Огляди

УДК 616.379-008.64: 616.85

Діабетична нейропатія. Роль 12/15-ліпоксигенази та метаболізму арахідонової кислоти

Р.В. Ставнійчук[1], Т.М. Кучмеровська[2]

[1]Київський національний університет імені Тараса Шевченка;
[2]Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна Національної Академії Наук України

Резюме. Діабетична нейропатія (ДН) є найбільш поширеною формою нейропатії в розвинених країнах світу та супроводжується більшою кількістю госпіталізацій, ніж усі інші форми діабетичних ускладнень разом, і є причиною від 50% до 75% нетравматичних ампутацій, а її наявність підвищує ймовірність ампутації в 25 разів. Сучасні уявлення щодо патогенезу ДН базуються на досить широкому спектрі різних молекулярно-біохімічних механізмів, основна деструктивна роль багатьох із яких була виявлена досить нещодавно завдяки експериментальним дослідженням, проведеним в останні роки. Цей огляд присвячений як основним добре відомим патологічним механізмам розвитку ДН, зокрема ініційованим гіперглікемією, оксидативно-нітрозативним стресом, активацією поліолового шляху обміну глюкози, накопиченням кінцевих продуктів посиленого глікування, активацією протеїнкінази С, активацією полі(ADP)рибозо-полімерази, активацією міоген активованих протеїнкіназ, так і механізмам, виявленим останніми роками – активації ферментів метаболізму арахідонової кислоти (ліпоксигенази та циклооксигенази 2) та стресу ендоплазматичного ретикулуму. Також в огляді розглянуто можливий механізм взаємодії між 12/15-ліпоксигеназою та іншими патогенетичними механізмами розвитку ДН.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нейропатія, 12/15-ліпоксигеназа.

1. Актуальність проблеми цукрового діабету та його ускладнень

Серед ендокринних захворювань одним із найтяжчих є цукровий діабет (ЦД). Останнім часом у багатьох країнах світу захворюваність на ЦД та прояви його ускладнень різко зросли. Кількість хворих на ЦД в Україні також постійно зростає. Це відбувається, переважно, за рахунок хворих на ЦД 2-го типу, до того ж у різних регіонах України на кожного зареєстрованого пацієнта припадає 2-2,5 недіагностованих хворих. Збільшення захворюваності на ЦД із кожним роком пов'язано з епідеміологічними особливостями розвитку діабету, а також із кращою його діагностикою. Поширеність ЦД серед населення різних країн становить від 1,5 до 6%, а в Україні налічується понад 1,3 мільйонів хворих на ЦД як 1-го, так і 2-го типу.

* адреса для листування (Correspondence): Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, вул. Леонтовича, 9, м. Київ, 01601, Україна. e-mail: stavroman@gmail.com

© Р.В. Ставнійчук, Т.М. Кучмеровська

Серед ускладнень ЦД найбільш часто виникає нейропатія, що призводить до інвалідизації та підвищує смертність хворих. Розповсюдженість діабетичної нейропатії (ДН) серед хворих на ЦД обох типів сягає 60-70% [1,2]. Основною причиною розвитку ДН є довготривала гіперглікемія та пов'язані з нею порушення обміну речовин: активація поліолового шляху обміну глюкози, окислювальний стрес, накопичення кінцевих продуктів посиленого глікування, зміни в ліпідному метаболізмі та асоційовані з діабетом серцево-судинні фактори ризику [3]. Зміни, що виникають за діабету в мікросудинах, подібні спостережуваним за діабетичної ретинопатії й нефропатії та за механізмом їх виникнення не відрізняються від патологічних змін мікросудин нервів [4].

Нейропатія, що розвивається за ЦД, може призводити до уражень будь-яких нервів, або окремих нервових волокон. Залежно від локалізації ураження розрізняють наступні види нейропатій: сенсорні, серед яких розрізняють гостру сенсорну нейропатію та хронічну сенсомоторну; фокальну та мультифокальну нейропатії та автономну нейропатію [2].

Сенсомоторна полінейропатія є найпоширенішим типом, що уражує близько 30% хворих на ЦД, які перебувають на лікуванні в стаціонарі, та 25% тих, хто не стоїть на обліку та лікується в домашніх умовах [1]. Станом на 2010 р. у глобальному аспекті від ДН потерпають близько 131 млн людей (1,9% населення) [5]. Незважаючи на те, що існує широкий спектр лікарських засобів для симптоматичного лікування ДН, перебіг до 50% її може бути асимптоматичним або ж із втратою чутливості, що не помічається хворим, але становить серйозну загрозу через можливість безболісного ураження його стоп [6,7].

Прогресування нейропатії залежить від ступеня глікемічного контролю за обох типів діабету. Спочатку, з більшою ймовірністю, уражуються стопи і ноги, а потім кисті рук та руки. Розвиток ДН залежить також від тривалості діабету, віку, паління, гіпертензії і гіперліпідемії тощо, які є чинниками ризику її розвитку [8].

На даний час лікування ДН поступово відходить від симптоматичного та все більше спрямоване на усунення причин її виникнення, зокрема оксидативно-нітрозативного стресу всередині клітин (ендотеліальних, мезангіальних, гліальних клітин та нейронів), що порушує регуляцію внутрішньоклітинного вмісту глюкози. З урахуванням розвитку оксидативно-нітрозативного стресу та інших суміжних механізмів, наразі в стадії вивчення або ж клінічних випробувань знаходиться ціла низка нових препаратів, таких як таурин, ацетил-L-карнітин, альфа-ліпоєва кислота, інгібітор протеїнкінази С (рубоксістаурин), інгібітори альдозоредуктази (фідарестат, епалрестат, раніpестат), інгібітори кінцевих продуктів посиленого глікування (бенфотіамін, аспірин, аміноguанідин), інгібітор гексозамінового шляху (бенфотіамін), інгібітор полі-ADP-рибозополімерази (нікотинамід) та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (трандолаприл). Розвиток галузі створення перспективних сучасних препаратів для лікування ДН є реальною нагальною проблемою і потребує інтенсивних довготривалих порівняльних випробувань [9].

Відомо, що флавоноїди і поліфеноли можуть протидіяти оксидативно-нітрозативному стресу і бути корисними при багатьох хронічних захворюваннях [10]. Байкалеїн (5,6,7-тригідроксифлавон), флавоноїд, що спочатку був виділений із коріння шоломниці байкальської (Scutellaria baicalensis), протягом багатьох століть використовувався в традиційній китайській медицині як антибактеріальний та противірусний засіб. Крім його антиоксидантних властивостей було показано, що байкалеїн інгібує ксантиноксидазу, 12/15-ліпоксигеназу, p38 МАРК, цитозольну фосфоліпазу А2, запальні реакції, а також накопичення сорбітолу в тваринних та клітинних моделях хронічного захворювання [11]. Численні дослідження свідчать про ефективність байкалеїну проти експериментальної ренінзалежної гіпертензії, дисфункції ендотелію, пов'язаної із серцево-судинними захворюваннями, церебральної ішемії [12], раку [13], хвороби Паркінсона [14], а також болю запального походження. За діабету та його ускладнень ефективність байкалеїну та інших гідроксифлавонів остаточно не з'ясована, хоча є експериментальні дослідження, які припускають, що байкалеїн протидіє цитокін-індукованій дисфункції бета-клітин підшлункової залози [15], активації мікрогліальних клітин, прозапальній відповіді, втраті гангліозних клітин і збільшенню проникності судин – характерним чинникам ранньої діабетичної ретинопатії [16]. Також байкалеїн здатен пригнічувати розвиток діабетичної периферичної нейропатії [17].

2. Молекулярно-біохімічні механізми діабетичної нейропатії

Інтенсивна антигіперглікемічна терапія та жорсткий контроль рівня глюкози в крові не тільки уповільнюють розвиток ДН, але й знижують ймовірність її виникнення, що свідчить про

VERTE

основну роль гіперглікемії в розвитку цього мікроваскулярного ускладнення. Це було доведено на прикладі двох найбільших клінічних випробувань на пацієнтах із ЦД 1-го типу – діабетичне випробування з ускладненнями та контрольне [18] та на пацієнтах із ЦД 2-го типу – проспективне дослідження діабету у Великій Британії UKPDS 35 [19].

Для того, щоб пов'язати хронічну гіперглікемію та суттєві біохімічні, фізіологічні та гістологічні зміни, що виникають у хворих на діабет пацієнтів, були запропоновані численні механізми, які залучені до їх виникнення. Найбільш прийнятною на сьогоднішній день є судинна концепція, яка стверджує, що ендотеліальні порушення є причиною зниження кровотоку та виникнення внутрішньонервової гіпоксії, що відіграє основну роль у виникненні патофізіологічних та морфологічних змін у діабетичному нерві [20]. Зміни ендотелію в судинах нервів (vasa nervorum), у свою чергу, відбуваються завдяки багатьом більш глибоким молекулярно-біохімічним механізмам: посиленій активності альдозоредуктази, оксидативно-нітрозативному стресу [21], активації протеїнкінази С [22], змінам у метаболізмі арахідонової кислоти та простагландинів, активації полі(ADP-рибозо)полімерази-1 [23], збільшенню рівня ангіотензину II та активації АТ-1 рецептора [24], циклооксигенази 2 (COX2) та 12/15-ліпоксигенази (12/15-LO) [25,26], посиленому фосфорилюванню кіназ, активованих мітогенами (MAPK) [27,28], стресу ендоплазматичного ретикулуму [29-31] та іншим.

Нейрохімічна концепція передбачає особливу важливість перерахованих механізмів у розвитку периферичної ДН (ПДН) у підтримуючих елементах периферичної нервової системи: нейронах дорзальних корінцевих гангліїв, Шваннівських клітинах, олігодендроцитах спинного мозку та інших. Слід також враховувати й інші патологічні процеси, що мають місце в периферичному нерві за тривалої гіперглікемії: зниження активності Na^+/K^+-АТРази, підвищене цитозольне співвідношення NADH/NAD [32], зміни в метаболізмі жирних кислот та фосфоліпідів [33]. Однак деякі з них не є доведеними на 100% (апоптоз нейронів дорзальних корінцевих гангліїв викликаний порушенням функції мітохондрій) [34, власні спостереження]. Взаємозв'язок між різними перерахованими механізмами розвитку ПДН представлено на **рис. 1**.

Поліоловий (або сорбітоловий) шлях має важливе значення для розвитку всіх мікросудинних діабетичних ускладнень, у тому числі ПДН.

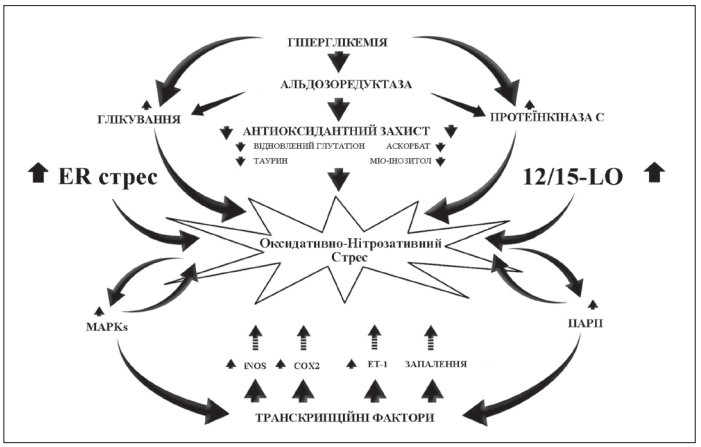

Рисунок 1. Взаємозв'язок між різними патогенетичними механізмами розвитку ДН. Модифіковано з [3].

Він був відкритий у 1950 році [35], а пізніше була встановлена його особлива роль у розвитку діабетичних ускладнень в інсуліннезалежних клітинах – клітинах сітківки, подоцитах нирок та нервових клітинах (нейронах та гліальних клітинах). Сам шлях складається з двох реакцій: у першій із них альдозоредуктаза перетворює глюкозу на сорбітол, використовуючи NADPH як кофактор, а в другій – сорбітол-дегідрогеназа перетворює сорбітол на фруктозу, відновлюючи при цьому NAD до NADH. Також у цей період були одержані переконливі дані щодо вирішального внеску цього шляху в розвиток ПДН [36]. Вважалося, що накопичення в клітинах сорбітолу, який не проникає крізь клітинні мембрани, призводить до осмотичного шоку, проте його концентрація в нервовій тканині, навіть за ЦД, досить низька [27]. Тому зараз поширене інше припущення, яке ґрунтується на прискореному використанні альдозоредуктазою NADPH для синтезу сорбітолу в клітині за умов гіперглікемії, що, у свою чергу, призводить до зниження синтезу відновленого глутатіону, міо-інозитолу (що необхідний для нормального функціонування нервів), оксиду азоту та таурину. Проте як в інсулінзалежних, так і в інсуліннезалежних клітинах за фізіологічних концентрацій глюкози, альдозоредуктаза також функціонує як фермент, що відновлює токсичні альдегіди до неактивних спиртів [37], тому багато інгібіторів альдозоредуктази не пройшли необхідних етапів клінічних випробувань, або навіть були відкликані з ринку (толрестат) [38].

Роль **кінцевих продуктів посиленого глікування (КППГ)** (англ. AGE – advanced glycation end products) у розвитку діабетичних ускладнень також досить добре встановлена. КППГ – це гетерогенна група молекул, що утворюються після

неферментативного приєднання цукрів до залишків аргініну та лізину білків, вільних аміногруп ліпідів, або до гуаніну нуклеїнових кислот [39]. Цей процес неферментативного глікування був вперше описаний Майяром на початку 1900-х років, але вже на той час він припустив, що це може бути важливим патогенетичним процесом при діабеті. Реактивні дикарбоніли, такі як 3-дезоксиглюкоза, гліоксаль, і метилгліоксаль, є сильнодіючими активними формами, які також можуть модифікувати білки, ліпіди і нуклеїнові кислоти навіть у 20000 разів ефективніше, ніж глюкоза [40].

Завдяки поєднанню підвищеного надходження глюкози до гліколізу та зниженню активності гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (детальніше пояснення наведено нижче), обидва гліцеральдегід-3-фосфат і дигідроксиацетонфосфат накопичуються в нейроні. За нормальних умов низькі рівні цих метаболітів перетворюються в метилгліоксаль, проте за умов гіперглікемії концентрація метилгліоксалю всередині нейрона збільшується через неензиматичне руйнування цих двох гліколітичних метаболітів [41].

КППГ взаємодіють із рецепторами клітинної поверхні, зокрема з рецептором для кінцевих продуктів посиленого глікування (RAGE), та викликають каскад внутрішньоклітинних сигнальних перетворень через фосфатидилінозитол-3-кінази (PI-3K), Ki-Ras і MAPK [42]. У свою чергу, активація Ki-Ras/AKT та MAPK призводить до активації транскрипційного фактора NF-κB, відповідального за експресію індукованої синтази оксиду азоту, циклооксигенази-2, ендотеліну-1, молекул клітинної адгезії та прозапальних цитокінів – IL-6 та TNF-α, які посилюють розвиток прозапальних станів за діабетичної нейропатії [24,43].

Як вже згадувалося вище, гіперглікемія викликає накопичення гліцеральдегід-3-фосфату, який перетворюється на діацилгліцерол, та активує **протеїнкіназу С**. Протеїнкіназа С, у свою чергу, є модулятором багатьох сигнальних каскадів: VEGF, NF-κB, e-NOS, TGF-β, NADPH оксидази [37,44]. Гіперактивація цих каскадів за умов гіперглікемії призводить до накопичення колагену та фібронектину в міжклітинному матриксі, ангіогенезу, експресії прозапальних генів, накопичення активних форм кисню, тощо [45].

У 2000 році Brownlee запропонував так званий з'єднуючий механізм, що пояснює взаємозв'язок між надлишковим утворенням **активних форм кисню (АФК)** та розвитком суттєвих порушень вищезгаданих механізмів та активацією полі-АДР-рибозополімерази (ПАРП) [46]. Його групою було доведено, що постійна гіперглікемія всередині інсуліннезалежних клітин призводить до значного підвищення внутрішньоклітинної концентрації активних форм кисню [37].

За нормальних умов у результаті перетворення глюкози через гліколіз та цикл Кребса утворюється NADH та $FADH_2$, які є донорами електронів для електронтранспортного ланцюга, що складається з комплексів I, II, коензиму Q, комплексу III, цитохрому С та комплексу IV. Послідовно проходячи через ці комплекси, електрони утворюють градієнт H+ у міжмембранному просторі мітохондрій та, у кінцевому підсумку, переносяться на молекулярний кисень, який вони відновлюють до води. Створений же протонний градієнт використовується АТР-синтазою для синтезу АТР або роз'єднуючими білками для утворення теплової енергії.

За патологічних умов при високому вмісті глюкози всередині клітини утворюється більше NADH та $FADH_2$ в циклі Кребса та більше електронів передається ними до електронтранспортного ланцюга. У результаті цього міжмембранний протонний градієнт зростає до певної межі після якої подальший транспорт електронів на комплекс III заблокований, що повертає електрони назад на комплекс Q, який транспортує їх по одному на молекулярний кисень, утворюючи, таким чином, радикал супероксиду [47].

Обумовлене гіперглікемією продукування супероксиду активує **ПАРП**, активація якої інгібує активність гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази, що у свою чергу «запускає» одразу декілька патологічних процесів: сорбітоловий та гексозаміновий шлях, активує протеїнкіназу С та продукування КППГ [37]. У нормі полі-ADP-рибозо-полімераза-1 знаходиться в ядрі та активується після утворення розривів у молекулі ДНК, які утворюються при дії на молекулу надлишку АФК. Після активації ПАРП розщеплює молекулу NAD на дві її складові – нікотинамід та ADP-рибозу, після чого полімери ADP-рибози рибозилюють молекули внутрішньоядерних білків, серед яких також є гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназа, що відіграє важливу роль у репарації ДНК [48].

У численних експериментальних дослідженнях було показано, що інгібування ПАРП або генетичне нокаутування ПАРП-1 в експериментальних тварин протидіяло розвиткові багатьох діабетичних ускладнень [3,23,49].

Також супероксид швидко перетворюється в інші АФК, тобто гідроксильні радикали (реакції Фентона і Габера-Вейса), пероксинітрит (реакція з окисом азоту) і гідрогенпероксид (реакції, що каталізуються внутрішніми супероксиддисмута-

VERTE

зами). Швидкість реакції супероксиду з окисом азоту перевищує щонайменше на один порядок швидкості інших вищевказаних реакцій, що свідчить про те, що пероксинітрит є головним окислювачем у біологічних системах [50].

Пероксинітрит викликає наступні численні цитотоксичні ефекти (нітрозативний стрес): 1) нітрування та нітрозилювання білків, 2) індукцію одноланцюгових розривів та модифікацію основ ДНК, 3) активацію ПАРП, що впливає на зміни в регуляції транскрипції та експресії генів, 4) зміни клітинного сигналінгу, 5) мітохондріальні дисфункції, і, у кінцевому випадку, 6) індукцію некрозу та апоптозу [50,51].

Вплив оксидативно-нітрозативного стресу на розвиток діабетичної нейропатії був досить добре вивчений у багатьох дослідженнях [21,23,51,52].

Підвищення фосфорилювання **MAPK** було виявлено в периферичному нерві діабетичних пацієнтів [53], у кількох тваринних моделях діабету [27,28,54], а також Шваннівських клітинах людини, культивованих із глюкозою у високій концентрації (30 мМ) [28], та є патофізіологічним механізмом розвитку ПДН. Беручи до уваги, що активація MAP-кіназ (c-Jun N-кінцева кіназа (JNK), p38 та ERK) може відбуватися у відповідь на стрес, її причиною можуть бути осмотичний стрес, окислювальний стрес, активація RAGE або поєднання цих факторів [55]. Введення специфічного інгібітора p38 діабетичним щурам запобігає активації та ядерній транслокації p38 у нейронах дорзальних корінцевих гангліїв [56].

Як p38 MAPK [56], так і, останнім часом, ERK [57], залучаються до нейропатичних змін при діабеті. Зокрема підвищення фосфорилювання p38 MAPK залучене до розвитку дефіциту нервової провідності, еректильної діабетичної автономної нейропатії та васкулопатії [58], механічної гіпералгезії [59] і тактильної аллодинії [60]. Більше того, інгібування p38 MAPK своїми специфічними інгібіторами SB239063 і SB203580 протидіє розвитку пов'язаних із діабетом виснаження відновленого глутатіону в периферичних нервах та надекспресії фактора некрозу пухлин-α в нейронах дорзальних корінцевих гангліїв [58,60].

Дослідження, які проводяться останнім часом, висвітлюють важливу роль **стресу ендоплазматичного ретикулума (ER)** у розвитку хронічних діабетичних ускладнень, таких як нефропатія [61], початкові стадії ретинопатії [62], а також зниження когнітивних функцій [63].

Вважають, що стрес ендоплазматичного ретикулума є одним із основних механізмів метаболічних захворювань, включаючи ожиріння і діабет [62-65]. Він є результатом пошкодження ендоплазматичного ретикулума – органели, що відіграє ключову роль у трансляції та посттрансляційній модифікації синтезованих білків. Стрес ER призводить до патологічної регуляції транскрипції та експресії генів, змін у функціональній спроможності іонних каналів, метаболізмі, сигналінгу, окислювальному стресі і запаленні [61,65]. Для протидії ER стресу, ER «вмикає» так звану відповідь на незгорнуті білки (unfolded protein response, UPR), що включає 3 класичні сигнальні шляхи: 1) PKR-подібну еукаріотичну ініціюючу кіназу 2A (PERK), яка фосфорилює еукаріотичний фактор ініціації 2α (eIF2α), що призводить до загального пригнічення біосинтезу більшості білків, а також має наслідком активацію трансляції невеликої групи мРНК, що мають інгібіторні 5'-відкриті рамки зчитування (англ. upstream open reading frames, uORFs), які за нормальних умов **пригнічують трансляцію** кодуючих білок послідовностей; 2) IRE1 (inositolrequiring enzyme-1) бере участь у мобілізації кількох сигнальних молекул, сплайсингу та трансляції активного транскрипційного фактора, що називається XBP-1 (X box-binding protein 1), ER шаперонів, таких як BiP/GRP78 (glucoseregulated protein 78) та GRP94, а також білка, гомологічного CCAAT/енхансер-зв'язуючому білку, (CHOP) та інших компонентів, пов'язаних із процесом **деградації ендоплазматичного ретикулума;** 3) активуючого фактора транскрипції-6 (ATF-6), який переміщується в апарат Гольджі, де завдяки протеолізу утворює активний фактор транскрипції ATF-6N, **стимулюючи експресію шаперонів** та XBP-1. Ці три класичні шляхи UPR функціонують разом для зменшення загального синтезу білка, сприяння деградації білків, а також для збільшення потужностей правильного фолдингу та посттрансляційної модифікації для вирішення проблеми стресу ендоплазматичного ретикулума [61,65].

Проте надмірне і довготривале підвищення UPR і зокрема XBP-1, CHOP, ATF-4 в результаті може призводити до пошкодження клітин [61,65].

Коли фактори росту та цитокіни зв'язуються з їх рецепторами на клітинній поверхні, вони можуть активувати кілька фосфоліпаз, що діють на мембранні фосфоліпіди, вивільнюючи арахідонову кислоту – попередника декількох ейкозаноїдів, яким притаманні потужні біологічні ефекти. Метаболізм арахідонової кислоти може здійснюватися трьома основними окисними шляхами: шляхом **циклооксигенази** (COX), за якого продукуються простагландини, шляхом **ліпоксигенази** (LO) з утворенням гідроксиейкозатетрає-

нових кислот (HETEs) та лейкотрієнів, і шляхом **цитохрому** P450 монооксигенази, що утворює як епоксиди, так і HETEs [66].

Продукти метаболічного шляху, що каталізується **цитохромом P450**, мають потужні вазоактивні властивості, особливо в нирках. Культивування епітеліальних клітин проксимальних канальців щурів у середовищі з високим вмістом глюкози призводило до збільшення накопичення позаклітинного матриксу і гіпертрофії, що є одним з основних факторів пошкодження епітеліальних клітин проксимальних канальців за діабетичної нефропатії. Висока концентрація глюкози збільшувала продукцію АФК та індукувала зміни рівнів експресії цитохромів 4A і 2C11, що, у свою чергу, викликало зміни концентрацій 20-HETEs та ейкозотетраєнів (EETs). Індуковане високою концентрацією глюкози пошкодження епітеліальних клітин проксимальних канальців було блоковане HET0016 – інгібітором цитохрому s4 [67].

Ферменти COX-1 та COX-2 каталізують першу стадію біосинтезу простагландинів (PG) шляхом перетворення арахідонової кислоти в PGH2 [68], PGH2 далі перетворюються в інші PG і ейкозаноїди, такі як PGE2, PGD2, PGF2α, PGI 2 (простациклін) і тромбоксан.

COX-1 конститутивно експресується в більшості клітин і відіграє важливу роль у багатьох фізіологічних функціях у різних клітинах і тканинах. Проте COX-2, як правило, експресується на низькому або непомітному рівні в більшості тканин і клітин, але значно індукується такими стимулами як ліпополісахариди, цитокіни, наприклад, інтерлейкін (IL)-1α, IL-1β і ФНП-α, і фактори росту [68]. Експресія COX-2 збільшується за умов діабету в сітківці ока, периферичних нервах та спинному мозку, де вона була локалізована в олігодендроцитах [69].

Хоча COX-2 і утворює судинорозширювальний та захисний простациклін, вона також виробляє потужний запальний простагландин – PGE2. Селективні інгібітори COX-2 запобігають розвиткові дефіциту рухової провідності та дефіциту поживних речовин, пов'язаному зі зменшенням кровотоку, окислювальному стресу периферичного нерва і запаленню, а також спинній гіпералгезії в діабетичних щурів. Діабетичні COX-2-дефіцитні миші були захищені від уповільнення MNCV (motor nerve conduction velocity) і SNCV (sensory nerve conduction velocity), втрати субепідермальних нервових волокон і окисного пошкодження, що чітко проявляється в діабетичних мишей дикого типу [70].

3. Наявні відомості щодо ролі 12/15-ліпоксигенази (12/15-LO) в розвитку діабетичних ускладнень

Ліпоксигенази (LOs) в основному класифікуються як 5-, 8-, 12- або 15-LO, на основі їх здатності приєднувати молекулярний кисень у відповідному положенні вуглецю арахідонової кислоти. Є п'ять активних LOs, знайдених у людини: 5-LO, 12S-LO, 12R-LO, 15-LO-1, і 15-LO-2 [71]. Людська та кроляча 15-LO і лейкоцитарна 12-LO мають високий ступінь гомології і класифікуються як 12/15-LOs, оскільки вони можуть утворювати з арахідонової кислоти як 12(S)-HETE, так і 15(S)-HETE через їх попередники гідропероксиди [72].

Лейкоцитарна **12/15-LO** є цитозольною негемовою залізовмісною диоксигеназою, що окислює етерифіковану арахідонову кислоту ліпопротеїнів (ефірів холестерину), а також фосфоліпідів, з утворенням біологічно активних ліпідів – ейкозаноїдів [28]. Вони включають в себе первинні нестабільні 12(S)- і 15(S)-гідропероксиетраєнові (HPETE) кислоти, що є нестабільними та мають високу токсичність і майже негайно перетворюються на стабільніші гідроксиейкозатетраєнові (HETE) кислоти під впливом глутатіонпероксидази [33]. Також продуктами 12/15-ліпоксигенази є гепоксиліни, триоксиліни, гідропероксі-октадекадієнова кислота (HpODE) та ліпоксини, які також утворюються з відповідних HPETE. 12-HPETE, як продукт 12/15-LO, може бути перетворений у неактивну 10-гідрокси-11,12-епоксиейкозатриєнову кислоту (гепоксилін B3) та в біологічно активну 8-гідрокси-11,12-епоксиейкозатриєнову кислоту (гепоксилін A3), також у деяких тканинах можуть утворюватись тригідрокси-вмісні триоксиліни, такі як 8,9,12-тригідрокси-ейкозатриєнова кислота (триоксилін C3). 15-HPETE можуть бути продуктами відповідно ізоформ 12/15-LO у гризунів і кролів, або однієї з двох ізоформ 15-LO – у людей. Тоді як 15-LO-1 продукує 90% 15-HPETE та 10% 12-HPETE, 15-LO-2 продукує виключно 15-HPETE і може використовувати в якості субстрату тільки арахідонову кислоту. Як і 12-HPETE, 15-HPETE може бути попередником синтезу різних вторинних ліпідних медіаторів, таких як HEETA (гідроксиепоксиейкозатриєнові кислоти) або THETAs (триоксиліни). 15-LO-1 та епідермальна 12-LO (e12-LO) також може метаболізувати лінолеву кислоту, генеруючи при цьому 13-HpODE (гідропероксиоктадекадієнову кислоту), яка далі перетворюється на 13-HODE шляхом перекисного окиснення [73].

Ліпідні продукти ліпоксигеназ мають тканинно специфічний спектр дії, що потребує подальшого з'ясування. Наприклад, 12 (S)-HETE і 15

VERTE ▶

(S)-HPETE залучені до зв'язування моноцитів у судинній системі, стимулюючи різні молекули клітинної адгезії (CAM) та PKC [33], а такий продукт як 13(S)HpODE має прозапальну дію, яка опосередкована різними факторами транскрипції, у тому числі, NF-κB [73], HETE також беруть участь у процесі росту клітин, діючи через різні MAPK [72]. Етерифіковані 15-HETE переважають у периферичних моноцитах людини, а 12-HETE – у тромбоцитах [74].

Дослідження останніх років свідчать про те, що за обох форм діабету відбувається істотна втрата β-клітин підшлункової залози. Експерименти з використанням генетично нокаутованих тварин та підходи білкового нокдауну забезпечили ясність у сучасних дослідженнях важливої ролі 12/15-LO у функціонуванні острівців Лангерганса. Інсулінорезистентність та зниження функціональної здатності клітин острівців, що розвиваються внаслідок високожирової дієти, були попереджені в мишей, нокаутних за геном лейкоцитарної 12-LO (12/15-LO), припускаючи, що функціонування 12/15-LO має безпосереднє відношення до діабету 2 типу та дисфункцій β-клітин у стані ожиріння [75]. Також відомим фактом є те, що, на відміну від контрольних мишей C57BL/6J, 12/15-LO-нокаутні миші (на тому ж генетичному тлі) були стійкі до діабету, індукованого низькими дозами стрептозотоцину [76]. Роль 12-LO як ключового посередника в розвитку автоімунного діабету підтверджується експериментальними дослідженнями з діабетичними (NOD) мишами, які не страждають ожирінням, нокаутними за 12/15-LO. Фенотип самиці NOD миші включає в себе спонтанний розвиток діабету автоімунного типу. 12/15-LO-нокаутування призводить до значного зниження вірогідності (2,5% проти понад 60% у контрольних тварин) розвитку діабету [77].

Арахідонова кислота стимулює секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози, які інгібуються 12/15-LO, що пов'язано зі скороченням доступної арахідонової кислоти, яка використовується як субстрат для 12/15-LO [78]. Також безпосередніми ефектами для β-клітин, пов'язаними зі стимуляцією 12/15-LO, є активація вторинних месенджерів c-Jun N-термінальної кінази та p38 MAPK, обидва з яких посилюють фосфорилювання у відповідь на активацію 12/15-LO [79].

Лейкоцитарна 12-LO (12/15-LO) є важливим фактором модуляції функцій адипоцитів *in vivo*, що було показано на прикладі моделей ожиріння, індукованого високожировою дієтою. Порівняння 12/15-LO-нокаутних мишей з мишами дикого типу C57BL6/J, що отримували стандартний раціон або корм із високим вмістом жирів, показало, що 12/15-LO є основним ферментом генерації 12(S)-HETE за умов ожиріння [80].

Детальніші дослідження ролі продуктів 12/15-LO в адипоцитах показали, що додавання 12(S)-HETE і 12(S)-HPETE безпосередньо до диференційованих 3T3-L1 адипоцитів збільшувало експресію запальних цитокінів TNF-α, MCP-1, IL-6 та IL-12p40, та зменшувало експресію протизапального адипокіну та адипонектину. Крім того, ці продукти призводили до інсулінорезистентності, яку було виявлено за зменшенням інсулін-опосередкованої активації ключових інсулін-сигналізуючих білків, таких як Akt і IRS-1 (субстрату рецептора інсуліну-1) [81].

Атеросклероз пов'язаний із хронічним запаленням на кожному етапі розвитку хвороби, що значною мірою залежить від балансу про- та протизапальних факторів у відповідний момент часу. При цьому як 12-, так і 15-LO ферменти та їхні продукти є критичними чинниками як розвитку, так і пригнічення запалення [82]. У той час, як ліпідні продукти 12-LO, такі як 13-HODEs і 12(S) HETEs, мають однозначно атерогенні властивості, 15-LO-1 і 15-LO-2 можуть мати як про-, так і антиатерогенну дію, залежно від метаболітів, що утворюються, і конкретного типу клітин та застосованої тваринної моделі [83]. Наприклад, 15-LO-1 може генерувати ліпоксини, протектини та резолвіни, які пов'язані з інгібуванням запального процесу в судинній мережі [84]. Тим не менш, як 15-LOX-1, так і 15-LOX-2 продукують 15-HETEs, що можуть додатково метаболізуватися 5-LOX з утворенням протизапальних ліпоксинів A4 і B4 [85].

Достатньо численними є повідомлення про важливу роль 12/15-LO в розвитку діабетичної нефропатії [86,87]. Також треба відзначити, що концентрація 12(S)-HETE збільшується в сечі хворих на цукровий діабет із ранньою хворобою нирок. мРНК як 12-, так і 15-LO, а також експресія білка зростають паралельно зі встановленими маркерами діабетичної нефропатії. Експресія 12/15-LO збільшувалась у клубочках нирок діабетичних тварин і, як було показано, глюкоза безпосередньо підвищувала експресію 12/15-LO в культурі мезангіальних клітин [88].

Ліпоксигеназний шлях також є посередником в індукованій високою концентрацією глюкози адгезії моноцитів до ендотеліальних клітин [89]. Крім того, він також є критичним медіатором гіпертрофії мезангіальних клітин та накопичення

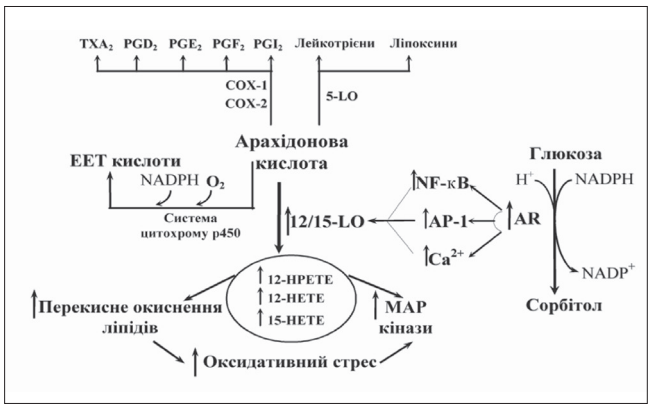

Рисунок 2. Механізм поєднання активації ферментів метаболізму арахідонової кислоти та інших патогенетичних механізмів розвитку хронічних діабетичних ускладнень

матриксу, індукованого впливом TGF-β і ангіотензином II [90]. Цей ефект може бути блокований фармакологічним інгібуванням або цільовим нокаутуванням гена 12/15-LO [33,86,87]. Культура мезангіальних клітин щура, оброблених TGF-β і ангіотензином II, проявляє підвищення експресії мРНК 12-LO, а також зростання 12(S)-HETE як основного продукту 12-LO [90].

Також наявні відомості про причетність 12/15-LO до розвитку діабетичної ретинопатії. Зокрема нещодавно було виявлено, що рівень продукту 5-LO – 5HETE був значно підвищений у склоподібному тілі, особливо за умови непроліферативної діабетичної ретинопатії, але тим не менше не було виявлено істотних відмінностей у концентраціях 15HETE [91]. Також було показано, що в сітківці 5-LO нокаутних діабетичних мишей значно знижене продукування супероксиду, зменшений лейкостаз, та експресія NF-κB порівняно з діабетичними тваринами дикого типу. 12/15-LO нокаутні діабетичні миші також мали зменшений лейкостаз, але не мали ніяких змін в експресії NF-κB чи продукуванні супероксиду. Отже був зроблений висновок, що шлях 5-LO є придатнішим для інгібування при лікуванні діабетичної ретинопатії [92].

Отже наявні відомості про присутність 12/15-LO у периферичній нервовій тканині, її біохімічне значення та функцію її продуктів – 12(S) HETE та 15(S)HETE у внутрішньоклітинних процесах, а також дані про її значення в розвитку інших мікросудинних ускладнень діабету дозволяють припустити, що 12/15-LO причетна також і до розвитку діабетичної нейропатії, як одного з найпоширеніших діабетичних хронічних ускладнень, що потребує більш конкретних досліджень.

Підвищення експресії 12/15-LO в сідничному нерві та накопичення 12(S)HETE чітко проявляється в C57BL6/J мишей дикого типу за діабету, індукованого стрептозотоцином. Відомо, що 12(S)HETE можуть викликати окислювальний стрес [25,33], прозапальну реакцію [88] та впливати на передачу сигналу через PKC і MAPK [93]. Таким чином, надлишкова експресія і активація 12/15-LO може призвести до функціональних змін, характерних для ПДН, за допомогою багатьох механізмів. Вищезазначені дані добре узгоджуються з позитивним ефектом від інгібування 12/15-LO [17,26] або дефіциту гена лейкоцитарної 12/15-LO [25] щодо функції периферичних нервів за експериментальної діабетичної нейропатії. Нокаутні за геном лейкоцитарної 12/15-LO миші, які утримувались за умов високожирової дієти, були частково захищені від моторного та сенсорного дефіциту провідності, що чітко проявляються за умов високожирової дієти в мишей дикого типу. Інгібування 12/15-LO за допомогою натуральних (байкалеїн) чи штучно синтезованих інгібіторів (циннаміл-3,4-дигідрокси-α-цианоциннамат) покращувало показники уповільнення моторної та сенсорної нервової провідності в мишей із діабетом, індукованим стрептозотоцином, і це не було пов'язано з корекцією або поліпшенням гіперглікемії [17,26].

Механізм поєднання активації ферментів метаболізму арахідонової кислоти та інших патогенетичних механізмів розвитку хронічних діабетичних ускладнень представлено на рисунку 2.15

На основі проаналізованих даних стає очевидним, що 12/15-ліпоксигеназа та метаболізм арахідонової кислоти відіграють важливу роль у патогенезі діабетичної нейропатії, як одного із тяжких ускладнень ЦД. В огляді розглянуто механізми, які залучені до розвитку діабетичної нейропатії. Однак, не виключено, що в майбутньому будуть відкриті нові механізми, що сприятиме цілеспрямованому лікуванню діабетичної нейропатії.

Список використаної літератури

1. Vinik A.I., Nevoret M.L., Casellini C., Parson H. Diabetic neuropathy // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 2013, 42, N 4, 747-787.
2. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempler P., Lauria G., Malik R. A., Spallone V., Vinik A., Bernardi L., Valensi P.; on behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments // Diabetes Care. 2010, 33, N 10, 2285–2293.
3. Obrosova I.G. Diabetes and the peripheral nerve // Biochim. Biophys. Acta. 2009, 1792, N 10, 931-940.
4. Giannini C., Dyck P.J. Ultrastructural morphometric abnormalities of sural nerve endoneurial microvessels in diabetes mellitus // Ann. Neurol. 1994, 36, N 3, 408-415.
5. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C. Years

VERTE

lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. 2012, 15, N 380, 2163-2196.
6. Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G., Sindrup S., Perkins B., Baconja M., Vinik A., Boulton A.; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy*. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Consensus Recommendations on Diagnosis, Assessment and Management // Diabetes Metab. Res. Rev. 2011, 27, N 7, 629-638.
7. Holman N., Young R.J., Jeffcoate W.J. Variation in the recorded incidence of amputation of the lower limb in England // Diabetologia. 2012 55, N 7, 1919-1925.
8. Dailey G. Early and intensive therapy for management of hyperglycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes // Clin. Ther. 2011, 33, N 6, 665-678.
9. Hosseini A., Abdollahi M. Diabetic Neuropathy and Oxidative Stress: Therapeutic Perspectives // Oxid. Med. Cell. Longev. Published online 2013 April 24.
10. Sies H. Polyphenols and health: update and perspectives // Arch. Biochem. Biophys. 2010, 501, N 1, 2–5.
11. Cui L., Zhang X., Yang R., Liu L., Wang L., Li M., Du W. Baicalein is neuroprotective in rat MCAO model: role of 12/15-lipoxygenase, mitogen activated protein kinase and cytosolic phospholipase A2 // Pharmacol. Biochem. Behav. 2010, 96, N4, 469-475.
12. Pallast S., Arai K., Pekcec A., Yigitkanli K., Yu Z., Wang X., Lo E.H., van Leyen K. Increased nuclear apoptosis-inducing factor after transient focal ischemia: a 12/15-lipoxygenase-dependent organelle damage pathway // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2010, 30, N 6, 1157–1167.
13. Androutsopoulos V.P., Ruparelia K., Arroo R.R., Tsatsakis A.M., Spandidos D.A. CYP1-mediated antiproliferative activity of dietary flavonoids in MDA-MB-468 breast cancer cells // Toxicology. 2009, 264, N 3, 162–170.
14. Hong D.P., Fink A.L., Uversky V.N. Structural characteristics of alpha-synuclein oligomers stabilized by the flavonoid baicalein // J. Mol. Biol. 2008, 383, N 1, 214–223.
15. Chen M., Yang Z.D., Smith K.M., Carter J.D., Nadler J.L. Activation of 12-lipoxygenase in proinflammatory cytokine-mediated beta cell toxicity // Diabetologia. 2005, 48, N 3, 486–495.
16. Yang L.P., Sun H.L., Wu L.M., Guo X.J., Dou H.L., Tso M.O., Zhao L., Li S.M. Baicalein reduces inflammatory process in a rodent model of diabetic retinopathy // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009, 50, N 27, 2319–2327.
17. Stavniichuk R., Drel V.R., Shevalye H., Maksimchyk Y., Kuchmerovska T.M., Nadler J.L., Obrosova I.G. Baicalein alleviates diabetic peripheral neuropathy through inhibition of oxidative-nitrosative stress and p38 MAPK activation // Exp. Neurol. 2011, 230, N 1, 106-113.
18. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus // JAMA. 2002, 287, N 19, 2563-2569.
19. Stratton I., Adler A.I., Neil H., Matthews D., Manley S., Cull C., Hadden D., Turner R., Holman R. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // BMJ. 2000, 321, N 7258, 405–412.
20. Sytze Van Dam P., Cotter M.A., Bravenboer B., Cameron N.E. Pathogenesis of diabetic neuropathy: Focus on neurovascular mechanisms // Eur. J. Pharmacol. 2013, 719, N 1-3, 180-186.
21. Obrosova I.G., Pacher P., Szabo C., Zsengeller Z., Hirooka H., Stevens M.J., Yorek M.A. Aldose reductase inhibition counteracts oxidative-nitrosative stress and poly(ADP-ribose) polymerase activation in tissue sites for diabetes complications // Diabetes. 2005, 54, N 1, 234–242.
22. Sobhia M.E., Grewal B.K., Bhat J., Rohit S., Punia V. Protein kinase CβII in diabetic complications: survey of structural, biological and computational studies // Expert. Opin. Ther. Targets. 2012, 16, N 3, 325-344.
23. Lupachyk S., Shevalye H., Maksimchyk Y., Drel V.R., Obrosova I.G. PARP inhibition alleviates diabetes-induced systemic oxidative stress and neural tissue 4-hydroxynonenal adduct accumulation: correlation with peripheral nerve function // Free Radic. Biol. Med. 2011, 50, N 10, 1400-1409.
24. Davidson E.P., Coppey L.J., Holmes A., Yorek M.A. Effect of inhibition of angiotensin converting enzyme and/or neutral endopeptidase on vascular and neural complications in high fat fed/low dose streptozotocin-diabetic rats // Eur. J. Pharmacol. 2012, 677, N 1-3, 180-187.
25. Obrosova I.G., Stavniichuk R., Drel V.R., Shevalye H., Vareniuk I., Nadler J.L., Schmidt R.E. Different roles of 12/15-lipoxygenase in diabetic large and small fiber peripheral and autonomic neuropathies // Am. J. Pathol. 2010, 177, N 3, 1436-1447.
26. Stavniichuk R., Drel V.R., Shevalye H., Vareniuk I., Stevens M.J., Nadler J.L., Obrosova I.G. Role of 12/15-lipoxygenase in nitrosative stress and peripheral prediabetic and diabetic neuropathies. Free Radic. Biol. Med. 2010, 49, N 6, 1036-1045.
27. Stavniichuk R., Shevalye H., Hirooka H., Nadler J.L., Obrosova I.G. Interplay of sorbitol pathway of glucose metabolism, 12/15-lipoxygenase, and mitogen-activated protein kinases in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy // Biochem. Pharmacol. 2012, 83, N 7, 932-940.
28. Stavniichuk R., Obrosov A.A., Drel V.R., Nadler J.L., Obrosova I.G., Yorek M.A. 12/15-Lipoxygenase inhibition counteracts MAPK phosphorylation in mouse and cell culture models of diabetic peripheral neuropathy // J. Diabetes Mellitus. 2013, 3.
29. Lupachyk S., Watcho P., Stavniichuk R., Shevalye H., Obrosova I.G. Endoplasmic reticulum stress plays a key role in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy // Diabetes. 2013, 62, N 3, 944-952.
30. Lupachyk S., Watcho P., Obrosov A.A., Stavniichuk R., Obrosova I.G. Endoplasmic reticulum stress contributes to prediabetic peripheral neuropathy // Exp. Neurol. 2013, 247, 342-348.
31. Cole B.K., Kuhn N.S., Green-Mitchell S.M., Leone K.A., Raab R.M., Nadler J.L., Chakrabarti S.K. 12/15-Lipoxygenase signaling in the endoplasmic reticulum stress response // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2012, 302, N 6, E654-665.
32. Williamson J.R., Chang K., Fringes M., Hassan K.S., Ido Y., Kawamura T., Nyengaard J.R., Van den Enden M., Kilo C., Tilton R.G. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications // Diabetes. 1993, 42, N 6, 801–813.
33. Natarajan R., Nadler J.L. Lipid inflammatory mediators in diabetic vascular disease // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004, 24, N 9, 1542-1548.
34. Leinninger G.M., Backus C., Sastry A.M., Yi Y.B., Wang C.W., Feldman E.L. Mitochondria in DRG neurons undergo hyperglycemic mediated injury through Bim, Bax and the fission protein Drp1 // Neurobiol. Dis. 2006, 23, N 1, 11-22.
35. Hers H.G. The mechanism of the transformation of glucose in fructose in the seminal vesicles // Biochim. Biophys. Acta. 1956, 22, N 1, 202-203.
36. Cameron N.E., Cotter M.A., Basso M., Hohman T.C. Comparison of the effects of inhibitors of aldose reductase and sorbitol dehydrogenase on neurovascular function, nerve conduction and tissue polyol pathway metabolites in streptozotocin-diabetic rats // Diabetologia. 1997, 40, N 3, 271-281.
37. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. 2001, 414, N 6865, 813-820.
38. Del-Corso A., Balestri F., Di Bugno E., Moschini R., Cappiello M., Sartini S., La-Motta C., Da-Settimo F., Mura U. A new approach to control the enigmatic activity of aldose reductase // PLoS One. 2013, 8, N 9, e74076.
39. Peppa M., Stavroulakis P., Raptis S.A. Advanced glycoxidation products and impaired diabetic wound healing. Review // Wound Repair Regen. 2009, 17, N 4, 461-472.
40. Turk Z. Glycotoxines, carbonyl stress and relevance to diabetes and its complications // Physiol. Res. 2010, 59, N 2, 147-156.
41. Jack M., Wright D. Role of advanced glycation endproducts and glyoxalase I in diabetic peripheral sensory neuropathy // Transl. Res. 2012, 159, N 5, 355-365.
42. Lukic I.K., Humpert P.M., Nawroth P.P., Bierhaus A. The RAGE pathway: activation and perpetuation in the pathogenesis of diabetic neuropathy // Ann. NY Acad. Sci. 2008, 1126, 76-80.
43. Ganesh Yerra V., Negi G., Sharma S.S., Kumar A. Potential therapeutic effects of the simultaneous targeting of the Nrf2 and NF-κB pathways in diabetic neuropathy // Redox Biol. 2013, 1, N 1, 394-397.
44. Eichberg J. Protein kinase C changes in diabetes: is the concept relevant to neuropathy // Int. Rev. Neurobiol. 2002, 50, 61–82.
45. Koya D., Haneda M., Nakagawa H., Isshiki K., Sato H., Maeda S., Sugimoto T., Yasuda H., Kashiwagi A., Ways D.K., King G.L.,

Kikkawa R. Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKC beta inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes // FASEB J. 2000, 14, N 3, 439-447.
46. Nishikawa T., Edelstein D., Du X.L., Yamagishi S., Matsumura T., Kaneda Y., Yorek M.A., Beebe D., Oates P.J., Hammes H.P., Giardino I., Brownlee M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage // Nature. 2000, 404, N 6779, 787–790.
47. Korshunov S.S., Skulachev V.P., Starkov A.A. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria // FEBS Lett. 1997, 416, N 1, 15–18.
48. Schmidtz H.D. Reversible nuclear translocation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase upon serum depletion // Eur. J. Cell. Biol. 2001, 80, N 6, 419–427.
49. Drel V.R., Lupachyk S., Shevalye H., Vareniuk I., Xu W., Zhang J., Delamere N.A., Shahidullah M., Slusher B., Obrosova I.G. New therapeutic and biomarker discovery for peripheral diabetic neuropathy: PARP inhibitor, nitrotyrosine, and tumor necrosis factor-{alpha} // Endocrinology 2010, 151, N 6, 2547–2555.
50. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // Physiol. Rev. 2007, 87, N 1, 315–424.
51. Al-Nimer M.S., Al-Ani F.S., Ali F.S. Role of nitrosative and oxidative stress in neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus // J. Neurosci. Rural. Pract. 2012, 3, N 1, 41-44.
52. Gadau S.D. Nitrosative stress induces proliferation and viability changes in high glucose-exposed rat Schwannoma cells // Neuro Endocrinol. Lett. 2012, 33, N 3, 279-284.
53. Purves T., Middlemas A., Agthong S., Jude E.B., Boulton A.J., Fernyhough P., Tomlinson D.R. A role for mitogen-activated protein kinases in the etiology of diabetic neuropathy // FASEB Journal. 2001, 15, N 13, 2508-2514.
54. Drel V.R., Pacher P., Stavniichuk R., Xu W., Zhang J., Kuchmerovska T.M., Slusher B., Obrosova I.G. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition counteracts renal hypertrophy and multiple manifestations of peripheral neuropathy in diabetic Akita mice // Int. J. Mol. Med. 2011, 28, N 4, 629-635.
55. Tomlinson D.R., Gardiner N.J. Glucose neurotoxicity // Nat. Rev. Neurosci. 2008, 9, N 1, 36-45.
56. Price S.A., Agthong S., Middlemas A.B., Tomlinson D.R. Mitogen-activated protein kinase p38 mediates reduced nerve conduction velocity in experimental diabetic neuropathy: interactions with aldosereductase // Diabetes. 2004, 53, N 6, 1851–1856.
57. Daulhac L., Maffre V., Mallet C., Etienne M., Privat A.M., Kowalski-Chauvel A., Seva C., Fialip J., Eschalier A. Phosphorylation of spinal N-methyl-d-aspartate receptor NR1 subunits by extracellular signal-regulated kinase in dorsal horn neurons and microglia contributes to diabetes induced painful neuropathy // Eur. J. Pain. 2011, 15, N 2, 169.e1-169.e12.
58. Nangle M.R., Cotter M.A., Cameron N.E. Correction of nitrergic neurovascular dysfunction in diabetic mouse corpus cavernosum by p38 mitogen-activated protein kinase inhibition // Int. J. Impot. Res. 2006, 18, N 3, 258-263.
59. Daulhac L., Mallet C., Courteix C., Etienne M., Duroux E., Privat A.M., Eschalier A., Fialip J. Diabetes-induced mechanical hyperalgesia involves spinal mitogen-activated protein kinase activation in neurons and microglia via N-methyl-D-aspartate-dependent mechanisms // Mol. Pharmacol. 2006, 70, N 4, 1246-1254.
60. Du Y., Tang J., Li G., Berti-Mattera L., Lee C.A., Bartkowski D., Gale D., Monahan J., Niesman M.R., Alton G., Kern T.S. Effects of p38 MAPK inhibition on early stages of diabetic retinopathy and sensory nerve function // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010, 51, N 4, 2158-2164.
61. Wu J., Zhang R., Torreggiani M., Ting A., Xiong H., Striker G.E., Vlassara H., Zheng F. Induction of diabetes in aged C57B6 mice results in severe nephropathy: an association with oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and inflammation // Am. J. Pathol. 2010, 176, N 5, 2163–2176.
62. Zhong Y., Li J., Chen Y., Wang J.J., Ratan R., Zhang S.X. Activation of endoplasmic reticulum stress by hyperglycemia is essential for muller cell-derived inflammatory cytokine production in diabetes // Diabetes. 2012, 61, N 2, 492–504.
63. Sims-Robinson C., Zhao S., Hur J., Feldman E.L. Central nervous system endoplasmic reticulum stress in a murine model of type 2 diabetes // Diabetologia. 2012, 55, N 8, 2276–2284.
64. Eizirik D.L., Cardozo A.K., Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus // Endocr. Rev. 2008, 29, N 1, 42–61.
65. Hotamisligil G.S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease // Cell. 2010, 140, N 6, 900–917.
66. Smith W.L. The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action // Biochem. J. 1989, 259, N 2, 315–324.
67. Eid S., Maalouf R., Jaffa A.A., Nassif J., Hamdy A., Rashid A., Ziyadeh F.N., Eid A.A. 20-HETE and EETs in diabetic nephropathy: a novel mechanistic pathway // PLoS. One. 2013, 8, N 8, e70029.
68. Vane J.R., Bakhle Y.S., Botting R.M. Cyclooxygenases 1 and 2 // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1998, 38, 97–120.
69. Ramos K.M., Jiang Y., Svensson C.I., Calcutt N.A. Pathogenesis of spinally mediated hyperalgesia in diabetes // Diabetes. 2007, 56, N 6, 1569–1576.
70. Kellogg A.P., Wiggin T.D., Larkin D.D., Hayes J.M., Stevens M.J., Pop-Busui R. Protective effects of cyclooxygenase-2 gene inactivation against peripheral nerve dysfunction and intraepidermal nerve fiber loss in experimental diabetes // Diabetes. 2007, 56, N 12, 2997–3005.
71. Yamamoto S. Mammalian lipoxygenases: molecular structures and functions // Biochim. Biophys. Acta. 1992, 1128, N 2-3, 117–131.
72. Dobrian A.D., Lieb D.C., Cole B.K., Taylor-Fishwick D.A., Chakrabarti S.K., Nadler J.L. Functional and pathological roles of the 12- and 15-lipoxygenases // Prog. Lipid. Res. 2011, 50, N 1, 115-131.
73. Natarajan R., Reddy M.A., Malik K.U., Fatima S., Khan B.V. Signaling mechanisms of nuclear factor-kappab-mediated activation of inflammatory genes by 13 hydroperoxyoctadecadienoic acid in cultured vascular smooth muscle cells // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001, 21, N 9, 1408–1413.
74. Thomas C.P., Morgan L.T., Maskrey B.H., Murphy R.C., Kuhn H., Hazen S.L., Goodall A.H., Hamali H.A., Collins P.W., O'Donnell V.B. Phospholipidesterified eicosanoids are generated in agonist-activated human platelets and enhance tissue factor-dependent thrombin generation // J. Biol. Chem. 2010, 285, N 10, 6891–6903.
75. Sears D.D., Miles P.D., Chapman J., Ofrecio J.M., Almazan F., Thapar D., Miller Y.I. 12/15-lipoxygenase is required for the early onset of high fat diet-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice // PLoS One. 2009, 4, N 9, e7250.
76. Bleich D., Chen S., Zipser B., Sun D., Funk C.D., Nadler J.L. Resistance to type 1 diabetes induction in 12-lipoxygenase knockout mice // J. Clin. Invest. 1999, 103, N 10, 1431–1436.
77. McDuffie M., Maybee N.A., Keller S.R., Stevens B.K., Garmey J.C., Morris M.A., Kropf E., Rival C., Ma K., Carter J.D., Tersey S.A., Nunemaker C.S., Nadler J.L. Nonobese diabetic (NOD) mice congenic for a targeted deletion of 12/15-lipoxygenase are protected from autoimmune diabetes // Diabetes. 2008, 57, N 1, 199–208.
78. Persaud S.J., Muller D., Belin V.D., Kitsou-Mylona I., Asare-Anane H., Papadimitriou A., Burns C.J., Huang G.C., Amiel S.A., Jones P.M. The role of arachidonic acid and its metabolites in insulin secretion from human islets of langerhans // Diabetes. 2007, 56, N 1,197–203.
79. Chen M., Yang Z.D., Smith K.M., Carter J.D., Nadler J.L. Activation of 12-lipoxygenase in proinflammatory cytokine-mediated beta cell toxicity // Diabetologia. 2005, 48, N 3,486–495.
80. Nunemaker C.S., Chen M., Pei H., Kimble S.D., Keller S.R., Carter J.D., Yang Z., Smith K.M., Wu R., Bevard M.H., Garmey J.C., Nadler J.L. 12 Lipoxygenaseknockout mice are resistant to inflammatory effects of obesity induced by Western diet // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2008, 295, N 5, E1065–1075.
81. Chakrabarti S.K., Cole B.K., Wen Y., Keller S.R., Nadler J.L. 12/15-Lipoxygenase Products Induce Inflammation and Impair Insulin Signaling in 3T3-L1 Adipocytes // Obesity (Silver Spring). 2009, 17, N 9, 1657-1663.
82. Hersberger M. Potential role of the lipoxygenase derived lipid mediators in atherosclerosis: leukotrienes, lipoxins and resolvins // Clin. Chem. Lab. Med. 2010, 48, N 8, 1063-1073.
83. Chawengsub Y., Gauthier K.M., Campbell W.B. Role of arachidonic acid lipoxygenase metabolites in the regulation of vascular tone // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2009, 297, 2, H495–507.
84. Merched A.J., Ko K., Gotlinger K.H., Serhan C.N., Chan L. Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators // Faseb J. 2008, 22, N 10, 3595-3606.
85. Godson C., Mitchell S., Harvey K., Petasis N.A., Hogg N., Brady H.R. Cutting edge: lipoxins rapidly stimulate nonphlogistic phagocytosis of apoptotic neutrophils by monocyte-derived macrophages // J. Im-

VERTE

munol. 2000, 164, N 4, 1663–1667.
86. Gad H.I. Effects of pravastatin or 12/15 lipoxygenase pathway inhibitors on indices of diabetic nephropathy in an experimental model of diabetic renal disease // Saudi Med. J. 2012, 33, N 6, 608-616.
87. Yuan H., Lanting L., Xu Z.G., Li S.L., Swiderski P., Putta S., Jonnalagadda M., Kato M., Natarajan R. Effects of cholesterol-tagged small interfering RNAs targeting 12/15-lipoxygenase on parameters of diabetic nephropathy in a mouse model of type 1 diabetes // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2008, 295, N 2, F605-617.
88. Kang S.W., Adler S.G., Nast C.C., LaPage J., Gu J.L., Nadler J.L., Natarajan R. 12-lipoxygenase is increased in glucose-stimulated mesangial cells and in experimental diabetic nephropathy // Kidney Int. 2001, 59, N 4, 1354–1362.
89. Patricia M.K., Natarajan R., Dooley A.N., Hernandez F., Gu J.L., Berliner J.A., Rossi J.J., Nadler J.L., Meidell R.S., Hedrick C.C. Adenoviral delivery of a leukocyte-type 12 lipoxygenase ribozyme inhibits effects of glucose and plateletderived growth factor in vascular endothelial and smooth muscle cells // Circ. Res. 2001, 88, N 7, 659–665.
90. Kim Y.S., Xu Z.G., Reddy M.A., Li S.L., Lanting L., Sharma K., Adler S.G., Natarajan R. Novel interactions between TGF-{beta}1 actions and the 12/15-lipoxygenase pathway in mesangial cells // J. Am. Soc. Nephrol. 2005, 16, N 2, 352–362.
91. Schwartzman M.L., Iserovich P., Gotlinger K., Bellner L., Dunn M.W., Sartore M., Grazia Pertile M., Leonardi A., Sathe S., Beaton A., Trieu L., Sack R. Profile of Lipid and Protein Autacoids in Diabetic Vitreous Correlates with the Progression of Diabetic Retinopathy // Diabetes. 2010, 59, N 7, 1780–1788.
92. Gubitosi-Klug R.A., Talahalli R., Du Y., Nadler J.L., Kern T.S. 5-Lipoxygenase, but not 12/15-lipoxygenase, contributes to degeneration of retinal capillaries in a mouse model of diabetic retinopathy // Diabetes. 2008, 57, N 5, 1387–1393.
93. Rao G.N., Baas A.S., Glasgow W.C., Eling T.E., Runge M.S., Alexander R.W. Activation of mitogen-activated protein kinases by arachidonic acid and its metabolites in vascular smooth muscle cells // J. Biol. Chem. 1994, 269, N 51, 32586–32591.
94. Stavniichuk R., Shevalye H., Hirooka H., Nadler J.L., Obrosova I.G. Interplay of Sorbitol Pathway of Glucose Metabolism, 12/15-Lipoxygenase, and Mitogen-Activated Protein Kinases in the Pathogenesis of Diabetic Peripheral Neuropathy // Diabetes (Suppl. 1). 2012, A 147.

(Надійшла до редакції 5.03.2014)

Диабетическая нейропатия. Роль 12/15-липоксигеназы и метаболизма арахидоновой кислоты

Р.В. Ставнийчук[1], Т.М. Кучмеровская[2]

[1]Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко;

[2]Институт биохимии им. А.В. Палладина Национальной Академии Наук Украины

Резюме. Диабетическая нейропатия (ДН) является наиболее распространенной формой нейропатии в развитых странах мира и сопровождается большим количеством госпитализаций, чем все другие формы диабетических осложнений вместе взятые, и является причиной от 50% до 75% нетравматических ампутаций, а ее наличие повышает вероятность ампутации в 25 раз. Современные представления о патогенезе ДН основаны на довольно широком спектре различных молекулярно-биохимических механизмов, основная деструктивная роль многих из которых была обнаружена благодаря экспериментальным исследованиям, проведенным в последние годы. Этот обзор посвящен как основным хорошо известным патологическим механизмам развития ДН, в частности инициированным гипергликемией, оксидативно-нитрозативным стрессом, активацией полиолового пути обмена глюкозы, накоплению конечных продуктов усиленного гликирования, активации протеинкиназы С, активации поли(ADP)рибозо-полимеразы, активации митоген активированных протеинкиназ; так и механизмам выявленным в последние годы: активации ферментов метаболизма арахидоновой кислоты (липоксигеназы и циклооксигеназа 2) и стресса эндоплазматического ретикулума. Также в нем представлен возможный механизм взаимодействия между 12/15-липоксигеназой и другими патогенетическими механизмами развития ДН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нейропатия, 12/15-липоксигеназа.

Diabetic Neuropathy. The Role of 12/15-Lipoxygenase and Arachidonic Acid Metabolism

R.V. Stavniichuk[1], T.M. Kuchmerovska[2]

[1]National Taras Shevchenko University, Kyiv, Ukraine;

[2]A.V. Palladin Institute of Biochemistry, Natl Acad. Sci. of Ukraine

Summary. Diabetic neuropathy (DN) is the most common form of neuropathies in developed countries and a leading cause of hospitalization among the other diabetic complications. DN causes 50-75% of non-traumatic foot amputations and its presence increases the amputation probability 25 fold. The modern concept about the pathogenesis of diabetic neuropathy includes a wide variety of different biochemical and molecular mechanisms and the devastating role of many of them have been revealed in the last few years. This review describes development of not only the well-known pathogenesis mechanisms development of the DN, such as hyperglycemia-activated oxidative-nitrosative stress, activation of polyol pathway, accumulation of non-enzymatic glycation/glycooxidation products, activation of protein kinase C, poly(ADP-ribose) polymerase and mitogen activated protein kinase. Also the recently established mechanisms are represented: activation of the enzymes of the arachidonic acid metabolism (lipoxygenases and cyclooxygenase-2) and the endoplasmic reticulum stress. The review also describes the possible interaction between 12/15-lipoxygenase and the other pathogenesis mechanisms of DN.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, 12/15-lipoxygenase.