

УДК:617.73(612.014.1+612.235+612.111.1):616-092]616.379-008.64

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-77-83

ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ МОЛЕКУЛАМИ, ОТРАЖАЮЩИМИ НАРУШЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО ДЫХАНИЯ, СТЕПЕНЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, И ГЛИКИРОВАННЫМ ГЕМОГЛОБИНОМ ПРИ РЕТИНОПАТИИ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Е.В.Фефелова, М.В.Максименя, О.А.Саклакова, Т.М.Караваяева, Н.Н.Коцюржинская, П.П.Терешков

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 А

РЕЗЮМЕ. Введение. Патогенетическая роль биохимических изменений в развитии диабетической ретинопатии (ДР) несомненна и обуславливает важность исследований, раскрывающих нарушения метаболизма как отдельных молекул, так и показывающих взаимосвязи между ними. Исходя из общности процессов тканевого дыхания, обмена моносахаридов, триптофана, активации перекисного окисления липидов, представляет интерес изучение взаимосвязи между метаболитами данных путей при ретинопатии. **Цель.** Сравнительный анализ и поиск корреляционных взаимосвязей между показателями метаболитов кинуренинового пути, промежуточных продуктов перекисного окисления липидов и гликированным гемоглобином (HbA1c) в крови у пациентов с ретинопатией на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа. **Материалы и методы.** Всего обследовано 126 пациентов, из них 21 здоровый человек, 21 пациент с «преддиабетом», 21 пациент с СД 2 типа и 63 пациента с СД 2 типа и ДР различной степени тяжести. У всех участников исследования в плазме крови определяли содержание кинуренинов (кинуренин (KYN), 3-гидроксикинуренин (3-НКYN), кинуреновая кислота (KYNA)) и малонового диальдегида (МДА) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Уровень HbA1c выявляли спектрофотометрически. **Результаты.** В группе лиц с «преддиабетом» значения всех изучаемых показателей в плазме крови повышались относительно контрольной группы. В группе пациентов с СД 2 типа уровни KYN, 3-НКYN и МДА достоверно превышали таковые в группе лиц с «преддиабетом». В группе лиц с ДР все показатели оставались высокими, значения 3-НКYN и KYNA демонстрировали статистическую разницу по сравнению с группой больных СД. При проведении корреляционного анализа выявлены связи между показателями HbA1c и KYN ($r=0,77$; $p<0,001$), 3-НКYN ($r=0,80$; $p<0,001$), KYNA ($r=0,72$; $p<0,001$) и МДА ($r=0,84$; $p<0,001$), а также НКYN и МДА ($r=0,50$; $p=0,002$). Корреляции были между показателями HbA1c и шкалой глазного дна ($r=0,82$; $p<0,001$). **Заключение.** Повышенный уровень гликозилированного гемоглобина и продуктов липопероксидации в крови при ретинопатии на фоне СД 2 типа, рост концентраций KYN, 3-НКYN, KYNA, наличие корреляционных связей между перечисленными показателями служат основой для доказательства взаимосвязи неконтролируемой гипергликемии с изменением клеточного дыхания и развитием окислительного стресса. Гипоксическое влияние и накопление промежуточных продуктов метаболизма кинуренинового пути способствует прогрессирующему нервно-сосудистому поражению сетчатки, активации процессов перекисного окисления липидов и воспалению.

Ключевые слова: клеточное дыхание, кинуренины, окислительный стресс, гликированный гемоглобин, сахарный диабет 2 типа, ретинопатия.

Контактная информация

Татьяна Михайловна Караваяева, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39А, E-mail.: KaTany1@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Tatyana M. Karavaeva, MD, PhD (Med.), Associate professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy, 39a Gorkiy Str., Chita, 672000, Russian Federation. E-mail: KaTany1@yandex.ru

Для цитирования:

Фефелова Е.В., Максименя М.В., Саклакова О.А., Караваяева Т.М., Коцюржинская Н.Н., Терешков П.П. Взаимосвязи между молекулами, отражающими нарушения клеточного дыхания, степень окислительного стресса, и гликированным гемоглобином при ретинопатии на фоне сахарного диабета 2 типа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып. 91. С.77–83. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-77-83

For citation:

Fefelova E.V., Maksimenya M.V., Saklakova O.A., Karavaeva T.M., Kotyurzhinskaya N.N., Tereshkov P.P. Correlation between molecules, which reflect malfunctioning of cellular respiration, degree of oxidative stress, and glycated hemoglobin in retinopathies with type 2 diabetes. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (91):77–83 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-77-83

CORRELATION BETWEEN MOLECULES, WHICH REFLECT MALFUNCTIONING OF CELLULAR RESPIRATION, DEGREE OF OXIDATIVE STRESS, AND GLYCATED HEMOGLOBIN IN RETINOPATHIES WITH TYPE 2 DIABETES

E.V.Fefelova, M.V.Maksimenya, O.A.Saklakova, T.M.Karavaeva, N.N.Kotsyurzhinskaya, P.P.Tereshkov

Chita State Medical Academy, 39A Gorky Str. Chita, 672000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The pathogenetic role of biochemical changes in the development of diabetic retinopathy (DR) is undoubted and determines the importance of studies that reveal metabolic disorders of both individual molecules and show the relationships between them. Because of some commonalities between tissue respiration, monosaccharide and tryptophan exchange, and activation of lipid peroxidation (LP), there is an interest in studying the relationship between metabolites of these pathways in retinopathy. **Aim.** The aim is to study the content of metabolites of the kynurenic pathway and intermediate product of lipid peroxidation in blood, and to reveal the correlation between them and glycated hemoglobin's (HbA1c) level in retinopathy with type 2 diabetes. **Materials and methods.** The 1st group (control group) included 21 healthy people; the 2nd group included 21 people with «prediabetes», the 3rd group - 21 patients with type 2 diabetes, the 4th group - 63 people with type 2 diabetes and diabetic retinopathy (DR) of varying severity levels. The content of kynurenines in the blood plasma (kynurenine (KYN), 3-hydroxykynurenine (3-HKYN), kynurenic acid (KYNA)) of all participants, as well as the concentration of malondialdehyde (MDA) was determined by high-performance liquid chromatography using a Shimadzu LC-20 chromatograph (Japan). The level of glycated hemoglobin (HbA1c) was determined using Beckman Coulter AU 480 (USA) biochemical analyzer. The results were calculated using Jamovi program version 2.3. **Results.** In the group of people with «prediabetes», the values of all studied parameters in the blood plasma were increased in comparison with the control group. In the group of patients with type 2 diabetes, the levels of KYN, 3-HKYN and MDA significantly exceeded those in the group of people with «prediabetes». In the group of people with DR, all indicators remained high, the values of 3-HKYN and KYNA showed a statistical difference compared to the group of patients with diabetes. When conducting a correlation analysis, correlations were identified between the level of HbA1c on the one hand and the values of KYN ($r=0.77$; $p<0.001$), concentrations of 3-HKYN ($r=0.80$; $p<0.001$), KYNA ($r=0.72$; $p<0.001$) and MDA ($r=0.84$; $p<0.001$) – on the other. There was a correlation between HbA1c level and fundus scale ($r=0.82$; $p<0.001$) and between concentrations (of 3-HKYN) and MDA ($r=0.50$; $p=0.002$). **Conclusion.** An increased level of glycosylated hemoglobin and lipid peroxidation products in the blood during retinopathy against the background of type 2 diabetes, an increase in the concentrations of KYN, 3-HKYN, KYNA, and the presence of correlations between these indicators serve as the basis for proving the relationship of uncontrolled hyperglycemia with changes in cellular respiration and the development of oxidative stress. Hypoxic effects and the accumulation of intermediate metabolic products of the kynurenine pathway contribute to progressive neurovascular damage to the retina, activation of lipid peroxidation processes and inflammation.

Key words: cellular respiration, kynurenines, oxidative stress, glycated hemoglobin, type 2 diabetes, retinopathy.

Окислительный стресс, как цитотоксический результат избыточной генерации свободных радикалов, активных форм кислорода (АФК) и подавления системы антирадикальной защиты, участвует в патогенезе множества заболеваний, в том числе, сахарного диабета (СД) и его сосудистых осложнений [1, 2]. Одним из микрососудистых осложнений диабета, является ретинопатия, ведущая к ухудшению или полной потере зрения пациентов трудоспособного возраста и пожилых лиц [1, 3].

При СД окислительный стресс с одной стороны может способствовать, а с другой – быть результатом метаболических нарушений в тканях глаза, вызванных гипергликемией в основном за счет увеличения скорости полиольного и гексозаминового путей превращения глюкозы, гиперактивации протеинкиназы С и накопления конечных продуктов гликирования. Угнетение трансляции ферментов антиоксидантной защиты посредством эпигенетической модификации, опосредованной гипергликемией, также усиливает дисбаланс в системе элиминации и производства АФК [2].

Чрезмерное накопление АФК вызывает окисление

и структурные изменения биополимеров в клетке, в том числе липопероксидацию, приводит к нарушению работы митохондрий, клеточному апоптозу, воспалению, а также к функциональным изменениям в сетчатке [4]. Однако, несмотря на проводимые научные исследования, многие молекулярные механизмы развития микроангиопатий остаются недостаточно изученными, в связи с чем возникает необходимость выявления дополнительных фактов об изменениях параметров, связанных с окислительным стрессом и лежащих в основе прогрессирования диабетической ретинопатии (ДР). Кроме того, метаболические нарушения, взаимосвязанные с активацией свободнорадикальных процессов, предоставляют собой множество потенциальных терапевтических целей для разработки эффективных методов профилактики и лечения диабетической ретинопатии [1].

Эндогенные АФК генерируются в основном либо в процессе работы клеточного дыхания и особенно нарушения скорости электронно-транспортной цепи, комплексы которой содержат никотинамидадениндинуклеотид (NAD) -зависимые белки, либо в результате

работы NADPH-оксидазы (Nox) [5]. Система Nox, как ключевой ферментативный источник окислительного стресса, также использует NADPH в качестве донора электронов. Ингибирование NADPH-оксидазы рассматривается как потенциальная терапевтическая стратегия лечения диабетической ретинопатии [1, 2]. Молекула NAD^+ , являющаяся коферментом не только названных энзимов, но и пероксидаз (участвующих в антирадикальной защите клетки), синтезируется в кинурениновом пути обмена триптофана [6].

Одной из характеристик окислительного стресса является накопление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), поскольку они способны инициировать стадию продолжения радикальной цепи, ведущей к повреждению компонентов клетки. Показателем, который дает представление об уровне гликемии на протяжении длительного промежутка времени, считается гликированный гемоглобин.

Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ и поиск корреляционных взаимосвязей между показателями метаболитов кинуренинового пути, промежуточных продуктов ПОЛ и гликированным гемоглобином в крови у пациентов с ретинопатией на фоне СД 2 типа.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в 2022–2023 гг. на базе Диагностической поликлиники ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. Всего обследовано 126 человек, которые составили 4 группы лиц. В 1-ю группу (контрольная) вошли 21 здоровый человек в возрасте 48,0 (43,8; 52,5) года. Во 2-ю группу – 21 пациент с «преддиабетом» в возрасте 44,0 (42,0; 45,0) года, из них у 11 пациентов была выявлена гипергликемия натощак (от 6,1 и менее 6,9 моль/л) и у 10 пациентов – нарушение толерантности к глюкозе (уровень гликемии после теста на толерантность к глюкозе от 7,8 и менее 11,1 моль/л). В 3-ю группу были включены 21 пациент с СД 2 типа в возрасте 57,0 (53,3; 59,5) лет. Диагноз СД верифицировали с использованием клиничко-anamnestических данных, результатов физикального, лабораторного и инструментального исследований в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» (2019 г.). В 4-ю группу вошли 63 пациента с СД 2 типа и ДР (H36.0) в возрасте 66,5 (59,5; 70,3) года. Среди них были пациенты с непролиферативной ДР (21 человек). Офтальмологические проявления на глазном дне характеризовались умеренным количеством или наличием множественных микроаневризм и микрогеморрагий (штрихообразные, округлые) в двух-трех квадрантах, умеренно выраженными интратретиальными микрососудистыми аномалиями в одном квадранте, расширением вен, дилатацией, дубликацией, четкообразностью центральной вены сетчатки и ее ветвей. Пациенты с препролиферативной стадией ДР (21 человек). У них наблюдались множественные микро-

аневризмы и микрогеморрагии в двух-трех квадрантах; множественные ишемические зоны в одном, двух или трех квадрантах, в макулярной зоне – отек с твердыми экссудатами в виде мелкоочаговых белых очагов в центре и латеральнее fovea centralis, более крупные белые очаги с четкими контурами с локализацией в центре или латеральнее. Пациенты с пролиферативной ДР (21 человек) с признаками неоваскуляризации сетчатки и резким ухудшением всех офтальмологических показателей. Диагностику ДР проводили в соответствии с международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10. Класс VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата H00-H59). Для объективизации процесса в тканях глаза нами использовалась «Шкала оценки изменений глазного дна при офтальмоскопии на модели эксайтотоксического повреждения сетчатки (баллы)» [7].

Группы исследуемых пациентов были сопоставимы по возрасту, полу и социальному статусу ($p < 0,05$). В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, с поправками 2013 г.) и надлежащей клинической (ГОСТ Р-52379-2005) и лабораторной (ГОСТ Р-53434-2009) практики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол № 127 от 25 апреля 2023 года). От всех участников исследования было получено добровольное информированное согласие на проводимое исследование.

Забор венозной крови проводился утром натощак. Методом центрифугирования получали плазму крови, в которой определяли содержание кинуренинов (кинуренин (KYN), 3-гидроксикинуренин (3-HKYN), кинуреновая кислота (KYNA)) и ТБК-активного продукта (малоновый диальдегид (МДА)) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуориметрической и спектрофотометрической детекцией. В работе был использован хроматограф Shimadzu LC-20 (Япония). Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли на биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU 480 (США).

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Jamovi версия 2.3 (The jamovi project, Австралия). Проверка гипотезы на нормальность распределения признака осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая то, что распределение признаков отличалось от нормального, непрерывные переменные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (25-го; 75-го перцентилей). Парное сравнение непрерывных переменных проводили с помощью критерия Двассона-Стила-Кричлоу-Флигнера (с поправкой Бонферрони). Для множественных сравнений (три и более группы) использовали критерий Краскела-Уоллиса (H). Оценку корреляций проводили с использованием теста Спирмена (ρ). Для всех критериев критический уро-

вень значимости (p) принимался $<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований выявили, что в группе пациентов с «преддиабетом» (2 группа) значения всех изучаемых нами показателей в плазме крови были выше, чем в контрольной группе: кинуренин (KYN) – на

71,1% ($p<0,001$), 3-гидроксикинуридин (3-НКYN) – на 25,2% ($p<0,001$), кинуреновая кислота (KYNA) – на 49,4% ($p<0,001$) и малоновый диальдегид (МДА) – на 50,1% ($p<0,001$). Содержание гликированного гемоглобина (HbA1c) также было выше, чем в контрольной группе на 32, 6% ($p<0,001$) (табл.).

Таблица

Уровни кинуренинов, МДА и гликированного гемоглобина в крови у лиц с «преддиабетом», СД и диабетической ретинопатией (Ме (25-й; 75-й перцентиль))

Показатели	1 группа (контрольная) (n=21)	2 группа (Преддиабет) (n=21)	3 группа (СД 2 типа) (n=21)	4 группа (СД 2 типа+ДР) (n=63)	Тестовая статистика, Df=3
KYN, мкмоль/л	0,97 (0,89; 1,09)	1,66* (1,62; 1,75)	1,97* (1,84; 1,97) $p_1=0,025$	2,01* (1,82; 2,21) $p_2=0,004$	H=44,55 $p<0,001$
3-НКYN, мкмоль/л	11,50 (10,80; 11,81)	14,40* (14,10; 14,61)	15,60* (14,80; 16,00) $p_1=0,020$	19,70* (17,70; 21,50) $p_2<0,001$ $p_3=0,003$	H=52,52 $p<0,001$
KYNA, нмоль/л	39,90 (33,70; 54,60)	59,6* (59,20; 61,30)	60,60* (59,11; 68,00)	80,01* (67,80; 88,70) $p_2<0,001$ $p_3=0,015$	H=46,26 $p<0,001$
МДА, нг/мл	46,30 (31,12; 59,22)	69,51* (58,16; 81,44)	98,5 * (86,43; 103,50) $p_1=0,001$	94,16* (87,46; 102,54) $p_2<0,001$	H=53,76 $p<0,001$
HbA1c, %	4,60 (3,90; 5,03)	6,10* (5,90; 6,03)	(6,13; 7,80)	8,00* (7,90; 10,00) $p_2=0,001$ $p_3=0,005$	H=49,50 $p<0,001$

Примечание: * – отмечены статистически значимые различия при попарном сравнении с контрольной группой (значения различий указаны в тексте); p_1 – значимость различий между 2 и 3 группой; p_2 – значимость различий между 2 и 4 группой; p_3 – значимость различий между 3 и 4 группой. Попарное сравнение проведено с помощью критерия Двассы-Стила-Кричлоу-Флигнера.

В группе пациентов с СД 2 типа (3 группа) показатели KYN, 3-НКYN и МДА были выше не только относительно контрольной группы, но группы пациентов с «преддиабетом» (2 группа), составляя от последних 118,7% ($p=0,025$), 135,6% ($p=0,020$) и 141,7% ($p=0,001$), соответственно.

В группе лиц с ДР (4 группа) показатели KYN и МДА оставались высокими и превышали таковые у лиц с «преддиабетом» на 21,1% ($p=0,004$) и 35,5% ($p<0,001$) соответственно. Вместе с тем, отмечалось более выраженное увеличение концентраций 3-НКYN и KYNA и их значения были выше не только чем у лиц с «преддиабетом» но и выше, чем у группы пациентов с СД 2 типа (3 группа) на 36,8% ($p=0,003$) и 32,0% ($p=0,015$) соответственно. Уровень HbA1c значимо отличался от показателей во 2 группе («преддиабет»), составляя 131,1% ($p=0,001$), а также был выше чем у

пациентов в 3 группе (СД 2 типа), составляя от их значений 130,1% ($p=0,005$).

На наш взгляд, выявленные изменения в содержании кинуренинов при ДР являются неблагоприятными, так как 3-НКYN в ряде реакций превращается в кофермент NAD, играющий важную роль в окислительно-восстановительных процессах клеточного дыхания и антирадикальной защиты [8]. Вполне вероятно, что изменения соотношения метаболитов триптофана могут оказаться среди факторов, влияющих на прогрессирование заболевания.

При проведении корреляционного анализа были выявлены сильные положительные взаимосвязи между показателями HbA1c, с одной стороны, и KYN ($r=0,77$; $p<0,001$), 3-НКYN ($r=0,80$; $p<0,001$), KYNA ($r=0,72$; $p<0,001$) и МДА ($r=0,84$; $p<0,001$) с другой. Кроме того мы наблюдали сильную положительную корреляцию

между показателями HbA1c и шкалой глазного дна ($r=0,82$; $p<0,001$). Очевидно, что эти данные могут свидетельствовать о наличии связи между степенью декомпенсации углеводного обмена при микроангиопатиях на фоне СД2 типа и окислительным стрессом, а также нарушением кинуренинового пути обмена триптофана. Также была выявлена прямая корреляционная связь средней силы между показателями 3-НКYN и МДА ($r=0,50$; $p=0,002$).

Следует отметить, что увеличение содержания гликированного гемоглобина в крови, с повышенным сродством к кислороду, приводит к гипоксии тканей и нарушению работы клеточного дыхания, что, в свою очередь, вызывает усиленную генерацию АФК. Это вызвано тем, что дефицит кислорода и гипергликемия приводят к избытку восстановленной формы NAD ($\text{NADH} + \text{H}^+$), образующийся при катаболизме глюкозы в клетках, поскольку НАДН не может достаточно быстро окисляться в электронно-транспортной цепи [8]. При превышении порогового соотношения NADH/NAD^+ происходит значительное увеличение продукции супероксиданионрадикала, поскольку изменяется скорость переноса электронов на молекулярный кислород [8].

В условиях гипергликемии активируется полиоловый путь метаболизма глюкозы, который представляет собой двухэтапное превращение глюкозы во фруктозу через сорбитол [9]. На первом этапе этого процесса работает альдозоредуктаза — фермент, ответственный за восстановление глюкозы до сорбитола, который потребляет NADP. Было высказано предположение, что избыточное потребление NADPH альдозоредуктазой усугубляет окислительный стресс, поскольку NADP необходим для поддержания пула восстановленного глутатиона [8]. Активация ПОЛ способствует нарушению целостности клеточных мембран, в том числе митохондрий, за счет усиленного образования диффундирующих альдегидов, включая МДА. Продукты ПОЛ могут также способствовать утечке АФК из митохондрий [10].

Возможно, что гипергликемия и окислительный стресс, ведут к нарушению синтеза NADP *de novo* в кинурениновом пути обмена триптофана, что сопровождается накоплением промежуточных метаболитов — кинуренинов. Метаболиты кинуренинового пути, выполняя разнообразную, иногда противоположную роль во многих биологических процессах, оказывают важное влияние на окислительно-восстановительный го-

меостаз [6]. Их накопление может вызывать изменения в многочисленных клеточных сигнальных механизмах путем активации арилуглеводородного рецептора (AhR), функционирующего в качестве фактора транскрипции и регуляции ферментов метаболизма, иммунитета и процессов дифференцировки. Более того, некоторые производные KYN способны провоцировать окислительный стресс [6, 11], что подтверждается выявленной нами прямой корреляционной связью между 3-НКYN и МДА.

Заключение

При ДР, развивающейся на фоне СД 2 типа, в крови пациентов отмечается увеличение содержания промежуточных метаболитов кинуренинового пути обмена триптофана и продуктов ПОЛ, что подтверждает важность нарушения процессов клеточного дыхания в развитии окислительного стресса и формирования осложнений СД. Выявленные корреляционные связи между показателями HbA1c и KYN, 3-НКYN, KYNA и МДА в крови у пациентов свидетельствуют о том, что гипергликемия, неконтролируемая в течение длительного периода времени, вызывает нарушение регуляции некоторых метаболических путей в сетчатке глаза. Гипоксическое влияние и накопление промежуточных продуктов метаболизма кинуренинового пути способствует прогрессирующему нервно-сосудистому поражению сетчатки, активации окислительного стресса и воспалению.

Полученные нами результаты могут быть использованы для разработки лабораторных критериев ранней диагностики развития ДР, в которых можно учитывать изменения в кинурениновом пути обмена триптофана. Дальнейшие исследования этих изменений могут стать основой для новых способов профилактики возникновения микроангиопатий при СД.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Kang Q., Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications // Redox Biol. 2020. Vol.37. Article number: 101799. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101799>
2. Wang J., Li M., Geng Z., Khattak S., Ji X., Wu D., Dang Y. Role of oxidative stress in retinal disease and the early intervention strategies: a review // Oxid. Med. Cell Longev. 2022. Vol.2022. Article number: 7836828. <https://doi.org/10.1155/2022/7836828>
3. Yang Z., Tan T.E., Shao Y., Wong T.Y., Li X. Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2022. Vol.13. Article number: 1079217. <https://doi.org/10.3389/fendo>

4. Carpi-Santos R., de Melo Reis R.A., Gomes F.C.A., Calaza K.C. Contribution of müller cells in the diabetic retinopathy development: focus on oxidative stress and inflammation // *Antioxidants (Basel)*. 2022. Vol.11, Iss.4. Article number: 617. <https://doi.org/10.3390/antiox11040617>
5. Vermot A., Petit-Härtlein I., Smith S.M.E., Fieschi F. NADPH oxidases (NOX): An overview from discovery, molecular mechanisms to physiology and pathology // *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol.10, Iss.6. Article number: 890. <https://doi.org/10.3390/antiox10060890>
6. Koziel K., Urbanska E.M. Kynurenine pathway in diabetes mellitus-novel pharmacological target? // *Cells*. 2023. Vol.12, Iss.3. Article number: 460. <https://doi.org/10.3390/cells12030460>
7. Соловьев Н.В. Возможность фармакологической коррекции, NMDA-индуцированной эксайтотоксичности сетчатки производными 3-гидроксипиридина // *Современные технологии в офтальмологии*. 2023. №2(48). С. 64–70. EDN: XYFKRQ. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2023-2-64-70>
8. Xie N., Zhang L., Gao W., Huang C., Huber P.E., Zhou X., Li C., Shen G., Zou B. NAD⁺ metabolism: pathophysiologic mechanisms and therapeutic potential // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020. Vol. 5, №1. Article number: 227. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00311-7>
9. Sano H., Nakamura A., Yamane M., Niwa H., Nishimura T., Araki K., Takemoto K., Ishiguro K.I., Aoki H., Kato Y., Kojima M. The polyol pathway is an evolutionarily conserved system for sensing glucose uptake // *PLoS Biol.* 2022. Vol. 20, №6. Article number: e3001678. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001678>
10. Shabalala S.C., Johnson R., Basson A.K., Ziqubu K., Hlengwa N., Mthembu S.X.H., Mabhida S.E., Mazibuko-Mbeje S.E., Hanser S., Cirilli I., Tiano L., Dlodla P.V. Detrimental effects of lipid peroxidation in type 2 diabetes: exploring the neutralizing influence of antioxidants // *Antioxidants (Basel)*. 2022. Vol.11, №10. Article number: 2071. <https://doi.org/10.3390/antiox11102071>
11. Фефелова Е.В., Саклакова О.А., Максименя М.В., Коцюржинская Н.Н., Караваева Т.М., Терешков П.П. Метаболиты кинуренинового пути обмена триптофана в развитии ангиопатий при сахарном диабете // *Забайкальский медицинский вестник*. 2023. №2. С. 173–189. <https://doi.org/10.52485/1998617320232173>

REFERENCES

1. Kang Q., Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol.* 2020; 37:101799. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101799>
2. Wang J., Li M., Geng Z., Khattak S., Ji X., Wu D., Dang Y. Role of oxidative stress in retinal disease and the early intervention strategies: a review. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2022; 2022: 7836828. <https://doi.org/10.1155/2022/7836828>
3. Yang Z., Tan T.E., Shao Y., Wong T.Y., Li X. Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2022; 13:1079217. <https://doi.org/10.3389/fendo>
4. Carpi-Santos R., de Melo Reis R.A., Gomes F.C.A., Calaza K.C. Contribution of müller cells in the diabetic retinopathy development: focus on oxidative stress and inflammation. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11(4):617. <https://doi.org/10.3390/antiox11040617>
5. Vermot A., Petit-Härtlein I., Smith S.M.E., Fieschi F. NADPH oxidases (NOX): an overview from discovery, molecular mechanisms to physiology and pathology. *Antioxidants (Basel)* 2021;10(6): 890. <https://doi.org/10.3390/antiox10060890>
6. Koziel K., Urbanska E.M. Kynurenine Pathway in diabetes mellitus-novel pharmacological target? *Cells* 2023;12(3):460. <https://doi.org/10.3390/cells12030460>
7. Soloviev N.V. [Possibility of pharmacological correction of NMDA-induced retinal excitotoxicity with 3-hydroxypyridine derivatives]. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii* 2023; 2(48): 64–70 (in Russian). <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2023-2-64-70>
8. Xie N., Zhang L., Gao W., Huang C., Huber P.E., Zhou X., Li C., Shen G., Zou B. NAD⁺ metabolism: pathophysiologic mechanisms and therapeutic potential. *Signal. Transduct. Target. Ther.* 2020; 5(1): 227. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00311-7>
9. Sano H., Nakamura A., Yamane M., Niwa H., Nishimura T., Araki K., Takemoto K., Ishiguro K.I., Aoki H., Kato Y., Kojima M. The polyol pathway is an evolutionarily conserved system for sensing glucose uptake. *PLoS Biol.* 2022; 20(6): e3001678. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001678>
10. Shabalala S.C., Johnson R., Basson A.K., Ziqubu K., Hlengwa N., Mthembu S.X.H., Mabhida S.E., Mazibuko-Mbeje S.E., Hanser S., Cirilli I., Tiano L., Dlodla P.V. Detrimental effects of lipid peroxidation in type 2 diabetes: exploring the neutralizing influence of antioxidants. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11(10): 2071. <https://doi.org/10.3390/antiox11102071>
11. Фефелова Е.В., Саклакова О.А., Максименя М.В., Котсыурзинская Н.Н., Караваева Т.М., Терешков П.П. [Kynurenine pathway metabolites of tryptophan metabolism in the development of angiopathies during diabetes mellitus]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = Transbaikalian Medical Bulletin* 2023; 2: 173–189 (in Russian). <https://doi.org/10.52485/1998617320232173>

Информация об авторах:

Елена Викторовна Фефелова, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: fefelova.elena@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0724-0352>

Мария Владимировна Максимиеня, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: mmv4510@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6308-3411>

Ольга Алексеевна Саклакова, ассистент, кафедра офтальмологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: saklakovaoa@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3163-4953>

Татьяна Михайловна Караваева, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: KaTany1@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0487-6275>

Наталья Николаевна Коцюржинская, канд. биол. наук, доцент, заведующая кафедрой, кафедра химии и биохимии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nata_nik_k@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0061-8014>

Павел Петрович Терешков, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: tpp6915@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

Author information:

Elena V. Fefelova, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Pathophysiology of the Chita State Medical Academy; e-mail: fefelova.elena@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0724-0352>

Maria V. Maksimenya, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy; e-mail: mmv4510@mail.ru; ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-6308-3411>

Olga A. Saklakova, Assistant, Department of Ophthalmology, Chita State Medical Academy; e-mail: saklakovaoa@mail.ru; ORCID ID <https://orcid.org/0009-0007-3163-4953>

Tatyana M. Karavaeva, MD, PhD (Med.), Associate professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy; e-mail: KaTany1@yandex.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0487-6275>

Natalya N. Kotsyurzhinskaya, MD, PhD (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Chemistry and Biochemistry of Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation; e-mail: nata_nik_k@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0061-8014>

Pavel P. Tereshkov, PhD (Med.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy; E-mail: tpp6915@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

Поступила 15.12.2023
Принята к печати 16.02.2024

Received December 15, 2023
Accepted February 16, 2024