (95% ВІ)	Правий (95% ВІ)
АДФ (5 мкМ)	$63,0 \pm 0,7$	55,0–74,0	61,5	64,5
Адреналін (5,0 мкМ)	$61,4 \pm 0,8$	49,0–73,0	59,7	63,1
АТФ (500 мкМ)	$58,7 \pm 0,7^{***}$ $P_{\text{Адреналін}} = 0,017$	47,0–68,0	57,2	60,2
ФАТ (150,0 мкМ)	$56,1 \pm 0,9^{***}$ $P_{\text{АТФ}} = 0,024$	45,0–67,0	54,2	57,9
Аденозин (1 мкМ)	$52,7 \pm 1,5^{***}$	43,0–72,0	49,7	55,8
Ізадрин (10 мкМ)	$44,2 \pm 1,2$ $P_{\text{Аденозин}} < 0,001$	31,0–58,0	41,8	46,9

Таблиця 2. Індукована АТц у пацієнтів 2-ї групи із ранньою стадією сухої форми ВДМ (n=36)

Примітки: *** – вірогідність розбіжностей АТц у пацієнтів із відсутністю ВДМ і ранньою стадією сухої форми ВДМ – на рівні $p < 0,001$. Р – вірогідність розбіжностей АТц стосовно ефекту попереднього агоністу

Індуктор	1-група Підгрупа В, n=27 (невелика кількість друз діаметром <63 мікрон)		2-група Підгрупа С, n=19 (множинні малі друз та поодинокі друз діаметром від 63 до 124 мікрон)	
АТц	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _i	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _i
АДФ (5 мкМ)	$62,1 \pm 0,9$	50,0–72,0	$61,0 \pm 0,8$	55,0–67,0
Адреналін (5,0 мкМ)	$61,0 \pm 0,9$	46,0–68,0	$59,4 \pm 1,3$	49,0–73,0
Аденозин (1 мкМ)	$40,3 \pm 1,0$	28,0–45,0	$58,4 \pm 2,0^{***}$	43,0–60,0
АТФ (500 мкМ)	$50,1 \pm 1,0$	34,0–59,0	$56,6 \pm 0,9^*$	47,0–63,0
ФАТ (150,0 мкМ)	$55,6 \pm 0,6$	48,0–63,0	$52,7 \pm 1,0$ $P_{\text{АТФ}} = 0,08$	45,0–60,0
Ізадрин (10 мкМ)	$46,4 \pm 0,7$	40,0–54,0	$48,8 \pm 1,3$ $P_{\text{ФАТ}} = 0,023$	40,0–58,0

Таблиця 3. Розбіжності індукованої АТц (%) в процесі друзогенезу у хворих із ВДМ (1-а і 2-а категорія за AREDS)

Примітки: * – вірогідність розбіжностей АТц в підгрупі С стосовно такої в підгрупі В на рівні $p < 0,05$; *** – на рівні $p < 0,001$. Р – вірогідність розбіжностей АТц стосовно ефекту попереднього агоністу

утворенні можуть, в деякій мірі, свідчити про накопичення в ПЕС продуктів обміну клітин, включаючи метаболіти ліпідів. При прогресуванні друзогенезу спостерігалася гіперреактивність двох рецепторів Тц (пуринових P2Y-рецепторів і $\alpha 2$ -адренорецепторів). Виявлялось підвищення активності P2X-рецепторів на 13% ($p<0,01$) і A2A-рецепторів – на 44,9% ($p<0,001$) відносно величини цих показників в підгрупі В. Активність ФАТ-рецепторів і $\beta 2$ -адренорецепторів не змінювалася і знаходилася в межах нормореактивності.

Отже, по-перше, мала місце гіперреактивність чотирьох рецепторів: $\alpha 2$ -адренорецепторів, пуринових P2Y-, P2X-рецепторів і A2A-рецепторів; реактивність ще двох рецепторів (ФАТ-, і $\beta 2$ -адренорецепторів) відповідала діапазону нормореактивності Тц ($50,0\pm 5,0\%$). По-друге, активність P2Y-рецепторів була порівняною з $\alpha 2$ -адренорецепторів і A2A-рецепторів, та перевищувала таку P2X-рецепторів на 7,8% ($p=0,001$), ФАТ-рецепторів – на 15,8% ($p<0,001$) і $\beta 2$ -адренорецепторів – на 25% ($p<0,001$). Виявлений рівень гіперреактивності пуринових (P2X- і P2Y) рецепторів та $\alpha 2$ -адренорецепторів є наслідком їх взаємодії. Зокрема встановлена негативна кореляція – між активністю P2X-рецепторів і A2A-рецепторів ($r=-0,420$; $p<0,05$); P2Y- і A2A-рецепторів ($r=-0,714$; $p<0,05$); $\alpha 2$ - і $\beta 2$ -адренорецепторів ($r=-0,610$; $p<0,05$); ФАТ-рецепторів і A2A-рецепторів ($r=-0,585$; $p<0,05$). Виявлена кореляція відображала функціонування компенсаторних механізмів із залученням аденозинових і $\beta 2$ -адренорецепторів, які забезпечували не тільки обмеження агрегації Тц, але й протизапальну дію (гальмування реактивності Тц на секрецію лейкоцитами ФАТ). Отже, зростання кількості друз в ПЕС супроводжується підвищенням

реактивності пуринових P2X-рецепторів Тц ($p<0,05$) і A2A-аденозинових рецепторів ($p<0,001$).

Важливою для аналізу є проміжна стадія сухої форми ВДМ, оскільки відбувався новий етап змін в клітинах ПЕС, який проявлявся збільшенням розміру друз в підгрупі Е. Також нами було встановлено, що при наявності множинних друз середнього розміру $\alpha 2$ -адренорецептор, пуринові рецептори (P2X-, P2Y-, A2A) і ФАТ-рецептори відтворювали гіперреактивність Тц; активність – $\beta 2$ -адренорецептору характеризувалася гіпореактивністю (табл. 4). В підгрупі Е реакція Тц на адреналін перевищувала таку в підгрупі С на 33,7% ($p<0,001$), АТФ – на 17,3% ($p<0,001$), аденозин – на 32,5% ($p<0,001$) і ФАТ – на 11,4%; реактивність Тц на АДФ і аденозин співпадала, на ізадрин – була нижче на 20,1% ($p<0,01$).

Отже, при зростанні метаболічних змін в клітинах ПЕС і підвищенні друзоутворення змінювалась активність чотирьох досліджених рецепторів Тц, причому сенситивність $\alpha 2$ -адренорецептору, P2X- і ФАТ-рецепторів – зростала, а $\beta 2$ -адренорецептору – зменшувалася. Таким чином, реактивність рецепторів Тц показує вплив патогенетичних чинників ВДМ на друзогенез, а отже може використовуватися для прогнозування ризику прогресування ВДМ.

Аналізуючи наші дані стосовно динаміки активності тромбоцитарних рецепторів і тромбоутворення, ми задалися питанням зв'язку цих процесів з метаболічними зрушеннями в клітинах ПЕС при ВДМ. З літературних джерел відомо, що з прогресуванням ВДМ пов'язана знижена здатність клітин ПЕС до аутофагії [5]. Аутофагія відіграє важливу роль в захисті ПЕС від окисного стресу і накопичення ліпофусцина; порушен-

Таблиця 4. Розбіжності індукованої АТц (%) при прогресуванні сухої форми ВДМ

Індуктор	2 група Підгрупа С, n=19 (множинні малі друзи та поодинокі середні друзи діаметром від 63 до 124 мікрон)		3 група Підгрупа Е, n=21 (множинні друзи середнього розміру, та принаймні однієї великої друзи діаметром >125 мікрон)	
	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _i	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _i
АТц				
Адреналін (5,0 мкМ)	59,4 $\pm$ 1,3	49,0–73,0	79,4 $\pm$ 0,6***	70,0–79,0
АТФ (500 мкМ)	56,6 $\pm$ 0,9	47,0–63,0	66,4 $\pm$ 0,6*** $P_{\text{Адреналін}} < 0,001$	60,0–71,0
АДФ (5 мкМ)	61,0 $\pm$ 0,8	55,0–67,0	64,2 $\pm$ 1,0	56,0–72,0
Аденозин (1 мкМ)	58,4 $\pm$ 2,0	43,0–60,0	59,9 $\pm$ 0,9 $P_{\text{АДФ}} < 0,01$	50,0–67,0
ФАТ (150,0 мкМ)	52,7 $\pm$ 1,0	45,0–60,0	58,7 $\pm$ 1,0***	51,0– 65,0
Ізадрин (10 мкМ)	48,8 $\pm$ 1,3	40,0–58,0	39,0 $\pm$ 0,8** $P_{\text{ФАТ}} < 0,001$	33,0–47,0

Примітки: * – вірогідність розбіжностей АТц в підгрупі Е стосовно такої в підгрупі В на рівні $p<0,05$; ** – на рівні $p<0,01$

ня аутофагії посилює окислювальний стрес і вносить вклад в розвиток ВДМ. Фагоцитоз клітин ПЕС пригнічується окислювальним стресом, при цьому активується цАМФ-активована протеїнкіназа [6]. Аналогічний ефект відтворювався при прямій стимуляції ферменту за допомогою 5-аміноімідазол-4-карбоксамід рибозид, АІСАР. Експерименти на модифікованих мишах показали, що $\alpha 2$ -адренорецептори контролюють фагоцитоз клітин ПЕС і активація цих рецепторів сприяє пригніченню фагоцитозу при окислювальному стресі; ефект пов'язаний зі збільшенням фосфорилування ацетил-КоА-карбоксилази.

Відомо, що при фагоцитозі ПЕС має місце зниження рівня АТФ. Не менш цікавим виявився факт скасування цього ефекту інгібітором екто-5-нуклеотидази (β -метилена АДФ) [7]. Можна було припустити, що гальмування аутофагії опосередковано пуриновими рецепторами, але якими саме – залишалося не з'ясованим. В 2006 році було встановлено експресію екто-5-нуклеотидази на апікальній мембрані клітин ПЕС, а також встановлено, що стимуляція $\alpha 2$ -адренорецепторів гальмувала активність ферменту, внаслідок чого підвищувалася концентрація аденозину і зростала активність А2-рецепторів, зниження рівня аденозину в субретинальному просторі сприяло посиленню фагоцитозу зовнішніх сегментів паличок [8]. Пізніше встановили, що блокада аденозинових А2А-рецепторів в мікроглії людини збільшує кліренс апоптозно змінених фоторецепторів. Отже, саме зростання активності $\alpha 2$ -адренорецепторів і А2-аденозинових рецепторів є факторами ризику друзогенезу [9].

Раніше було встановлено, що стимуляція пуринового рецептора P2X7 викликала зростання рН в лізомах культивованих клітин ПЕС людини, внаслідок чого зростала концентрація цитоплазматичного Ca^{2+} і зменшувався доступ до активної ділянки катепсину D; як результат лізосомальна функція порушувалася [10]. Таким чином, ендогенна аутоstimуляція P2X-рецептора могла перешкоджати видаленню окислених метаболітів з клітин, включаючи ліпіди. Тим самим підтверджувалась можлива роль надмірної АТФ-стимуляції ПЕС в накопиченні ліпідів. Інші дослідження підтвердили, що при секреції АТФ із клітин ПЕС, можлива аутокринна стимуляція пуринових P2X7-рецепторів, яка спрямована на підвищення лізосомального рН і підвищення продукції ліпофусцину [11]. Аденозин через А2А-рецептори, може реактивувати функцію лізосом і зменшувати ліпідну оксидацию. Отже, в клітинах ПЕС існує адаптаційний механізм, який підтримує баланс між позаклітинним АТФ і аденозином і, тим самим, може модулювати рН лізосом і швидкість утворення ліпофусцину.

Висновки

1. Дослідження Tc in vitro дозволило провести аналіз функціональної активності рецепторів, які відображали вплив системних патогенетичних чинників ВДМ

на клітини-мішені і з'ясовувати провідні механізми, які є тригером змін в ПЕС.

2. Поява друз в сітківці на ранніх етапах ВДМ як ймовірне слідовало накопичення продуктів метаболізму в клітинах ПЕС, пов'язана із гіперреактивністю $\alpha 2$ -адренорецепторів тромбоцитів. Прогресування друзоутворення супроводжувалося зростанням активності P2X- і ФАТ-рецепторів та зменшенням активності $\beta 2$ -адренорецептору. Реактивність рецепторів тромбоцитів відображала вплив патогенетичних чинників ВДМ на друзогенез, а отже може використовуватися для прогнозування ризику прогресування захворювання.

3. Зростання активності рецепторів P2X- і А2А-рецепторів тромбоцитів, та наявність позитивного зв'язку похилого віку пацієнтів із підвищенням реактивності ФАТ- і $\alpha 2$ -адренорецепторів може свідчити, що патофізіологічні процеси, які пов'язані з цими змінами (гіпоксія, ішемія, запалення в сітківці) є ймовірними провідними факторами розвитку ВДМ.

Література

1. Brandl C., Brückmayer C., Günther F. et al. Retinal Layer Thicknesses in Early Age-Related Macular Degeneration: Results From the German AugUR Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019; 60(5):1581-1594.
2. Jonasson F., Fisher D.E., Eiriksdottir G. et al. Five-year incidence, progression, and risk factors for age-related macular degeneration: the age, gene/environment susceptibility study. *Ophthalmology.* 2014; 121:1766-1772.
3. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H. et al. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90:75-80.
4. Algvare PV, Kvanta A, Seregard S. Drusen maculopathy: a risk factor for visual deterioration. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(5):427-433.
5. Hyttinen J.M.T., Blasiak J., Niittykoski M. et al. DNA damage response and autophagy in the degeneration of retinal pigment epithelial cells-Implications for age-related macular degeneration (AMD). *Ageing Res Rev.* 2017; 36:64-77.
6. Qin S., De Vries G.W. $\alpha 2$ but not $\alpha 1$ AMP-activated protein kinase mediates oxidative stress-induced inhibition of retinal pigment epithelium cell phagocytosis of photoreceptor outer segments. *J Biol Chem.* 2008; 283(11):6744-6751.
7. Mitchell CH. Release of ATP by a human retinal pigment epithelial cell line: potential for autocrine stimulation through subretinal space. *J Physiol.* 2001;534(Pt 1):193-202.
8. Reigada D., Zhang X., Crespo A. et al. Stimulation of an $\alpha 1$ -adrenergic receptor downregulates ecto-5' nucleotidase activity on the apical membrane of RPE cells. *Purinergic Signal.* 2006;2(3):499-507.
9. Madeira M.H., Rashid K., Ambrósio A.F. et al. Blockade of microglial adenosine A2A receptor impacts inflammatory mechanisms, reduces ARPE-19 cell dysfunction and prevents photoreceptor loss in vitro. *Sci Rep.* 2018;8(1):2272.
10. Guha S, Liu J, Baltazar G, Laties AM, Mitchell CH. Rescue of compromised lysosomes enhances degradation of photoreceptor outer segments and reduces lipofuscin-like au-

tofluorescence in retinal pigmented epithelial cells. Adv Exp Med Biol. 2014;801:105-111.

11. Sanderson J., Dartt D.A., Trinkaus-Randall V. et al. Purines in the eye: recent evidence for the physiological and pathological role of purines in the RPE, retinal neurons, astrocytes, Müller cells, lens, trabecular meshwork, cornea and lacrimal gland. Exp Eye Res. 2014;127:270-279.

Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Поступила 21.01.2020

Системный анализ патогенетических факторов друзогенеза при возрастной дегенерации макулы

Могилевский С. Ю., Ковальчук К. В.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины;
(Киев, Украина)

Введение. Возрастная дегенерация макулы сетчатки (ВДМ) является основной причиной потери зрения у людей пожилого возраста. Участие рецепторного аппарата клеток в инициации патологии сетчатки при ВДМ не получило должного отражения в литературе. Отсутствие системного анализа патогенетических механизмов формирования друз сдерживает возможность разработки методов лечения и профилактики развития ранней стадии ВДМ.

Цель - провести системный анализ новых патогенетических факторов друзогенеза при возрастной дегенерации макулы.

Материал и методы. Исследование носило проспективный характер и включало 109 больных (186 глаз) с промежуточной стадией сухой ВДМ. Всем больным выполнялось детальное офтальмологическое обследование. Его выполняли до начала лечения и в динамике. Для изучения функциональной активности рецепторов тромбоцитов (Тц) использовали лиганды: АТФ, АДФ, аденозин, фактор активации Тц (ФАТ), адреналин и изадрин. Оценку агрегации Тц проводили турбидиметрическим методом.

Исследовали влияние реактивности тромбоцитов на характер и интенсивность друзообразования в пигментном эпителии сетчатки (ПЭС).

Результаты. Сопоставление реактивности Тц у больных 1-й группы без ВДМ при отсутствии и наличии друз в сетчатке, соответственно подгруппа А и В, свидетельствовали, что гиперреактивность α_2 -адренорецепторов отражала раннее отложение метаболитических отходов в клетках ПЭС и образование друз. У больных 2-й группы (подгруппа С) с ранней стадией сухой формы ВДМ рост количества друз сопровождался повышением активности Р2Х-рецепторов ($p < 0,01$) и А2А-рецепторов ($p < 0,001$), по сравнению с группой В. У больных 3-й группы (подгруппа Е) с промежуточной стадией сухой формы ВДМ при увеличении размера друз менялась активность 4-х исследованных рецепторов Тц, причем чувствительность α_2 -адренорецепторов, Р2Х- и ФАТ-рецепторов – росла, а β_2 -адренорецепторов – уменьшалась.

Выводы. Реактивность рецепторов Тц отражала влияние патогенетических факторов ВДМ на друзогенез и может использоваться для прогнозирования риска прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: возрастная дегенерация макулы, рецепторы тромбоцитов, пигментный эпителий сетчатки, липидный обмен, друзогенез