

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მედიცინის ფაკულტეტი

ტრანსლაციური და კლინიკური მედიცინა

ლელა ჩხიტაური

სისხლის რეოლოგიური მახასიათებლები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და  
შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი  
დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები: პროფესორი ელენე გიორგაძე

პროფესორი ქეთევან ასათიანი

სამეცნიერო კონსულტანტი: პროფესორი თამარ სანიკიძე

თბილისი

2023

## აბსტრაქტი

შაქრიანი დიაბეტი რჩება მსოფლიოში სიკვდილიანობის ერთ-ერთ მთავარ მიზეზად. ავადობის მაღალი მაჩვენებლის, თანმხლები დაავადებების გამწვავების, აგრეთვე გულ-სისხლძარღვთა, ნევროლოგიური და სხვა გართულებების განვითარების მაღალი რისკის გამო განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ახალი პარამეტრების შესწავლა, რომლებიც არ არის შეტანილი ნახშირწყლოვანი მეტაბოლიზმის რუტინული კვლევების ნუსხაში.

ჩვენი კვლევის მიზანია სისხლის რეოლოგიური თვისებების შესწავლა ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში.

კვლევის მიზნის მისაღწევად დასახულია შემდეგი ამოცანები:

ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

1. სისხლის რეოლოგიური მაჩვენებლების (ერიტროციტების აგრეგაციის ინდექსი (EAI), ერიტროციტების ფარდობითი დეფორმაციის ინდექსი (ERDI), სისხლის პლაზმის სიბლანტე) შესწავლა;
2. ერიტროციტების ოსმოსური რეზისტენტობის შესწავლა;
3. ერიტროციტულ მემბრანაში მე-3 ზოლის ცილის ექსპრესიის განსაზღვრა;
4. სისხლის არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის საერთო აქტივობის განსაზღვრა;
5. სისხლში აზოტის ოქსიდის (NO) შემცველობის განსაზღვრა;
6. შესწავლილ პარამეტრებს შორის კორელაციის დადგენა, მიღებული შედეგების გაანალიზება და ნახშირწყლოვანი მეტაბოლიზმის პროგრესირების მგრძნობიარე მარკერების გამოვლენა.

## დასკვნები

1. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის სხვადასხვა ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტების სისხლის შრატში დაფიქსირდა არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობის (TAA) დაქვეითება და მალონის დიალდეჰიდის (MDA) მომატებული შემცველობა. ეს ცვლილებები მაქსიმალურია პრედიამეტის მქონე პაციენტებში.
2. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის დროს გამოვლინდა ერითროციტების დეფორმაციის ინდექსის (ERDI) სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გაუარესება, ერითროციტების აგრეგაციის დონისა და სისხლის პლაზმის სიბლანტის გაზრდა.
3. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის სხვადასხვა ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტებში გამოვლენილია გარკვეული ურთიერთდამოკიდებულება სისხლის რეოლოგიურ პარამეტრებსა და ოქსიდაციური სტრესის ინტენსივობას შორის.
4. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის სხვადასხვა ხარისხის დარღვევების მქონე პაციენტებში (ინსულინრეზისტენტობა, პრედიამეტი და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2) ერითროციტების ოსმოსური რეზისტენტობა შემცირებულია ჯანმრთელი პირებისთვის დამახასიათებელ მაჩვენებელთან შედარებით, კორელირებს ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის სიმძიმესთან და არის განსაკუთრებით დაბალი შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში.
5. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის მქონე პაციენტების ერითროციტებში მემბრანული მე-3 ზოლის ცილა (B3p) (90-100 kDa) განიცდის ოლიგომერიზაციას, რაც ვლინდება მე-3 ზოლის ცილის მონომერის (90-100kDa) შემცველობის დაქვეითებით ჯანმრთელი პირებისთვის დამახასიათებელ დონესთან შედარებით ოლიგომერული ფორმის (180 kDa) გამოჩენით.
6. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის დროს ერითროციტების მემბრანული ცილების მოდიფიკაციისა და მე-3 ზოლის ცილის კლასტერიზაცია-ოლიგომერიზაციის პროცესში ჩართულია ჰიპერგლიკემიისა და ოქსიდაციური სტრესის მექანიზმები. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის ადრეულ სტადიებზე

(პრედიაბეტი) სისხლის შრატის ჟანგვითი სტრესის ამსახველი მაჩვენებლების (საერთო არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური აქტივობა და მალონის დიალდეჰიდი) განსაკუთრებით მაღალი მაჩვენებელი ერთროციტების მემბრანაში მე-3 ზოლის ცილის ოლიგომერიზაციაში ჟანგვითი მექანიზმის პრევალირების შესახებ მეტყველებს, ხოლო შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს გლიკემიისა და გლიკოზირებული ჰემოგლობინის განსაკუთრებით მაღალი დონის პირობებში ჭარბობს გლიკოლიზირების მექანიზმი, რომელიც ზღუდავს მე-3 ზოლის ცილის კლასტერიზაციას, მაგრამ გავლენას ახდენს მის კავშირზე ციტოქინების ცილებთან და იწვევს ოსმოსური რეზისტენტობისა და დეფორმაციის ინდექსის მკვეთრ დაქვეითებას ინსულინრეზისტენტობისა და პრედიაბეტის მქონე პაციენტებთან შედარებით.

7. ერთროციტების ოსმოსური რეზისტენტობისა და დეფორმაციის ინდექსის დაქვეითება ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის შედეგია და ეს პარამეტრი შეიძლება გამოყენებულ იქნეს როგორც მგრძნობიარე მარკერი ჰიპერგლიკემიის ადრეული სტადიების (პრედიაბეტი) გამოსავლენად.
8. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის დროს პაციენტების სისხლის შრატში გამოვლინდა აზოტის ოქსიდის შემცველობის ცვლილებები. ინსულინრეზისტენტობისა და პრედიაბეტის ფონზე აზოტის ოქსიდის შემცველობის მკვეთრი მომატება კორელირებს ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციასთან და შეიძლება განპირობებულ იყოს ინდუქციური აზოტის ოქსიდის სინთაზას (iNOS) აქტივაციით, ხოლო შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს სისხლის შრატში აზოტის ოქსიდის შემცველობის დაქვეითების მიზეზი სავარაუდოდ დაკავშირებულია ერთროციტების გაზრდილი აგრეგაციის შედეგად ენდოთელური აზოტის ოქსიდის სინთაზას ფუნქციის გაუარესებასთან, ასევე აზოტის ოქსიდის ოქსიდაციურ დეგრადაციასა და პეროქსინიტრიტად გარდაქმნასთან.

## Abstract

Diabetes remains one of the leading causes of death in the world. Due to the high percentage of morbidity, the exacerbation of concomitant diseases, as well as the high risk of the development of cardiovascular, neurological, and other diseases, it is especially important to monitor and study parameters that are not yet included in the list of routine studies for the diagnosis of complications of glucose metabolism.

Our study aims to study the rheological properties of blood in patients with IR, prediabetes and T2DM.

The following tasks are set to achieve the goal of the research:

In patients with insulin resistance, prediabetes and T2DM:

1. Study of blood rheological indicators (erythrocyte aggregation index, relative deformability, index, blood plasma viscosity);
2. Study of osmotic resistance of blood erythrocytes;
3. Determination of Band 3 protein (B3p) expression in erythrocyte membrane;
4. Determination of the total activity of the non-enzymatic antioxidant system (TAA) in the blood;
5. Determination of nitrogen oxide (NO) content in the blood;
6. Establishing correlations between the studied parameters, and identifying sensitive markers of carbohydrate metabolism progression.

## Conclusions

1. Decrease in the activity of the TAA and increased content of malondialdehyde (MDA) were observed in the blood serum of patients with various degrees of carbohydrate metabolism disorders; These changes are maximal in patients with prediabetes.
2. During carbohydrate metabolism disorders a statistically significant deterioration of the erythrocyte deformability index, and an increase in erythrocyte aggregation and blood plasma viscosity were detected.
3. In patients with various degrees of carbohydrate metabolism disorders, a relationship between blood rheological parameters and the intensity of oxidative stress has been revealed.
4. In patients with various degrees of carbohydrate metabolism the osmotic resistance of erythrocytes is reduced compared to the values in healthy individuals, correlates with the severity of carbohydrate metabolism disorders, and is especially low in patients with T2DM.
5. In patients with disordered carbohydrate metabolism, the erythrocyte membrane B3p undergoes oligomerization, which is manifested by a decrease in the B3p monomer (90-100kDa) content compared to the healthy individuals and the appearance of the B3p oligomeric form (180kDa).
6. Hyperglycemia and oxidative stress are involved in the process of the modification and clustering-oligomerization of erythrocyte membranes' B3p. In prediabetes, oxidative stress is dominant in the mechanism of B3p oligomerization, while during T2DM prevails the glycolysis mechanism, which limits the clustering of B3p, but affects its association with cytoskeletal proteins, and causes a decrease in erythrocytes osmotic resistance and deformability.
7. Decrease in osmotic resistance and deformability can be used as a sensitive marker of early stages of hyperglycemia (prediabetes).

8. In the blood serum of patients with IR and prediabetes a sharp increase in NO<sub>x</sub> content correlates with the intensification of oxidative stress, while during T2DM blood serum NO<sub>x</sub> content is decreased, which is probably related to the oxidative degradation of NO.

## სარჩევი

აბსტრაქტი .....	I
Abstract .....	IV
სარჩევი .....	VII
ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი .....	X
სურათები .....	X
ცხრილები .....	X
ფიგურები .....	XI
აბრევიატურების ჩამონათვალი .....	XIII
1. შესავალი .....	1
2. ლიტერატურის მიმოხილვა .....	9
2.1 ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტის ტიპი 2-ის პათოგენეზის მოლეკულური ასპექტები .....	9
2.2 ერითროციტების მემბრანის სტრუქტურა და ფუნქციები ნორმაში და სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესების დროს .....	27
2.3 გლუკოზის მეტაბოლიზმის დარღვევები და ოქსიდაციური სტრესი .....	50
3. მასალა და მეთოდები .....	62
3.1 სისხლის რეოლოგიური სტატუსის განსაზღვრა .....	63
3.1.1 ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსი .....	63
3.1.2 ერითროციტების ფარდობითი დეფორმაციის ინდექსი .....	64
3.1.3 სისხლის პლაზმის სიბლანტე .....	65



3.2	ერიტროციტების ოსმოსური რეზისტენტობის განსაზღვრა .....	65
3.3	ერიტროციტულ მემბრანაში მე-3 ზოლის ცილის განსაზღვრა .....	66
3.3.1	ერიტროციტების პრეპარირება .....	66
3.3.2	ერიტროციტულ მემბრანაში მე-3 ზოლის ცილის განსაზღვრა ელექტროფორეზის მეთოდით .....	66
3.3.3	ერიტროციტულ მემბრანაში მე-3 ზოლის ცილის რაოდენობის შეფასება .....	67
3.4	ოქსიდაციური სტრესის ინტენსივობის განსაზღვრა .....	68
3.5	მალონდიალდეჰიდის შემცველობა სისხლის შრატში .....	68
3.6	სისხლის შრატის საერთო ანტიოქსიდანტური აქტივობა .....	69
3.7	საერთო აზოტის ოქსიდის შემცველობის განსაზღვრა სისხლის პლაზმაში .....	69
3.8	სტატისტიკური ანალიზი .....	70
4.	კვლევის შედეგები .....	71
4.1	პაციენტების დახასიათება .....	71
4.2	სისხლის რეოლოგიური პარამეტრების ცვლილებები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში .....	75
4.3	ერიტროციტების ოსმოსური რეზისტენტობის ცვლილებები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში .....	80
4.4	ერიტროციტების მემბრანაში მე-3 ზოლის ცილის ექსპრესიის ცვლილებები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში.....	83
4.5	სისხლში ოქსიდაციური სტრესის ინტენსივობა ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში .....	85

4.6 სისხლში საერთო აზოტის ოქსიდის შემცველობა ინსულინრეზისტენტობის, პრე-დიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში .....	89
5. შედეგების განხილვა .....	91
6. დასკვნები .....	111
7. პრაქტიკული რეკომენდაციები .....	114
8. ბიბლიოგრაფია .....	115

## ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი

### სურათები

სურათი 1. ერითროციტების მემბრანული ცილები

სურათი 2. მე-3 ზოლის ცილის ფორმირება ერითროციტულ მემბრანაში

სურათი 3. ერითროციტული მემბრანის გლიკირების პროცესის სქემა

სურათი 4. ოქსიდაციური სტრესის ასპექტები შაქრიანი დიაბეტის პათოგენეზში

სურათი 5. ელექტროფორეზის მეთოდით მიღებული ცილის რაოდენობა

### ცხრილები

ცხრილი 1. ჟანგბადის რეაქტიული სახეობები (ROS) და აზოტის რეაქტიული სახეობები (RNS), რომლებიც მონაწილეობენ შაქრიანი დიაბეტის პათოგენეზსა და მის გართულებებში

ცხრილი 2. პაციენტების განაწილება ასაკის მიხედვით

ცხრილი 3. პაციენტების განაწილება დიაგნოზების მიხედვით

ცხრილი 4. შესწავლილი პაციენტების სისხლში გლიკოზირებული ჰემოგლობინის საშუალო მაჩვენებლები

ცხრილი 5. შესწავლილი პაციენტების სისხლში გლუკოზის საშუალო მაჩვენებლები უზმოდ და გლუკოზით დატვირთვიდან 2 საათის შემდეგ

ცხრილი 6. ერითროციტების მემბრანაში მე-3 ზოლის ცილის ექსპრესიის მაჩვენებლები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

## ფიგურები

ფიგურა 1. ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსის მაჩვენებლები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

ფიგურა 2. ერითროციტების ფარდობითი დეფორმაციის ინდექსის მაჩვენებლები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

ფიგურა 3. სისხლის პლაზმის სიბლანტის მაჩვენებლები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

ფიგურა 4. ერითროციტების ჰემოლიზის სიჩქარის ( $1/t$ ) მაჩვენებლები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

ფიგურა 5. ერითროციტების სფერულაციის დროის ( $T$ ) მაჩვენებლები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

ფიგურა 6. ერითროციტების მემბრანის მე-3 ზოლის ცილის ექსპრესიის დონე (ელექტროფორეზული შთანთქმა) ჯანმრთელ მოხალისეებში, ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

ფიგურა 7. სისხლის შრატში ლიპიდების პეროქსიდაციის პროდუქტის მალონის დიალდეჰიდის შემცველობის მაჩვენებლები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

ფიგურა 8. სისხლის შრატის საერთო არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური აქტივობის მაჩვენებლები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

ფიგურა 9. სისხლის შრატში აზოტის ოქსიდის შემცველობის ცვლილებები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

ფიგურა 10. სისხლში გლიკოზირებული ჰემოგლობინის შემცველობის ცვლილებები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

## აბრევიატურების ჩამონათვალი

T2DM - შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2

EAI - ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსი

ERDI - ერითროციტების ფარდობითი დეფორმაციის ინდექსი

B3p - ერითროციტული მემბრანის მე-3 ზოლის ცილა

NO - აზოტის ოქსიდი

HbA1c - გლიკოზირებული ჰემოგლობინი

TAA - საერთო ანტიოქსიდანტური აქტივობა

MDA - მალონდიალდეჰიდი

IR - ინსულინრეზისტენტობა

NOS - აზოტის ოქსიდის სინთაზა

iNOS - ინდუქციური აზოტის ოქსიდის სინთაზა

eNOS - ენდოთელური აზოტის ოქსიდის სინთაზა

nNOS - ნეირონული აზოტის ოქსიდის სინთაზა

IDF - დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია

BMI - სხეულის მასის ინდექსი

TNF - სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი

IRS - ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატი

PI3 კინაზა – ფოსფატიდილინოზიტოლ 3-კინაზა

DAG – დიაცილგლიცეროლი

ATP - ადენოზინტრიფოსფატი

ADP - ადენოზინდიფოსფატი

AGEs - გლიკაციის საბოლოო პროდუქტები

ROS – ჟანგბადის რეაქტიული სახეობები

RNS – აზოტის რეაქტიული სახეობები

RS - რეაქტიული სახეობები

GLUT4 - გლუკოზის გადამზიდი ტიპი 4

VLDL -მალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები

HDL - მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები

LDL - დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები

SOD – სუპეროქსიდის დისმუტაზა

mRNA –ინფორმაციული (მესენჯერ) რიბონუკლეინის მჟავა

დნმ - დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა

1/t - ერითროციტების ჰემოლიზის სიჩქარე

T - ერითროციტების სფერულაციის დრო

t - ერითროციტების ჰემოლიზისათვის საჭირო დრო

kDa -კილოდალტონი

## 1. შესავალი

შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულთა სიცოცხლის გახანგრძლივებისთვის დიდი ძალისხმევის მიუხედავად შაქრიანი დიაბეტი კვლავ რჩება მსოფლიოში სიკვდილიანობის ერთ-ერთ ყველაზე ხშირ გამომწვევად (მე-5 ადგილზეა). შაქრიანი დიაბეტი 1.6 მილიონი სიკვდილის უშუალო მიზეზს წარმოადგენს [Roglic G., et al, 2005; World Health Organization, 2016]. ცნობილია, რომ შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებს აქვთ ნაადრევი სიკვდილის 15%-ით გაზრდილი რისკი და სიცოცხლის ხანგრძლივობა მცირდება დაახლოებით 10-20 წლით [Tancredi M., et al., 2010: Key Statistics on Diabetes. 2010]. დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაციის (IDF) 2017 წლის სტატისტიკის მიხედვით, შაქრიანი დიაბეტის გლობალური გავრცელება 20-79 წლის ასაკობრივ ჯგუფში 8,8%-ია. გარდა ამისა, ყოველი 2 ადამიანიდან 1-მა არ იცის ამ მდგომარეობის შესახებ [International Diabetes Federation, 2017]. 2030 წლისთვის შაქრიანი დიაბეტით დაავადდება 439 მილიონი ზრდასრული ადამიანი, რაც წინა შეფასებით 366 მილიონს შეადგენდა [Wild S., et al., 2004; Shaw J., et al., 2010]. ასევე ცნობილია, რომ შაქრიანი დიაბეტი უფრო გავრცელებულია ურბანულ, ვიდრე სოფლის მოსახლეობაში და უფრო მეტად გვხვდება მამაკაცებში, ვიდრე ქალებში [Yang W., et al., 2010]. შაქრიანი დიაბეტი ნებისმიერს შეიძლება დაემართოს, მაგრამ მრავალი კვლევა, რომელიც ჯერ კიდევ 1969 წლით თარიღდება, აჩვენებს, რომ აზიელები შორეული აღმოსავლეთიდან, სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზიიდან ან ინდოეთის ქვეკონტინენტიდან, განსაკუთრებით სამხრეთ აზიიდან, უფრო მიდრეკილნი არიან შაქრიანი დიაბეტის მიმართ, ვიდრე სხვა ეთნიკური წარმოშობის ადამიანები. [Marine N. et al., 1969; Goldberg M.D., et al., 1969; Jackson W., 1978; Cassidy J.T., 1967; Zimmet P., et al., 1983; Poon-King T., et al., 1968].

1985 წელს საუთჰოლში, დასავლეთ ლონდონში ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ აზიელებში შაქრიანი დიაბეტის გავრცელება მინიმუმ 3,8-ჯერ მეტი იყო, ვიდრე ევროპელებში და 5-ჯერ მეტი 40-დან 64 წლამდე ასაკის პაციენტებში [Sellu D.P., et al., 1985]. Ramachandran et al.-ის მონაცემების თანახმად (2012) მსოფლიოს მოსახლეობის შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულთა 60%-ზე მეტი აზიის ქვეყნების მოსახლეობაზე



მოდის, რადგან აზიელები გენეტიკურად და ეთნიკურად მიდრეკილნი არიან შაქრიანი დიაბეტისადმი და, შესაბამისად, მათ დაბალი ტოლერანტობა აქვთ გარემოს ფაქტორების მიმართ. ამასთან, აზიელებს უვითარდებათ შაქრიანი დიაბეტი დაბალი სხეულის მასის ინდექსით (BMI), ისევე როგორც უფრო მცირე წელის გარშემოწერილობით, დასავლურ მოსახლეობასთან შედარებით და უფრო ახალგაზრდა ასაკში [Ramachandran A., et al., 2012]. შეერთებულ შტატებში ჩატარებულ კვლევაში ნაჩვენებია იყო, რომ აზიელი ამერიკელები შაქრიანი დიაბეტის უფრო მაღალი რისკის ქვეშ იმყოფებოდნენ, მიუხედავად იმისა, რომ მათ აქვთ სიმსუქნის დაბალი მაჩვენებელი, ვიდრე არაესპანელ თეთრკანიანებს [Mohanty S.A., et al., 2005]. ამის გამო აზიას შაქრიანი დიაბეტის ეპიცენტრად ასახელებენ [Sicree R. et al., 2003].

ზემოთ მოყვანილი მონაცემები მეტყველებს შაქრიანი დიაბეტის, როგორც ჯანმრთელობის მწვავე პრობლემის შეასახებ, რომელიც დაუყოვნებლივ უნდა იქნეს მოგვარებული. მნიშვნელოვანია საზოგადოების ინფორმირება და ყურადღების მიქცევა შაქრიანი დიაბეტის არასასურველ ეფექტებზე, ასევე ახალი კვლევების ჩატარება შაქრიანი დიაბეტის დასაძლევად.

ტრიადა "ინსულინრეზისტენტობა, პრედიაბეტი, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2" არის ერთ-ერთი ყველაზე შესწავლილი და აქტუალური პათოფიზიოლოგიური საკითხი, რომელიც, ერთი მხრივ, წარმოადგენს უწყვეტ პროცესს, რომელიც ასახავს პათოფიზიოლოგიური მდგომარეობის დამძიმებასა და ერთი ეტაპიდან მეორეში გადასვლას (ინსულინის რეზისტენტობა, პრედიაბეტი, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2) და, მეორე მხრივ, ეს არის სამი დამოუკიდებელი ნოზოლოგია მისთვის დამახასიათებელი ნიშნებითა და განვითარების მექანიზმებით. ტრიადის შემადგენელი კომპონენტების მსგავსება გამოიხატება ძირითადად იმაში, რომ თითოეულისათვის დამახასიათებელი მეტაბოლური, მიკრო და მაკროცირკულაციური დარღვევები ნაყოფიერ ნიადაგს ქმნის ამ ტრიადის დაავადებების შემდგომი განვითარებისა და გართულებისათვის.

უჯრედებისთვის ენერჯის მიწოდების შესანარჩუნებლად, ყველა ორგანოსა და სისტემის ნორმალური ფუნქციონირების უზრუნველსაყოფად და სისხლში აუთოვი-

სებელი გლუკოზის დაგროვების თავიდან ასაცილებლად, ცოცხალ ორგანიზმში აქტიურდება პანკრეასის  $\beta$ -უჯრედებიდან ინსულინის გამოყოფის გაძლიერების კომპენსაციური მექანიზმი, რასაც მოჰყვება ინსულინრეზისტენტობის განვითარება. ჰიპერინსულინემია იწვევს სისხლის პლაზმაში გლუკოზის შემცველობასთან შედარებით ინსულინის მაღალი კონცენტრაციით დაგროვებას და ორგანიზმის ინსულინზე ფიზიოლოგიური რეაქციის დარღვევას, მათ შორის, ცილებისა და ცხიმების მეტაბოლიზმისა და სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის ფუნქციის დარღვევებს. ფილოგენეზის პროცესში ამ მეტაბოლურმა მექანიზმმა გამოიწვია ინსულინრეზისტენტობის მნიშვნელოვანი გავრცელება: ინსულინრეზისტენტობა ვლინდება ყოველ მეოთხე პრაქტიკულად ჯანმრთელ ადამიანში. რამდენიმე ფიზიოლოგიური მდგომარეობა (სიბერე, ორსულობა, ფიზიკური აქტივობის შემცირება) ხელს უწყობს ინსულინრეზისტენტობის განვითარებას, თუმცა უფრო ხშირად ეს გამოწვეულია პათოლოგიური მდგომარეობით - გენეტიკური დეფექტებით, ჭარბი წონით, არტერიული ჰიპერტენზიით, დისლიპიდემიით, ინსულინის გადამტანი ცილების მოლეკულური დეფექტებით და ა.შ. [Wolosowicz M, et al., 2022]. ინსულინრეზისტენტობის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მიზეზია ინსულინის რეცეპტორის ცილის, გლიკოგენ-სინთეზაზის, ჰორმონ-მგრძნობიარე ლიპაზის,  $\beta$ -3-ადრენერგული რეცეპტორების, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის (TNF- $\alpha$ ) მუტაცია და ინსულინის სასიგნალო ცილების მოლეკულური დეფექტები [Wolosowicz M, et al., 2022].

დაავადების პროგრესირების ტრადიციული განვითარება ინსულინრეზისტენტობის მქონე პაციენტებში ხშირად არის პრედიაბეტი, რასაც მოჰყვება შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის (T2DM) ჩამოყალიბება. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 არის ქრონიკული, პროგრესირებადი მდგომარეობა, რომელიც იწვევს ჰიპერგლიკემიას წლების განმავლობაში  $\beta$ -უჯრედების ფუნქციის დაქვეითებისა და ქრონიკული ინსულინრეზისტენტობის შედეგად.

დაავადებათა კონტროლის ევროპული ცენტრის მონაცემებით ყოველი ათიდან ერთ ევროპელს სავარაუდოდ აქვს პრედიაბეტი. თითქმის 88 მილიონ ზრდასრულ ამერიკელს აქვს პრედიაბეტი და 84%-ზე მეტმა არ იცის ამის შესახებ. პრედიაბეტი ზრდის შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარების რისკს. განვითარებულ ქვეყნებში შაქრიანი დიაბეტი

ტიპი 2 რჩება სიკვდილისა და ინვალიდობის ერთ-ერთ მთავარ მიზეზად. მსოფლიოში მოზრდილთა დაახლოებით 9.3%-ს აქვს შაქრიანი დიაბეტი. ინდოეთი მიჩნეულია როგორც შაქრიანი დიაბეტის ყველაზე მაღალი გავრცელების ქვეყანა მსოფლიოში, ჩინეთი მეორე ადგილზეა. შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულთა 50%-ზე მეტი არ არის დიაგნოსტირებული, რაც იწვევს სხვადასხვა გართულებების რისკის (გულის დაავადებები, ინსულტი, პერიფერიულ სისხლძარღვთა დაავადებები და მიკროსისხლძარღვთა პრობლემები) ზრდას [Alberti K., 2002]. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის ადრეულ ეტაპზეც კი შეინიშნება გულ-სისხლძარღვთა გართულებებისა და სიკვდილიანობის გაზრდილი რისკი [Alberti K., 2002].

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის თავიდან ასაცილებლად აუცილებელია ინსულინ-რეზისტენტობის პათოგენეზური მექანიზმების ბლოკირება  $\beta$ -უჯრედების დისფუნქციის შენელებით ან შეჩერებით. კლინიკურ პრაქტიკაში ადრეული დიაგნოსტიკის ახალი მეთოდების დანერგვა შესაძლებელს გახდის შაქრიანი დიაბეტის ქრონიკული გართულებებისა და ათეროსკლეროზთან დაკავშირებული გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების პრევენციას [The DECODE Study Group, 2001]. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის ადრეული დიაგნოსტიკა და პროფილაქტიკა არის ყველაზე ეფექტური და ეკონომიკურად მიზანშეწონილი სტრატეგია მიკრო და მაკროვასკულური გართულებების პრევენციისა და მათ მიერ გამოწვეული სიკვდილიანობის შემცირებისთვის [Prevention or Delay of Type 2 Diabetes, 2018].

ავადობის მაღალი პროცენტული მაჩვენებლის, თანმხლები დაავადებების გამწვავების, აგრეთვე გულ-სისხლძარღვთა, ნევროლოგიური, ინფექციური და სხვა გართულებების განვითარების მაღალი რისკის გამო განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია იმ პარამეტრების მონიტორინგი და შესწავლა, რომლებიც ჯერ არაა ჩართული გლუკოზის მეტაბოლიზმის გართულებების დიაგნოსტიკის რუტინული კვლევების ნუსხაში.

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენს სისხლის რეოლოგიური თვისებების შესწავლა ინსულინრეზისტენტობის, პრედაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში.

კვლევის მიზნის მისაღწევად დასახულია შემდეგი ამოცანები:

1. ინსულინრეზისტენტობის, პრედაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში სისხლის რეოლოგიური მაჩვენებლების (ერიტროციტების აგრეგაციის ინდექსი (EAI), ერიტროციტების ფარდობითი დეფორმაციის ინდექსი (ERDI), სისხლის პლაზმის სიბლანტე) შესწავლა;
2. ინსულინრეზისტენტობის, პრედაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტების სისხლში ერიტროციტების ოსმოსური რეზისტენტობის შესწავლა;
3. ინსულინრეზისტენტობის, პრედაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში ერიტროციტულ მემბრანაში მე-3 ზოლის ცილის ექსპრესიის განსაზღვრა;
4. ინსულინრეზისტენტობის, პრედაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტების სისხლში არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის საერთო აქტივობის განსაზღვრა;
5. ინსულინრეზისტენტობის, პრედაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტების სისხლში აზოტის აზოტის ოქსიდის (NO) შემცველობის განსაზღვრა;
6. შესწავლილ პარამეტრებს შორის კორელაციის დადგენა, მიღებული შედეგების გაანალიზება და ნახშირწყლოვანი მეტაბოლიზმის პროგრესირების მგრძნობიარე მარკერების გამოვლენა.

მიღებული შედეგების მეცნიერული სიახლე:

- პაციენტებში გამოვლენილია სისხლის პლაზმის სიბლანტის მომატება.
- პირველად დადგენილია გარკვეული ურთიერთდამოკიდებულება სისხლის რეოლოგიურ პარამეტრებსა და ოქსიდაციური სტრესის ინტენსივობას შორის

ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის სხვადასხვა ხარისხის დარღვევის (ინსულინ-რეზისტენტობა, პრედიაბეტი და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2) მქონე პაციენტებში. ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაცია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს მიჩნეულია დაავადების დამძიმების შესაძლო მარკერად.

- დადგენილია კორელაცია ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის სხვადასხვა ხარისხის დარღვევის (ინსულინრეზისტენტობა, პრედიაბეტი და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2) მქონე პაციენტების სისხლში ერითროციტების ოსმოსურ რეზისტენტობასა და ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის სიმძიმეს შორის.
- პირველად გამოვლენილია ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის მქონე პაციენტების ერითროციტებში მემბრანული მე-3 ზოლის ცილის (B3p) ოლიგომერიზაცია. დადგენილია, რომ მე-3 ზოლის ცილის კლასტერიზაცია-ოლიგომერიზაციის პროცესში ჩართულია ჰიპერგლიკემიისა და ოქსიდაციური სტრესის მექანიზმები. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის ადრეულ სტადიებზე მე-3 ზოლის ცილის ოლიგომერიზაციაში პრევალირებს ოქსიდაციური მექანიზმები (პრედიაბეტი), ხოლო დამძიმებისას (შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2) ჭარბობს გლიკოლიზირების მექანიზმი.
- პირველად დადგენილია, რომ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს ჰემოგლობინის გლიკოლიზირება ზღუდავს ცილა მე-3 ზოლის ცილის კლასტერიზაციას, მაგრამ გავლენას ახდენს მის კავშირზე ციტოჩონჩხის ცილებთან და იწვევს ერითროციტების ოსმოსური რეზისტენტობისა და დეფორმაციის ინდექსის მკვეთრ დაქვეითებას.
- დადგენილია, რომ ერითროციტების ოსმოსური რეზისტენტობისა და დეფორმაციის ინდექსის დაქვეითება ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის შედეგია და ეს პარამეტრი შეიძლება გამოყენებულ იქნეს როგორც მგრძნობიარე მარკერი ჰიპერგლიკემიის (პრედიაბეტი) ადრეული სტადიების გამოსავლენად.
- პირველად დადგენილია, რომ ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის დროს პაციენტების სისხლის შრატში აზოტის ოქსიდის შემცველობის ცვლილებები ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციის, აზოტის ოქსიდის ოქსიდაციური დეგრა-

დაცის, პეროქსინიტრიტად გარდაქმნის და ერთროციტების გაზრდილი აგრეგაციის პირობებში ენდოთელური აზოტის ოქსიდის სინთაზას დისფუნქციითაა განპირობებული.

დასაცავად გამოსატანი დებულებები:

1. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის სხვადასხვა ხარისხის (ინსულინ-რეზისტენტობა, პრედიაბეტი და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2) დროს პაციენტების სისხლში რეოლოგიური თვისებების ცვლილებები ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციასა და ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევასთან არის დაკავშირებული.
2. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის დროს პაციენტების ერთროციტებში მემბრანული მე-3 ზოლის ცილის (B3p) კლასტერიზაცია-ოლიგომერიზაციის პროცესში ჩართულია ჰიპერგლიკემიისა და ოქსიდაციური სტრესის მექანიზმები - ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის ადრეულ სტადიებზე (პრედიაბეტი) ოქსიდაციური მექანიზმები, ხოლო დამძიმებისას (შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2) ჭარბობს გლიკოლიზირების მექანიზმი.
3. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს ჰემოგლობინის გლიკოლიზირება გავლენას ახდენს მე-3 ზოლის ცილის ციტოჩონჩხის ცილებთან კავშირზე და იწვევს ერთროციტების ოსმოსური რეზისტენტობისა და დეფორმაციის ინდექსის მკვეთრ დაქვეითებას.
4. ერთროციტების ოსმოსური რეზისტენტობისა და დეფორმაციის ინდექსის დაქვეითება ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის შედეგია და ეს პარამეტრი შეიძლება გამოყენებულ იქნეს როგორც მგრძნობიარე მარკერი ჰიპერგლიკემიის (პრედიაბეტი) ადრეული სტადიების გამოსავლენად.
5. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის დროს პაციენტების სისხლის შრატში აზოტის ოქსიდის შემცველობის ცვლილებები ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციის, აზოტის ოქსიდის ოქსიდაციური დეგრადაციის, პეროქსინიტრიტად გარდაქმნის და ერთროციტების გაზრდილი აგრეგაციის პირობებში ენდოთე-

ლური აზოტის ოქსიდის სინთაზას დისფუნქციის შედეგს წარმოადგენს, რაც, თავის მხრივ, იწვევს სისხლის მიმოქცევის სისტემაში ნაკადის ინტენსივობის დაქვეითებასა და შაქრიან დიაბეტთან დაკავშირებული გართულებების განვითარებას.

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება:

1. კვლევის შედეგად დადგენილი კანონზომიერებანი (ერიტროციტების ოსმოსური რეზისტენტობისა და დეფორმაციის ინდექსის დაქვეითება ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის დროს) შეიძლება იყოს გამოყენებული ჰიპერგლიკემიის ადრეული სტადიების (პრედიაბეტი) გამოსავლენად და მისი გართულებების პროფილაქტიკისათვის.
2. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის დროს, სისხლის რეოლოგიურ ცვლილებებში ოქსიდაციური სტრესის მნიშვნელოვანი როლის გათვალისწინებით, შაქრიანი დიაბეტის გართულებების განვითარების პროფილაქტიკისთვის ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის მაკორეგირებელ პრეპარატებთან ერთად შესაძლებელია ანტიოქსიდანტების გამოყენება.

## 2. ლიტერატურის მიმოხილვა

### 2.1 ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტის ტიპი

#### 2-ის პათოგენეზის მოლეკულური ასპექტები

მსოფლიოში 380,000,000-ზე მეტ ზრდასრულ ადამიანს აქვს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 და ეს რიცხვი მნიშვნელოვნად გაიზრდება მომდევნო 20 წლის განმავლობაში, რაც გამოიწვევს ავადობისა და სიკვდილიანობის მკვეთრ ზრდას და ხელს შეუწყობს ჯანდაცვის დანახარჯების მასობრივ გაზრდას [Cho NH, et al., 2018]. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 ვითარდება, როდესაც ქსოვილის რეზისტენტობას ინსულინის მოქმედების მიმართ თან ახლავს პანკრეასის მიერ ინსულინის არაადეკვატური სეკრეცია. პრედი-ბეტის მქონე პაციენტთა აბსოლუტურ უმრავლესობას აქვს ინსულინრეზისტენტობის გარკვეული ხარისხი და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის პანდემია დიდწილად გამოწვე-ულია პრედიბეტის მქონე პირთა ჯანმრთელობის აშკარა გაუარესებით.

ინსულინრეზისტენტობას აქვს ძლიერი კავშირი გარემო პირობებთან, მათ შორის, ყოველდღიური ფიზიკური აქტივობის შემცირება და მაღალკალორიული საკვებისა და სასმელების მოხმარების ზრდა. ინსულინრეზისტენტობაში ჩართულია სხვა ფაქტორე-ბიც, როგორცაა ფიზიოლოგიური სტრესორები, სისტემური ანთეზა და ოქსიდაციური სტრესი. თუმცა, ინსულინრეზისტენტობას ასევე აქვს მნიშვნელოვანი მემკვიდრეობითი კომპონენტი [Panjamaporn S., et al., 2020].

ინსულინის მოქმედება ხელს უწყობს საკვები ნივთიერებების აკუმულაციას საკვანძო მეტაბოლურ ორგანოებში, მათ შორის, ჩონჩხის კუნთებში, ღვიძლსა და თეთრ ცხიმოვან ქსოვილში. კვების მიღების შემდეგ სისხლში გლუკოზის მატება ასტი-მულირებს ინსულინის სეკრეციას, ხოლო ინსულინის მოქმედება მის რეცეპტორებთან იწვევს თიროზინის ავტოფოსფორილირებას [Petersen MC., 2018], რაც ხელს უწყობს ფოსფატიდილინოზიტოლ 3 (PI3)-კინაზისა და პროტეინკინაზა B-ს გააქტიურებას და მე-4 ტიპის გლუკოზის გადამტანის (GLUT4) ჩაშენებას პლაზმურ მემბრანაში, გლუკოზის ათვისებას და გლიკოგენის სინთეზს ჩონჩხის კუნთებში. თეთრ ცხიმოვან ქსოვილში



ინსულინის მოქმედება ზრდის გლუკოზის ათვისებას და თრგუნავს ლიპოლიზს. ღვიძლში ინსულინის სასიგნალო გზა პროტეინკინაზა B-ს მეშვეობით ხელს უწყობს გლიკოგენის სინთეზს და აფერხებს გლუკონეოგენეზს. მაშასადამე, ინსულინრეზისტენტობა ასოცირდება ინსულინის შუამავლობით გლუკოზის შეწოვის დაქვეითებასთან (გლიკოგენის სინთეზის თანმხლები შემცირებით) ჩონჩხის კუნთებში [Cline GW, et al., 1999; Rothman DL, et al., 1995; Shulman GI, et al., 1990] და თეთრ ცხიმოვან ქსოვილსა (ლიპოლიზის თანმხლებ მატებასთან და, შესაბამისად, პლაზმაში ცხიმოვანი მჟავების დონის ზრდასთან) [Reaven GM, et al., 1988] და ღვიძლში გლუკოზის წარმოქმნის ზრდასთან. ინსულინრეზისტენტობის მავნე შედეგებმა ცალკეულ ქსოვილებში შეიძლება უარყოფითად გააქტიურონ ერთმანეთი. მაგალითად, ცხიმოვანი მჟავები ამცირებენ ინსულინით სტიმულირებულ კუნთებში გლუკოზის შეწოვას, გლიკოგენის სინთეზსა და გლუკოზის დაჟანგვას [Roden M, et al., 1996; Dresner A, al., 1999; Boden G, et al., 1994; Boden G, et al., 1991; Randle PJ, et al., 1963], აგრეთვე ღვიძლის აცეტილ CoA-ს შემცველობის გაზრდას, რაც, თავის მხრივ, იწვევს პირუვატ კარბოქსილაზას აქტივობის გაძლიერებასა და ღვიძლის გლუკონეოგენეზის აქტივაციას [Perry R], et al., 2015].

ინსულინის რეზისტენტობის კლინიკური მნიშვნელობა ძალიან კარგად არის დადგენილი მოზრდილებში, რაც დასტურდება დროთა განმავლობაში შაქრიანი დიაბეტი ტიპის 2-ის პაციენტებში გულის კორონარული დაავადების განვითარების მნიშვნელოვნად გაზრდილ რისკთან [Reaven G., 2012].

ინსულინრეზისტენტობა ასევე ასოცირდება ექტოპიური ლიპიდების დეპონირების ზრდასთან, ჭარბი უჯრედშიდა ლიპიდები ინსულნორეზისტენტობის პროგნოზული მარკერია [Krssak M, et al., 1999; Petersen KF, et al., 2004].

ექტოპიური ცხიმი განისაზღვრება, როგორც ტრიგლიცერიდების დეპოები ცხიმოვანი ქსოვილის გარდა სხვა ქსოვილებში, რომლებიც ჩვეულებრივ შეიცავს მხოლოდ მცირე რაოდენობით ცხიმს (ღვიძლი, ჩონჩხის კუნთი, გული და პანკრეასი). ექტოპიურ ცხიმს შეუძლია ხელი შეუშალოს უჯრედულ ფუნქციებს და, შესაბამისად, ორგანოების მუშაობას და ასოცირდება ინსულინის რეზისტენტობასთან.

ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიტები, როგორცაა დიაცილგლიცეროლები (DAGs) და ცერამიდები აინჰიბირებენ ინსულინის სიგნალიზაციას [Shulman GI.,2000] და არიან ჩონჩხის კუნთების ლიპიდ-ინდუცირებული ინსულინრეზისტენტობის სტიმულატორები (პროტეინკინაზა C-ს (PKC $\theta$ ) გააქტიურების გზით) როგორც ადამიანებში, ასევე ცხოველებში [Yu C, et al., 2002; Itani SI, et al., 2002; Griffin ME, et al., 1999; Camporez JP, et al., 2013; Lee HY, et al., 2017; Szendroedi J, et al., 2014]. პროტეინკინაზა C-ს აქტივაცია და ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატის (IRS) სერინის ნაშთების ფოსფორილირება იწვევს ინსულინით სტიმულირებული გლუკოზის ტრანსპორტირების შემცირებას [Yu C, et al., 2002; Li Y, et al.,2004]. ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატი-1-ის სერინის გაზრდილი ფოსფორილირება და ინსულინით ინდუცირებული პროტეინკინაზა B-ის აქტივაციის დაქვეითება შეინიშნება კუნთების ბიოფსიურ ნიმუშებში [Morino K, et al., 2005]. ჭარბი ინტრამიოჯრედული ტრიგლიცერიდები ყოველთვის არ არის დაკავშირებული ინსულინრეზისტენტობასთან, როგორც ეს შეინიშნება ინსულინრეზისტენტობის მქონე სპორტსმენებში [Goodpaster BH, et al., 2001].

ღვიძლის ცხიმი ასევე მჭიდროდ არის დაკავშირებული ინსულინრეზისტენტობასთან, ხოლო ღვიძლში ინსულინრეზისტენტობის მექანიზმები ჩონჩხის კუნთებში არსებული მექანიზმის მსგავსია. როგორც ჩონჩხის კუნთების შემთხვევაში, ლიპიდებით გამოწვეული ინსულინრეზისტენტობა ასოცირდება პლაზმურ მემბრანაში sn-1,2 დიაცილგლიცეროლების შემცველობის ზრდასთან. ღვიძლში დაგროვილი sn-1,2 დიაცილგლიცეროლიები ააქტიურებენ პროტეინკინაზა C $\epsilon$ , რაც, თავის მხრივ, ასტიმულირებს ინსულინის რეცეპტორ კინაზას (IRK) თრეონინის 1160 ფოსფორილირებას მის კატალიზურ სუბერთეულზე [Camporez JP, et al., 2013; Samuel VT, et al., 2004; Samuel VT, et al.,2007; Camporez JP, et al., 2017; Petersen MC, et al., 2016]. ინსულინის რეცეპტორ კინაზას გაზრდილი ფოსფორილირება იწვევს თიროზინის ფოსფორილირების, ინსულინის რეცეპტორ კინაზას აქტივობისა და პროტეინკინაზა B-ს ფოსფორილირების დაქვეითებას, რაც განაპირობებს ინსულინის სიგნალის ინჰიბირებას [Gassaway BM, et al., 2018]. ამრიგად, ეს მონაცემები ადასტურებს ჭარბი ლიპიდების (განსაკუთრებით პლაზმური მემბრანის sn-1,2 დიაცილგლიცეროლის) მავნე ზემოქმედებას ინსულინის რეცეპტორ-

რებზე, რაც გულისხმობს, რომ ექტოპიური ლიპიდების დაგროვება ხდება ინსულინ-რეზისტენტობის განვითარების ადრეულ პერიოდში.

სხეულში ცხიმის ჭარბი რაოდენობის დაგროვების მსგავსად, თეთრი ცხიმოვანი ქსოვილის დეპოების არარსებობაც პრობლემურია მეტწილად ლიპიდების გადაჭარბებული გადინების გამო, რაც იწვევს ღვიძლსა და ჩონჩხის კუნთებში ექტოპიური ლიპიდების დეპონირებას. A-ZIP უცხიმო თაგვებში ვლინდება მძიმე ინსულინ-რეზისტენტობა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2, რაც დაკავშირებულია PI3-კინაზას ასოცირებული დეფექტების გენებთან IRS-1/IRS-2-ის ინსულინის მიერ აქტივაციის მექანიზმში და კუნთებსა და ღვიძლში შიდაუჯრედული ლიპიდების შემცველობის 2-ჯერ მომატებასთან [Kim JK, et al., 2000]. ამ უცხიმო თაგვებში ცხიმოვანი ქსოვილის გადანერგვა იწვევს ინსულინის შემცირებას და კუნთებსა და ღვიძლში ლიპიდების შემცველობის ნორმალიზებას. ლიპოდისტროფიისა და ინსულინრეზისტენტობის მქონე პაციენტების ლეპტინით მკურნალობა ამცირებს კუნთებსა და ღვიძლში ტრიგლიცერიდების მომატებულ დონეს და აუმჯობესებს ინსულინის მიმართ მგრძობელობას [Petersen KF, et al., 2002]. ეს შედეგები მეტყველებს, რომ ინსულინრეზისტენტობა არის დამოკიდებული არა ორგანიზმში აკუმულირებული ცხიმის რაოდენობაზე, არამედ სხეულში ცხიმის განაწილებაზე.

მიტოქონდრია იყენებს ცხიმს ენერჯის წარმოებისთვის და მიტოქონდრიის ფუნქციის დაქვეითება ასოცირდება ექტოპიური ცხიმის და ინსულინრეზისტენტობის მატებასთან. ინსულინრეზისტენტობის მქონე პირების ჩონჩხის კუნთებში ადენოზინ-ტრიფოსფატის (ATP) სინთეზი ქვეითდება ინსულინმგრძობიარე პირებთან შედარებით, რაც მიუთითებს მიტოქონდრიული დისფუნქციის მნიშვნელოვანი როლის შესახებ ინსულინრეზისტენტობის განვითარებაში [Petersen KF, et al., 2003]. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პირების ახალგაზრდა გამხდარ ინსულინრეზისტენტის მქონე შთამომავლებში მიტოქონდრიული ფუნქციის დაქვეითებას თან ახლავს კუნთებში უჯრედშიდა ცხიმების კონცენტრაციის მატება, მიტოქონდრიული სიმკვრივისა და განაწილების შემცირება და კუნთების მიტოქონდრიებში ოქსიდაციური ფოსფორილების სიჩქარის დაქვეითება [Petersen KF, et al., 2004; Morino K, et al., 2005; Befroy DE,

et al., 2007]. ადამიანებზე ჩატარებული კვლევების უმეტესობა (მაგრამ არა ყველა) მეტყველებს მიტოქონდრიის დაქვეითებულ ფუნქციასა და ინსულინრეზისტენტობას შორის კავშირის არსებობის შესახებ [Ritov VB, et al., 2005]. ეს კავშირი ვლინდება შემდეგში :

- მიტოქონდრიული რიცხვისა და ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვის აქტივობის დაქვეითება შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ისა და სიმსუქნის მქონე პირებში ჯანმრთელ მოხალისებთან შედარებით;
- ჭარბი სხეულის მასის მქონე შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულებში ჩონჩხის კუნთის მიტოქონდრიული ფუნქციის გაუარესება [Mogensen M, et al., 2007];
- შაქრიანი დიაბეტის ტიპი 2-ის მქონე პირებში ინსულინის მაღალი დოზების ინფუზიისას კუნთებში მიტოქონდრიული ადენოზინტრიფოსფატის წარმოქმნის ინტენსივობის სტაბილურობა, რაც მეტყველებს ინსულინზე რეაგირების დაქვეითების და მიტოქონდრიის ფუნქციის დარღვევაზე [Asmann YW, et al., 2006; Stump CS, et al., 2003];
- ნორმალური წონის შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში და შაქრიანი დიაბეტის არმქონე ხანდაზმულ პირებში მიტოქონდრიული ადენოზინტრიფოსფატის სინთეზის სიჩქარის ზომიერი დაქვეითება უზმოდ და ინსულინით სტიმულაციის შემდეგ შაქრიანი დიაბეტის არმქონე ახალგაზრდა ჯგუფებთან შედარებით [Szendroedi J, et al., 2007];
- შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულ პირებში მიტოქონდრიული ფუნქციის დაქვეითება, რაც ვლინდება ბაზალური ადენოზინდიფოსფატის შემცირებითა და მიტოქონდრიული სუნთქვის ინტენსივობის დაქვეითებით შესაბამისი ასაკისა და სხეულის მასის ინდექსის მქონე ჯანმრთელ პირებთან შედარებით [Schrauwen-Hinderling VB, et al., 2007; Phielix E, et al., 2008].

მიტოქონდრიული დისფუნქცია და ოქსიდაციური სტრესი განუყოფლად არის დაკავშირებული და ორივე ასოცირდება ინსულინრეზისტენტობასა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-თან [Sivitz WI, Yorek MA., 2010]. მიტოქონდრია არის ჟანგბადის რეაქტიული

სახეობების (ROS), მათ შორის სუპეროქსიდის ანიონისა და წყალბადის ზეჟანგის ( $H_2O_2$ ), ძირითადი წყარო, რომელთა გადაჭარბებული წარმოქმნა იწვევს ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას [Murphy MP., 2009]. მიტოქონდრიული ადენოზინტრიფოსფატის წარმოქმნის დროს, ელექტრონები გადაიტანება ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვის I კომპლექსიდან IV კომპლექსზე, სადაც ახორციელებენ ჟანგბადის აღდგენას წყლის მოლეკულის წარმოქმნით [Lambert AJ, Brand MD., 2009]. ცალკეული ელექტრონები, რომლებიც ვერ აღწევენ IV კომპლექსს (ხდება მათი გაჟონვა), წარმოქმნიან სუპეროქსიდ რადიკალებს, რომლებიც შემდგომში განაპირობებს სხვა ჟანგბადის რეაქციული სახეობების წარმოქმნას. ჟანგბადის რეაქტიული სახეობების გადაჭარბებული წარმოება ამცირებს მიტოქონდრიულ ფუნქციას და შემდგომში მანკიერ ციკლში ხელს უწყობს ჟანგბადის რეაქტიული სახეობების წარმოქმნის ჯაჭვურ რეაქციებს. ჭარბი მიტოქონდრიული ჟანგბადის რეაქტიული სახეობების გამომუშავების გააქტიურება და მიტოქონდრიული ფუნქციის დაქვეითება დამახასიათებელია ცხიმოვანი მჟავების მომატებული შემცველობის და/ან ჰიპერგლიკემიის მქონე პაციენტებისთვის [Nishikawa T, et al., 2000; Yamagishi SI, et al., 2001; Du Y, et al., 2003]. მიტოქონდრიული დისფუნქციით განპირობებული ჟანგბადის რეაქტიული სახეობები ასუსტებს ინსულინის ეფექტს ადიპოციტებსა და კუნთებში [Hoehn KL, et al., 2009] და თრგუნავს ინსულინდამოკიდებული GLUT4-ის ტრანსლოკაციას უჯრედულ მემბრანებში ინსულინინდუცირებული IRS-1-ისა და PI3-კინაზას აქტივაციის საპასუხოდ [Tirosh A, et al., 1999; Rudich A, et al., 1998].

ჭარბი წონის ინსულინრეზისტენტობის მქონე ადამიანებში, რომლებიც ჩვეულებრივად იკვებებიან ცხიმოვანი საკვებით, ჩონჩხის კუნთების მიტოქონდრიებში გროვდება  $H_2O_2$ , რაც მიუთითებს მიტოქონდრიული წარმოშობის  $H_2O_2$  როლის შესახებ ინსულინრეზისტენტობის პათოგენეზში [Anderson EJ, et al., 2009].

დაბერების პროცესი ხელს უწყობს მიტოქონდრიული დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავის დაზიანებასა და ჩონჩხის კუნთებში მიტოქონდრიის აქტივობის დაქვეითებას, რაც, თავის მხრივ, ასოცირდება უჯრედშიდა ლიპიდების შემცველობის მატებასთან და DAG-nPKC ინდუცირებულ ინსულინრეზისტენტობასთან. თავგებში დაბერებასთან დაკავში-

რებული ყველა ზემოთ ჩამოთვლილი ეფექტი აღმოიფხვრება კატალაზას დამატებისას, ვინაიდან ეს ფერმენტი აკატალიზებს  $H_2O_2$ -იდან წყლის მოლეკულისა და მოლეკულური ჟანგბადის წარმოქმნას და ზღუდავს მის დაგროვებას მიტოქონდრიებში [Lee HY, et al., 2010].

მრავალრიცხოვანი კლინიკური კვლევები მოწმობენ, რომ მიტოქონდრიული ფუნქციის ძლიერ დაქვეითებასთან დაკავშირებული დაავადებები, როგორცაა მიტოქონდრიული ენცეფალომიოპათია, ასოცირდება ინსულინრეზისტენტობასთან [Moraes CT, et al., 1991; van den Ouweland JM, et al., 1992; DiMauro S, Schon EA., 2003; Kelley DE, et al., 2002; Morino K, et al., 2006; Smith ML, et al., 1997].

ჩონჩხის კუნთის Tfam-ის გენის (რომელიც კოდირებს მიტოქონდრიული ცილების ძირითად ტრანსკრიპციულ რეგულაციას) სპეციფიკური დელეციის მქონე თაგვებში, ვლინდება მიტოქონდრიის პათოლოგიური მორფოლოგია, გაზრდილი მიტოქონდრიული მასა, დარღვეული მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვი [Wredenberg A, et al., 2002; Wredenberg A, et al., 2006]. თუმცა კუნთში გლუკოზის მომატებული ათვისება და გლუკოზის გაუმჯობესებული კლირენსი, კუნთების ადენოზინტრიფოსფატის წარმოქმნის ცვლილებები არ შეინიშნება. მსგავსი ეფექტი დაფიქსირდა Tfam-გენის სპეციფიკური დელეციის მქონე თაგვების ადიპოციტებში - შემცირდა მიტოქონდრიული დნმ-ის ასლების რაოდენობა და ცხიმოვან ქსოვილებში ცილის მიტოქონდრიული შემცველობა [Vernochet C, et al., 2012].

თუმცა მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ყველა კვლევამ არ დაადასტურა მიტოქონდრიული ფუნქციის აღდგენასა და შემცირებულ ინსულინრეზისტენტობას შორის კავშირი. ზოგიერთ ცხოველულ ნიმუშში დაფიქსირდა გაუმჯობესებული ინსულინის მგრძობელობა შემცირებული მიტოქონდრიული დისფუნქციის პირობებშიც. მთელ სხეულში ინსულინის მიმართ გაუმჯობესებული მგრძობელობა შეინიშნება თაგვებში, რომლებსაც უვითარდებათ პროგრესირებადი არალეტალური მიტოქონდრიული დისფუნქცია [Pereira RO, et al., 2017]. თაგვებში, ადენინის ნუკლეოტიდის ტრანსლოკატორის იზოფორმა 1-ის დეფიციტის დროს ATP/ADP გაცვლის შემცირებისას, გამოვლენილია

ინსულინის მიმართ ჰიპერმგრძობელობა და მაღალი ცხიმოვანი დიეტით გამოწვეული ტოქსიკურობისადმი რეზისტენტობა, რაც დაკავშირებულია ჩონჩხის კუნთებში მიტოქონდრიულ ჰიპერპროლიფერაციასთან [Morrow RM, et al., 2017]. ეს დაკვირვებები მიუთითებს, რომ "სუფთა" მიტოქონდრიული დისფუნქცია ყოველთვის არ არის ინსულინრეზისტენტობის განვითარების ძირითადი მიზეზი. თავებში შემცირებული მიტოქონდრიული ფუნქციის ფონზე ინსულინისადმი მაღალი მგრძობელობა შეიძლება იყოს განპირობებული მიტოქონდრიული ფუნქციის დაქვეითების და უჯრედშიდა ენერჯის მნიშვნელოვანი შემცირების პირობებში ანაერობული გლიკოლიზის გაძლიერებით, ადენოზინმონოფოსფატ გააქტიურებული პროტეინკინაზას აქტივაციით, რაც, თავის მხრივ, სავარაუდოდ იწვევს პლაზმაში გლუკოზისა და ინსულინის კონცენტრაციის შემცირებას. მეორე მხრივ, თავებში მიტოქონდრიული ფუნქციის მსუბუქი (10-30%) დაქვეითების (როგორც ჩვეულებრივ შეინიშნება ინსულინრეზისტენტობის მქონე პირებში) მოდელირება იწვევს პლაზმური მემბრანის sn-1,2 დიაცილგლიცეროლის დაგროვებისადმი მიდრეკილებას და ინსულინრეზისტენტობას უჯრედშიდა ენერჯისა და ანაერობული მეტაბოლიზმის დაქვეითების გარეშე.

ჯანმრთელ პირებში ჰიპერინსულინემია ხელს უწყობს კუნთებში მიტოქონდრიული ადენოზინტრიფოსფატის წარმოქმნის გაზრდას, ცილის სინთეზასა და ციტოქრომ c ოქსიდაზასა და ციტრატ სინთაზას აქტივაციას. თუმცა ინსულინრეზისტენტულ ადამიანებში არ ვლინდება გამოკვეთილი მიტოქონდრიული პასუხი ინსულინზე [Asmann YW, et al., 2006; Yerby B, et al., 2008]. შესაბამისად, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პირებში ასევე შეინიშნება კუნთებში ინსულინით სტიმულირებული მიტოქონდრიული ადენოზინტრიფოსფატის მაჩვენებლის დაქვეითება [Stump CS, et al., 2003]. უფრო მეტიც, თავების ჩონჩხის კუნთებში IRS-1-ისა და IRS-2-ის ინაქტივაცია იწვევს ინსულინისადმი მგრძობელობის დარღვევას [Long YC, et al., 2011], რასაც თან ახლავს ოქსიდაციური ფოსფორილირების და ადენოზინტრიფოსფატის წარმოქმნის დარღვევა. ღვიძლში IRS-1-ისა და IRS-2-ის არმქონე თავები ხდებიან რეზისტენტული ინსულინის მიმართ და აქვთ უფრო მოზრდილი, მაგრამ რაოდენობრივად შემცირებული მიტოქონდრიები, რასაც თან ახლავს მიტოქონდრიული სუნთქვის ინტენსივობის, ადენოზინტრიფოსფატის წარ-

მოქმნისა და ელექტრონული სატრანსპორტო ჯაჭვის აქტივობის დარღვევა [Cheng Z, et al., 2009; Dong XC, et al., 2008; Kubota N, et al., 2008]. IRS-1/IRS-2 ორმაგ “ნოკაუტ” თაგვებში ტრანსკრიფციული ფაქტორის FOXO1 გაუქმებისას ღვიძლში მიტოქონდრიის მორფოლოგია და ფუნქციური დარღვევები აღარ შეინიშნება, რაც მიუთითებს ზემოხსენებულ დარღვევებში IRS/PI3-კინაზა/FOXO სასიგნალო გზის მონაწილეობის შესახებ. გარდა ამისა, IRS-1 სერინის ფოსფორილირების ზრდა და ინსულინსტიმულირებული პროტეინკინაზა B-ს აქტივაციის შემცირება ასოცირდება მიტოქონდრიული სიმკვრივის და მიტოქონდრიული ოქსიდაციური ფოსფორილირების დაქვეითებასთან ახალგაზრდა გამხდარ ინსულინრეზისტენტობის მქონე პირების (შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულთა პირველი რიგის ნათესავების) ჩონჩხის კუნთებში [Morino K, et al., 2005]. ეს მონაცემები მიუთითებს ინსულინრეზისტენტობის პირდაპირ ზეგავლენას მიტოქონდრიულ ფუნქციაზე, რაც გულისხმობს, რომ მიტოქონდრიული ფუნქციის დეფექტები გარკვეულ გარემოებებში ასევე შეიძლება იყოს ინსულინრეზისტენტობის შედეგი.

ადამიანებზე ჩატარებული მრავალი კვლევის შედეგი მიუთითებს ფიზიკური ვარჯიშის სასარგებლო ეფექტზე ინსულინრეზისტენტობის ხარისხისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარების რისკის შემცირებაზე [Hughes VA, et al., 1993; Pilegaard H, et al., 2003; Kirwan JP, et al., 2009; Newsom SA, et al., 2013; Perseghin G, et al., 1996; Rabol Ret al., 2011; Perseghin G., et al., 1996; van Tienen FH, et al., 2012; Short KR, et al., 2003]. ფიზიკური აქტივობა ჯანმრთელ, ინსულინრეზისტენტობითა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულ პირებში იწვევდა წონის კლებას, ინსულინის ეფექტების გაუმჯობესებას ექტოპიური ცხიმის განაწილების, გლუკოზისადმი ტოლერანტობის, GLUT4 ინდუქციის, IRS-1-ის ფოსფორილირებისა და პროტეინკინაზა B-ს, ანთებითი პროფილის [Tan J, Guo L., 2019], მიტოქონდრიული ბიოგენეზის, მიტოქონდრიების ზომის, რიცხვის, მიტოქონდრიებში ჟანგვითი ფოსფორილირებისა და ფერმენტების აქტივობის [Menshikova EV, et al., 2005], ასევე ადენოზინტრიფოსფატის წარმოქმნის ინტენსივობის მიმართ [van Tienen FH, et al., 2012]. ფიზიკური ვარჯიშის დროს ასევე შეინიშნება ღვიძლში de novo ლიპოგენეზის და ტრიგლიცერიდების დაქვეითება [Rabol R, et al., 2011]. ყველა ეს შედეგი მიღებულია ვარჯიშამდე და ვარჯიშის შემდეგ აღებული



ჩონჩხის კუნთების ან ღვიძლის ბიოფსიურ მასალაზე ჩატარებული კვლევების შედეგად. მსგავსი შედეგები გამოვლინდა მღრნელების მოდელებშიც [Akimoto T, et al., 2005; Wright DC et al., 2007; Constable SH, et al., 1987; Simi B, et al., 1991; Reznick RM, et al., 2007].

ამრიგად, ადამიანის ფიზიოლოგიური და ინტერვენციული კვლევის შედეგების საფუძველზე ვარაუდობენ, რომ ინსულინრეზისტენტობა პოტენციურად გამომწვეულია მიტოქონდრიული ფუნქციის დაქვეითებასთან, მჭიდროდ არის დაკავშირებული ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის ინტენსივობასთან და შესაძლოა ნაწილობრივ მაინც იყოს განპირობებული ექტოპიური ლიპიდების დეპონირების არასასურველი ეფექტებით, რისი გამოსწორებაც შესაძლებელია ფიზიკური ვარჯიშით. თუმცა ჯერ ვერ მოხდა ინსულინრეზისტენტობის მემკვიდრეობითი ხასიათის ახსნა, თუ რატომაა გარკვეული ადამიანები და ადამიანთა პოპულაციები უფრო რეზისტენტული ინსულინის მიმართ [Raygor V, et al., 2019].

გენეტიკური ანალიზი წარმოადგენს ძლიერ ინსტრუმენტს იმ ლოკებისა და ალელების (ზოგჯერ) იდენტიფიცირების პროცესში, რომლებიც ზრდის ინსულინრეზისტენტობისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარების რისკს. გარდა ინსულინრეზისტენტობის რამდენიმე ძალიან იშვიათი ფორმისა (ლიპოდისტროფია, IRS1-ის მუტაციები [Araki E, et al., 1994; Bruning JC, et al., 1997; Sakaguchi M, et al., 2017; O’Rahilly S, et al., 2005; Melvin A, et al., 2018], ადამიანის პოპულაციაში გენეტიკური მიდრეკილება ინსულინრეზისტენტობის მიმართ ზომიერად მემკვიდრეობითია. ბოლო ათწლეულის მანძილზე გენომის მასშტაბური კვლევების შედეგების გამოყენებით შესაძლებელი გახდა წარმოდგენა შეექმნათ მრავალი რთული პათოლოგიების, მათ შორის შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის, გენეტიკური არქიტექტონიკის შესახებ.

ნაჩვენები იქნა, რომ გენეტიკური მიდრეკილება შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მიმართ შეიძლება განპირობებული იყოს გენეტიკური ცვალებადობით რამდენიმე პროცესთან დაკავშირებულ ადგილებში, მათ შორის,  $\beta$ -უჯრედების ფუნქციონირების, პროინსულინის წარმოების, სიმსუქნის, ინსულინრეზისტენტობისა და ლიპოდისტროფი-

ის/პერიფერიული ცხიმოვანი საცავების წარმოქმნასთან [Udler MS, et al., 2018; Dimas AS, et al., 2014; Ingelsson E, et al., 2010; Lotta LA, et al., 2017].

მიუხედავად იმისა, რომ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მიმართ მიდრეკილების ვარიანტების უმეტესობა გავლენას ახდენს პანკრეასის  $\beta$ -უჯრედების ფუნქციაზე და/ან ინსულინის წარმოება/სეკრეციაზე, რამდენიმე დიდმა კვლევამ გამოავლინა საერთო გენეტიკური ცვლილებები, რომელიც დაკავშირებულია ინსულინრეზისტენტობის ნიშნებთან, მათ შორის, უზმოდ პლაზმაში ინსულინის კონცენტრაცია ან ინსულინისა და გლუკოზის პასუხები პერორალური გლუკოზის ტოლერანტობის ტესტების დროს (რომლებიც უფრო მეტად არიან დაკავშირებული ინსულინრეზისტენტობის სადიაგნოზო მაჩვენებლებთან) [Dimas AS, et al., 2014; Ingelsson E, et al., 2010; Brown AE, et al., 2016; Scott RA et al., 2014; Bonnefond A, Froguel P., 2015]. ზოგიერთი ინსულინრეზისტენტული ლოკუსი (მაგალითად, FTO, MC4R) აშკარად მოქმედებს სიმსუქნის რისკის გაზრდის მიმართულებით. შემდგომი დაზუსტება კლასტერული ანალიზების გამოყენებით, რომელიც მოიცავს დამატებით ფენოტიპურ მონაცემებს, ახდენს სხვა ლოკუსების იდენტიფიცირებას, რომლებიც ზრდის ინსულინრეზისტენტობის რისკს პერიფერიული ცხიმოვანი მასის შენახვის, შემცირებისა და ექტოპიური ლიპიდების დეპონირების გაზრდის მიმართულებით. ეს ლოკუსები მოიცავს (მაგრამ არ შემოიფარგლება): IRS1, PPARG, GRB14, KLF14, ARL15, ADCY5, LYPLAL1, ADAMTS9, MACF1 და POU5F1-ს [Udler MS, et al., 2018; Lotta LA, et al., 2017; Lotta LA, et al., 2017]. გამომწვევი გენი და მოქმედების მოლეკულური მექანიზმი, რომელიც იწვევს ინსულინრეზისტენტობის ფორმირებას, იდენტიფიცირებულია მხოლოდ ამ ლოკუსების მცირე რაოდენობისათვის (მაგალითად, IRS1, PPARG).

გარდა ამისა, სხვა კვლევებმა გამოავლინა კავშირი ინსულინრეზისტენტობასა და შემცირებულ მიტოქონდრიულ ფუნქციას შორის. მათ შორის არის გენომის მასშტაბური ასოციაციაციის კვლევების შედეგები მთელი სხეულის ინსულინის მიმართ მგრძობელობის შესახებ, რომელიც შეფასებულია ოქროს სტანდარტად. ~5000 ევროპელში იდენტიფიცირებულ იქნა ადამიანის N-აცეტილტრანსფერაზას 2 გენი, როგორც ინსულინის მგრძობელობის ახალი გენი [Knowles JW, et al., 2015]. თავგებში, რომლებსაც

აკლიათ Nat1 (ადამიანის NAT2-ის ანალოგი) ვლინდება ინსულინისადმი მგრძობიანობის დაქვეითება, სისხლში გლუკოზის, ინსულინის, ტრიგლიცერიდებისა და ღვიძლსა და კუნთებში ლიპიდების შემცველობის მომატება [Camporez JP, et al., 2017; Chennamsetty I, et al., 2016]. Nat1 დეფიციტის მქონე თაგვის ცხიმოვანი უჯრედებისა და ჩონჩხის კუნთების ნიმუშებზე ჩატარებულმა კვლევებმა გამოავლინეს მიტოქონდრიული ფუნქციის დაქვეითება, რომელიც ხასიათდება ჟანგბადის რეაქტიული სახეობების წარმოქმნის გაძლიერებით და ადენოზინტრიფოსფატის წარმოქმნის შემცირებით, მიტოქონდრიული მემბრანული პოტენციალის, მიტოქონდრიული მასისა და ბიოგენეზის დაქვეითებით [Chennamsetty I, et al., 2016]. Nat1 დეფიციტური თაგვები მიდრეკილნი არიან ღვიძლსა და კუნთებში ცხიმის დაგროვებისა და ინსულინრეზისტენტობის მიმართ ადრე განხილული sn-1,2 DAG-nPKC აქტივაციის მექანიზმის მეშვეობით, სადაც შემცირებული მიტოქონდრიული ცხიმის დაჟანგვა ხელს უწყობს პლაზმურ მემბრანებში დიაცილგლიცეროლების დაგროვებას, რაც იწვევს ღვიძლისა და კუნთის ინსულინრეზისტენტობას.

Rusu et al. [Rusu V, et al., 2017], Hoch et al (Hoch E, et al., 2019) და სხვა ბოლოდროინდელი ნაშრომები ემხრობიან ზოგად აზრს, რომ ღვიძლში შეცვლილი ლიპიდური მეტაბოლიზმი, რომელიც გავლენას ახდენს მიტოქონდრიუმში ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვის პროცესზე და უჯრედშიდა დიაცილგლიცეროლის დონეებზე, შეიძლება განიხილებოდეს, როგორც შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ისადმი მიდრეკილების საერთო მექანიზმი. ამ მკვლევრებმა დაადგინეს რისკის ჰაპლოტიპი, რომელიც პასუხისმგებელია მექსიკაში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის შემთხვევათა 20%-ში. შემდგომმა კვლევებმა დაადგინეს SLC16A11 გენი, რომელიც არის H<sup>+</sup> დაწყვილებული მონოკარბოქსილატის ტრანსპორტერის გენი. უჯრედშიდა აცილკარნიტინების, დიაცილგლიცეროლის და ტრიგლიცერიდების სტაბილური დონე მნიშვნელოვნად გაიზარდა ადამიანის ჰეპატოციტებში გენი SLC16A11 siRNA-ის ზემოქმედების შემდეგ, რაც შეესაბამება რისკის ალელის გამოვლენილ ეფექტს, რომელიც ამცირებს SLC16A11 ექსპრესიასა და სატრანსპორტო აქტივობას ღვიძლში, მიუხედავად იმისა, რომ სრული უჯრედული მექანიზმები, რომლითაც SLC16A11 დეფიციტი იწვევს მიტოქონდრიული

ფუნქციისა და მეტაბოლური პროცესების დარღვევას, უცნობია. ავტორები ვარაუდობენ, რომ მიტოქონდრიის მიერ ცხიმოვანი მჟავების  $\beta$ -დაჟანგვაზე და დიაცილგლიცეროლებისა და ტრიგლიცერიდების მატებაზე ზემოქმედება შეესაბამება ინსულინ-რეზისტენტობისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის პათოფიზიოლოგიურ მექანიზმებს [Adams SH, et al., 2009; Mihalik SJ, et al., 2010; Erion DM, et al., 2010; Rhee EP, et al., 2011; Samuel VT, Shulman GI., 2012; Seymour CA, Byrne CD., 1993]. ამის საპირისპიროდ Zhao და სხვების მიერ ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა მინიმალური მეტაბოლური ეფექტები Slc16a11 „ნოკაუტ“ თაგვებში ველური ტიპის საკონტროლო თაგვებთან შედარებით [Zhao Y, et al., 2019]. Slc16a11 „ნოკაუტ თაგვებში“, მუტაციური Slc16a11-ის რექსპრესია (რომელიც გამიზნულია ადამიანის შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის რისკის კოდირების ვარიანტების წარმოქმნისთვის) იწვევს ღვიძლის ტრიგლიცერიდების, გლუკოზის ტოლერანტობისა და ინსულინ-რეზისტენტობის მატებას. მომატებული ტრიგლიცერიდების დონე ასევე გამოვლენილია ჰეპატოციტებში, რომლებიც ჭარბად წარმოქმნიან მუტაციურ Slc16a11-ს. იმის გათვალისწინებით, რომ SLC16A11 დაკავშირებულია ინსულინ-რეზისტენტობასა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი-2-თან, საჭიროა შემდგომი კვლევები.

ზემოთ განხილული შედეგები მიუთითებს მჭიდრო კავშირის არსებობაზე შემცირებულ მიტოქონდრიულ აქტივობასა და ინსულინისადმი მგრძობელობის დაქვეითებას შორის და ცხადყოფს, რომ მიტოქონდრიული დისფუნქცია (გამოწვეული გენებით, როგორცაა NAT2 ან SLC16A11) იწვევს ლიპიდების ექტოპიურ დაგროვებას კუნთებსა და ღვიძლში სიმსუქნის არარსებობის შემთხვევაშიც კი. არსებობს ვარაუდი, რომ მიტოქონდრიის გააქტივებისკენ და ლიპიდების  $\beta$ -ოქსიდაციისკენ მიმართული სტრატეგიები (მათ შორის, ფიზიკური აქტივობა) ხელს უშლის ღვიძლსა და კუნთებში ექტოპიური ცხიმის (და უჯრედშიდა დიაცილგლიცეროლის) დაგროვებას, რითაც აუმჯობესებს ინსულინის მიმართ მგრძობელობას.

რივენი [Reaven GM., 1995] იყო პირველი, ვინც წარმოადგინა სიმსუქნის, დისლიპიდემიის, ჰიპერტენზიისა და გლუკოზის შეცვლილი მეტაბოლიზმის განვითარების ფიზიოლოგიური მექანიზმი. რივენის თანახმად [Reaven G.,2002], ინსულინ-რეზისტენტობა, რომელიც ვლინდება ჰიპერინსულინემიის სახით, არის დისლიპიდემიის,

მომატებული არტერიული წნევისა და შეცვლილი გლუკოზის მეტაბოლიზმის განვითარების წამყვანი მექანიზმი. ვინაიდან სიმსუქნე ჩვეულებრივ ასოცირდება ინსულინრეზისტენტობასთან (და არის ინსულინრეზისტენტობის მთავარი მიზეზი ბავშვობაში), ანთროპომეტრული პარამეტრი, აღწერილი სხეულის მასის ინდექსის (BMI) ან წელის გარშემოწერილობის გამოყენებით, წარმოადგენს სინდრომის განმარტების მნიშვნელოვან კომპონენტს. მნიშვნელოვანია, რომ არ არსებობს ინსულინის მგრძობელობის/რეზისტენტობის ერთიანი განმარტება, რადგან ჯერ კიდევ არ არსებობს პლაზმური ინსულინის გაზომვის სტანდარტიზებული მეთოდი (რომელიც უნდა იყოს გამოყენებული ინსულინის მიმართ მგრძობელობის დასადგენად). ამიტომ ძნელია სხვადასხვა ლაბორატორიების შედეგების შედარება.

ინსულინრეზისტენტობის განმარტება ფიზიოლოგიური თვალსაზრისით გულისხმობს ინსულინის უფრო დიდი კონცენტრაციის საჭიროებას იმ ფიზიოლოგიური ეფექტის მისაღწევად, რომელიც ადრე იყო გამოწვეული ჰორმონის უფრო დაბალი კონცენტრაციით. აღსანიშნავია, რომ ინსულინის კონცენტრაციის მთავარი განმსაზღვრელი ფაქტორია მისი გავლენა გლუკოზის მეტაბოლიზმზე. ამრიგად, პლაზმაში გლუკოზის დონის მატება, იქნება ეს მატება განპირობებული ენდოგენური (ღვიძლის გლუკოზის გამომუშავება) თუ ეგზოგენური (კვებითი) წყაროებით, იწვევს ინსულინის კონცენტრაციის მომატებას იმ პირობებში, როცა ბეტა უჯრედების ფუნქცია შენარჩუნებულია, რასაც არ აქვს ადგილი შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში. ინსულინის მიმართ მგრძობელობა განსხვავებულია ინსულინზე პასუხისმგებელ ორგანოებში. ასე მაგალითად, გარკვეულ პირობებში ღვიძლის მიერ გლუკოზის წარმოქმნის პროცესი შეიძლება იყოს ადეკვატურად დათრგუნული, ხოლო კუნთების მიერ გლუკოზის ათვისება დაქვეითებული, ინსულინის ერთი და იგივე კონცენტრაციის ზემოქმედებისას.

გარდა ამისა, ინსულინრეზისტენტობა მეტაბოლური სინდრომის კონტექსტში შეიძლება წარმოადგენდეს ინსულინის სიგნალის გადაცემის კონკრეტულ მექანიზმს, რომელიც დაკავშირებულია გლუკოზის მეტაბოლიზმთან ქსოვილში და არა ამ მექანიზმს სხვა უჯრედშიდა ელემენტებში, რომლებიც დაკავშირებულია სხვა ფუნქციებთან, როგორცაა ლიპიდური მეტაბოლიზმი ან პროლიფერაცია. ეს შეიძლება ნიშნავდეს, რომ

ინსულინრეზისტენტობა ღვიძლში გლუკონეოგენეზის დათრგუნვისას შეიძლება გამოვლინდეს ინსულინის კონცენტრაციის მატებით და ინსულინის პარალელური მოქმედება ღვიძლში (მაგალითად, ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების სინთეზი) შეიძლება არ იყოს დარღვეული [Petersen MC, et al., 2017].

ინსულინზე რეაგირების პასუხისმგებელი ძირითადი ქსოვილებია - ღვიძლი, ჩონჩხის კუნთი და ცხიმოვანი ქსოვილი. უზმოდ ღვიძლის გლუკოზის წარმოქმნა რეგულირდება ბაზალური ინსულინის დონით, ხოლო კუნთების გლუკოზის ათვისება პლაზმიდან დაბალია და ცხიმოვანი ქსოვილი ლიპოლიზის საშუალებით აწარმოებს თავისუფალ ცხიმოვან მჟავებს, როგორც ენერჯის წყაროს. კვების შემდგომ, როდესაც ინსულინის დონე იზრდება, ღვიძლისმიერი გლუკოზის წარმოქმნა და ცხიმოვანი ლიპოლიზი ითრგუნება, ხოლო კუნთების მიერ გლუკოზის ათვისება იზრდება. ეს მიიღწევა ღვიძლში გლუკონეოგენეზის და გლიკოგენის დაშლის დათრგუნვით და კუნთებში გლუკოზის გადამტანი ტიპი 4-ის აქტივაციით. კვების მიღების შემდეგ ცხიმოვან ქსოვილში აქტიურდება ლიპოგენეზი, ხოლო ლიპოლიზი ითრგუნება.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ინსულინის სეკრეციის მთავარი მარეგულირებელი პლაზმაში გლუკოზის კონცენტრაციაა. მაგალითად, თუ ჩონჩხის კუნთში გაიზარდა ინსულინრეზისტენტობა, ინსულინის უფრო დიდი კონცენტრაცია იქნება საჭირო კუნთებში გლუკოზის ათვისებისთვის. ღვიძლის ინსულინრეზისტენტობის შემთხვევაში ბაზალურზე უფრო მაღალი ინსულინის კონცენტრაცია საჭირო იქნება უზმოდ გლუკოზის ნორმალური დონის შენარჩუნებისთვის. ორივე მექანიზმი, რომელიც გარკვეულწილად კონკურენტულია, იწვევს ფარდობით ჰიპერინსულინემიას, რომელსაც ექვემდებარება ყველა ქსოვილი და ორგანო. ამ შემთხვევაში აქტიურდება ინსულინდამოკიდებული (მაგრამ არა აუცილებლად დაკავშირებული გლუკოზის მეტაბოლიზმთან) მეტაბოლური გზები, ვინაიდან ინსულინის სიგნალის გადაცემის ამ მექანიზმებში არ ვლინდება რეზისტენტობა. მაგალითად, თირკმელებში ინსულინი ასტიმულირებს ნატრიუმის რეაბსორბციის გაზრდას. სისტემური ჰიპერინსულინემიის პირობებში ეს გამოიწვევს ნატრიუმის ჭარბ რეაბსორბციას, რაც ვლინდება ინტრავასკულური მოცულობის ზრდით და ჰიპერტენზიით. ნაჩვენებია, რომ ინსულინრეზისტენტობის მქონე

პირებს აქვთ ნატრიურეზული პასუხის დაქვეითება ნატრიუმის მომატებაზე [Facchini FS, et al., 1999]. საკვერცხეებში თევას უჯრედებს აქვთ ინსულინის რეცეპტორები, რომლებიც სუსტად რეაგირებენ ინსულინის ბაზალურ კონცენტრაციაზე, თუმცა ჰიპერინსულინემიის პირობებში იწვევენ ანდროგენის გამომუშავებას, რაც იწვევს ჰიპერანდროგენიზმს (კლინიკურად ვლინდება ჰირსუტიზმით, ოლიგომენორეთა და პოლიკისტოზური საკვერცხის სინდრომით) [Abbott DH, et al., 2013]. ღვიძლში, სადაც ჰიპერინსულინემია ზოგჯერ საჭიროა ღვიძლისმიერი გლუკოზის წარმოების დასარეგულირებლად, აქტიურდება ლიპოგენეზის მექანიზმები, რაც იწვევს ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (VLDL) გაზრდას და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (HDL) გამომუშავების დაქვეითებას პლაზმური ტრიგლიცერიდებისა და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (LDL) კონცენტრაციის მატების ფონზე [Tchernof A, Després JP., 2013; Olefsky JM, et al., 1974].

ამრიგად, ინსულინრეზისტენტობის განვითარება იწვევს მრავალი მეტაბოლური გზების საპასუხო აქტივაციას, რომელიც მიმართულია ინსულინის გაზრდილი კონცენტრაციის პირობებში გლუკოზის ნორმალური მეტაბოლიზმის შენარჩუნებისაკენ.

ინსულინზე პასუხისმგებელ ქსოვილებში ინსულინრეზისტენტობის განვითარების მიზეზები მრავალფეროვანი და რთულია. ვარაუდობენ, რომ უჯრედშიდა ლიპიდების დაგროვება (სავარაუდოდ, აცილ-კოენზიმის A-ს გრძელი ცხიმოვანი ჯაჭვის მეშვეობით) იწვევს ინსულინის სიგნალის გადაცემის გზების სპეციფიკური კომპონენტების ინჰიბიციას, რომლებიც დაკავშირებულია ღვიძლსა და კუნთებში გლუკოზის მეტაბოლიზმთან [Shulman GI., 2000; Samuel VT, 2010]. დადგენილია, რომ ინტრამიოუჯრედული და ღვიძლშიდა ლიპიდების მომატება მჭიდრო კავშირშია პერიფერიულ და ღვიძლის ინსულინრეზისტენტობასთან [Taksali SE, et al., 2008]. შესაბამისად, დამატებითი ფაქტორი, რომელმაც შეიძლება გამოიწვიოს ღვიძლისა და კუნთების ინსულინის მიმართ მგრძობიანობის მწვავე დაქვეითება, არის ანთებითი რეაქცია გამოწვეული ინფექციით ან სისტემური სტეროიდების ზემოქმედებით [Olefsky JM, Glass CK., 2010; Geer EB, et al., 2014; Strohmayer EA, Krakoff LR., 2011].

დამატებითი ფაქტორი, რომელიც აკავშირებს სიმსუქნეს მომატებულ ინსულინ-რეზისტენტობასთან, არის სისტემური ანთება [Saltiel AR, Olefsky JM., 2017; Hotamisligil GS, 2006]. დადასტურებულია, რომ კანქვეშა და ინტრააბდომინალური ლიპიდური დეპოზიციები შეიძლება ინფილტრირებული იყოს იმუნური სისტემის უჯრედებით (ძირითადად მაკროფაგებით), რომლებსაც აქვთ ადგილობრივი, ისევე როგორც სისტემური ანთების აქტივაციის პოტენციალი. ჰიპოთალამუსის ბირთვების ანთებამ შეიძლება კიდევ უფრო გააძლიეროს მეტაბოლური დარღვევები [Jais A, Brüning JC. 2017].

კუნთებისა და ღვიძლის უჯრედებში ანთებითმა ციტოკინებმა შეიძლება უარყოფითად იმოქმედონ ინსულინის სასიგნალო გზებზე, საბოლოოდ ინსულინ-რეზისტენტობის განვითარებამდე. ქრონიკულ სტრესს, როგორცაა ქრონიკული დაავადება ან ემოციური სტრესი, შეიძლება ჰქონდეს მსგავსი ეფექტი, რაც იწვევს მთელ სხეულში ინსულინის მიმართ მგრძობელობის შემცირებას და გამოიხატება ჰიპერინსულინემიით [Kyrou I, et al., 2006].

მნიშვნელოვანია, რომ შუა პუბერტატის პერიოდში სქესობრივი მომწიფების ფიზიოლოგიური ჰორმონალური ცვლილებები იწვევს მთელი სხეულის ინსულინის მიმართ მგრძობელობის გარდამავალ, მაგრამ არსებით შემცირებას, რაც შეიძლება გაქრეს პუბერტატის ბოლოს [Goran MI, Gower BA., 2001; Jasik CB, Lustig RH., 2008]. უფრო მეტიც, სქესობრივი ჰორმონების გავლენა მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტებზე შეიძლება განსხვავდებოდეს მამაკაცებსა და ქალებში [Moran A., 2008]. ამას აქვს მნიშვნელობა მეტაბოლური სინდრომის შეფასების დროს, რადგან ზოგიერთი შეიძლება იყოს დროებით პათოლოგიური შუა პუბერტატში და ნორმალიზდება პუბერტატის ბოლოს [Reinehr T., 2016].

ამრიგად, მთელი სხეულის ინსულინ-რეზისტენტობა კლინიკურად ვლინდება სხვადასხვა ორგანოებში, რაც დამოკიდებულია ინსულინის იმ სასიგნალო გადაცემის გზების რეაგირების ხარისხზე, რომლებიც არ მონაწილეობენ გლუკოზის მეტაბოლიზმში. მაგალითად, ეს შეიძლება გამოვლინდეს ღვიძლში ლიპოპროტეინების სინ-



თეზური გზის გაზრდილი აქტივობის სახით (რომელიც ჩვეულებრივ რეაგირებს ინსულინის მაღალ სისტემურ კონცენტრაციაზე).

მრავალი კვლევა გაკეთდა შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში, თუმცა, ცოტა რამ არის ცნობილი პრედიაბეტური პირობების შესახებ. პრედიაბეტი არის ტერმინი, რომელიც გამოიყენება შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დაწყებამდე ბუფერული პერიოდის აღსაწერად, სადაც სისხლში შაქრის დონე ნორმაზე მაღალია, მაგრამ შაქრიანი დიაბეტის ტიპი 2-ის სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმებზე დაბალი.  $\beta$ -უჯრედების ფუნქციის დარღვევა და ინსულინრეზისტენტობა არის პრედიაბეტის და შემდგომში შაქრიანი დიაბეტის განვითარების ორი ძირითადი პათოგენეზური მექანიზმი. ინსულინრეზისტენტობა იწყება შაქრიანი დიაბეტისა და პრედიაბეტის განვითარებამდე წლებით ადრე [Tabák A.G., et al., 2012]. უფრო კონკრეტულად, ინსულინის რეზისტენტობა ჩონჩხის კუნთოვან ქსოვილებში შეიძლება ჩაითვალოს საწყის ფაქტორად, რომელიც ვითარდება  $\beta$ -უჯრედების ფუნქციის დარღვევამდე ათწლეულებით ადრე [DeFronzo R.A., Tripathy D., 2009]. გარდა ამისა, Cerasi და თანაავტორების მიერ ჩატარებულ კვლევაში დადგინდა, პანკრეასის  $\beta$ -უჯრედების მიერ გლუკოზით გამოწვეული ინსულინის დაქვეითებული გამოყოფა შაქრიანი დიაბეტისა და პრედიაბეტის მქონე პაციენტებში [Cerasi E., et al., 1972]. აგრეთვე დაფიქსირდა  $\beta$ -უჯრედების ფუნქციის მნიშვნელოვანი ზრდა შაქრიანი დიაბეტის დიაგნოზამდე 3-4 წლით ადრე, რასაც შემდგომში მოჰყვა  $\beta$ -უჯრედების ფუნქციის მკვეთრი დაქვეითება [Tabák A.G., et al., 2012]. ინსულინის რეზისტენტობის მუდმივი ზრდის შერწყმა  $\beta$ -უჯრედების ფუნქციის დაქვეითებასთან განაპირობებს სისხლში გლუკოზის დონის რეგულაციის დარღვევას და პრედიაბეტისა და შემდგომში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარებას.

პრედიაბეტი შექცევადი მდგომარეობაა. თუ ამ პერიოდში სათანადო ზომები მიიღება, მაშინ პაციენტი შეიძლება გათავისუფლდეს გრძელვადიანი გართულებებისგან. პრედიაბეტი არის შაქრიანი დიაბეტის ადრეული მდგომარეობა, რომელიც ვლინდება მაშინ, როდესაც პაციენტს დაუსვეს გლუკოზის ტოლერანტობის ან/და უზმოდ გლუკოზის დარღვევის დიაგნოზი. როგორც პრედიაბეტის, ასევე შაქრიანი დიაბეტის დაწყება იწყება უჯრედების ინსულინრეზისტენტობით [DeFronzo R.A., 1988; DeFronzo R.A., 2009;

Saad M.F., et al., 1988]. უმეტეს შემთხვევაში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის ადრეულ სტადიებზე პაციენტი იწყებს ინსულინის მიმართ მგრძობელობის გამოვლენას. ინსულინის ფუნქციის არაეფექტურობის წინააღმდეგ საბრძოლველად და სისხლში გლუკოზის ნორმალური დონის შესანარჩუნებლად, პანკრეასის  $\beta$ -უჯრედები იწყებენ მეტი ინსულინის გამომუშავებას, რაც ცნობილია როგორც ჰიპერინსულინემია [Kanat M., et al., 2015]. ამიტომ, პრედიკციის წარმატებული მკურნალობისთვის, გლუკოზის ტოლერანტობის და/ან უზმოზე გლუკოზის დაქვეითებული მაჩვენებლები დაუყოვნებლივ უნდა იქნეს განხილული და მოგვარდეს, სანამ მდგომარეობა გახდება შეუქცევადი.

## 2.2 ერთროციტების მემბრანის სტრუქტურა და ფუნქციები ნორმაში და სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესების დროს

ერთროციტები სისხლის მნიშვნელოვანი უჯრედებია. მათი ძირითადი ფუნქცია ჟანგბადისა და ნახშირორჟანგის ტრანსპორტირებაა. მათ შეუძლია გავლენა მოახდინონ ლეიკოციტებისა და თრომბოციტების მიგრაციასა და ადჰეზიაზე [Pasini E.M., et al., 2006]. უჯრედის მემბრანის მოლეკულური არქიტექტურა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ერთროციტების ფუნქციების რეგულაციაში. ერთროციტების მემბრანა, ისევე როგორც სხვა უმეტესობა უჯრედის მემბრანა, შეიცავს 19,5% წყალს, 39,5% ცილებს, 35,1% ლიპიდებსა და 5,8% ნახშირწყლებს. ცილებისა და ლიპიდების შემადგენლობა იცვლება ერთროციტების სიცოცხლის განმავლობაში [de Oliveira S., Saldanha C., 2010]. ერთროციტების მემბრანული კომპონენტების ცვლილებამ შეიძლება შეცვალოს ერთროციტების დეფორმაციის უნარი, რაც ყველაზე მნიშვნელოვანია მათი რეოლოგიური თვისებებისთვის. ერთროციტების მემბრანის სხვადასხვა კომპონენტებს შორის ურთიერთქმედების მექანიზმების ცოდნა მნიშვნელოვანია უჯრედების დეფორმაციის მექანიზმის ასახსნელად [Piagnerelli M., et al., 2003, Zhao Y, et al., 2019].

ადამიანის ერითროციტების მემბრანული ცილების, მათი ლოკალიზაციის, სტრუქტურისა და კომპლექსებში ფორმირების საკითხებზე არსებობს მრავალი ლიტერატურული მიმოხილვა [Thomas T, et al., 2020, Sidorenko SV, et al., 2018, Liu J, et al., 2011].

ერითროციტების პლაზმური მემბრანისა და მემბრანის ციტოჩონჩხის შესწავლა დაიწყო მარკესისა და სტიერის მიერ სპექტრინის იდენტიფიკაციით 1968 წელს [Marchesi VT, Steers E Jr. Et al., 1968]. მანამდე მემბრანების შესახებ მხოლოდ ის იყო ცნობილი, რომ შეიცავდა ლიპიდურ ბიშრეს.

ერითროციტების მემბრანის ლიპიდური ფრაქცია შეიცავს ფოსფოლიპიდების 60%-ს, არაესტერიფიცირებულ ქოლესტეროლის 30%-ს და გლიკოლიპიდების 10%-ს. ფოსფოლიპიდების უმრავლესობა არის ფოსფატიდილქოლინი, ფოსფატიდილეთანოლამინი, სფინგომიელინი და ფოსფატიდილსერინი, მცირე კომპონენტი წარმოდგენილია ფოსფატიდილინოზიტოლით, PI-მონოფოსფატით, PI-4,5-ბისფოსფატით, ფოსფატიდური მჟავით, ლიზოფოსფატიდილქოლინით, დალიზოფოსფატიდილათანოლამინით. როგორც ნებისმიერი სხვა მემბრანა, ერითროციტულ მემბრანას ჩვეულებრივ ახასიათებს ლიპიდების ასიმეტრიული განაწილება - თვისება, რომელსაც აქვს მნიშვნელოვანი როლი როგორც ერითროციტის სტრუქტურაში, ასევე ფუნქციაში. მაგალითად, გლიკოლიპიდები (გლიკოსფინგოლიპიდები) ძირითადად გავრცელებულია ერითროციტის მემბრანის გარე ზედაპირზე და არიან პასუხისმგებელი ერითროციტების ადჰეზიურობაზე უჯრედგარეთა გარემოს მიმართ გლიკოლიზირებული ნაშთების გამო. ამის გამო ფოსფატიდილქოლინი და სფინგომიელინი ჩვეულებრივ განლაგებულია მემბრანის გარეთა ზედაპირზე, ხოლო ფოსფატიდილსერინი და ფოსფატიდილეთანოლამინი გვხვდება მემბრანის შიდა ზედაპირზე [De Oliveira S, Saldanha C., 2010].

ერითროციტის მემბრანა შეიცავს 20 ძირითად ცილას და მინიმუმ 850 მცირე ზომის ცილას [Pesciotta EN, 2012].

ერითროციტების მემბრანის ცილოვანი ფრაქციის ამინომჟავური შემადგენლობა არ განსხვავდება სხვა უჯრედული მემბრანების ცილებისაგან [Steck T.L., 1974], თუმცა, ცალკეულ ცილებს და განსაკუთრებით მათ ტოპოგრაფიულად განსაზღვრულ დომენებს

აქვთ დამახასიათებელი კომპოზიციები, რომლებიც დაკავშირებულია მათ განლაგებასთან მემბრანაში. გამოვლენილია, რომ ერთროციტების მემბრანული ცილების შემადგენლობაში ჭარბობს მკაფიო მჟავე (21%), ვიდრე ფუძოვანი (12%) ამინომჟავური ნაშთები.

ერთროციტების მემბრანული ცილები კლასიფიცირდება პერიფერიულ ცილებად და ინტეგრალურ ცილებად.

მემბრანის ინტეგრალური ცილები ორგანიზებულია მაკრომოლეკულურ კომპლექსებად მე-3 ზოლის ცილასთან. პერიფერიული მემბრანული ცილების უმეტესობა ქმნის მემბრანის ციტოჩონჩხს (ცილების ბადე 40-დან 90 ნმ-მდე სისქით), რომელიც ფარავს შიდა გარსის ზედაპირს. მემბრანის ციტოჩონჩხი ძირითადად შედგება სპექტრინის, აქტინისა და მათთან ასოცირებულ ცილებისაგან (ტროპომიოზინი, ტროპომოდულინი, ადდუცინი და დემატინი), ასევე 4.1 ზოლის ცილისა და ანკირინისაგან.

ციტოჩონჩხის სამი ძირითადი ცილა არის სპექტრინი ( $\alpha$  და  $\beta$ ), აქტინი და ცილა 4.1, რომლებიც ქმნიან "შეერთების კომპლექსს". არსებობს სპექტრინის ორი იზოფორმა,  $\alpha$  (260 kDa) და  $\beta$  (225 kDa) სპექტრინი. საპირისპირო მიმართულებით ორიენტირებული 2 პარალელური სპექტრინის ჯაჭვი ( $\sigma$ - და  $\beta$ -სპექტრინი) ქმნის გრძელ მოქნილ სპირალს. სპექტრინის სპირალები ერთობლივად ქმნიან მკვრივ ორგანოზომილებიან მაფისებრ ქსელს, რომელიც უზრუნველყოფენ ლიპიდური ბიშრეს სტაბილურობას და უნარჩუნებს ერთროციტებს მთლიანობას, ფორმასა და არქიტექტურას. სპექტრინი ასევე მონაწილეობს ერთროციტების მემბრანის ასიმეტრიის შენარჩუნებაში და ავლენს ჩაპერონის მსგავს აქტივობას [Patra M, et al., 2015].

სპექტრინის ორი  $\alpha$  და  $\beta$  სპირალი ერთმანეთთან დაკავშირებულია, რომ წარმოქმნას ერთი ტეტრამერი, რომელსაც აქვს შემაკავშირებელი ადგილები რამდენიმე სხვა ცილისთვის და ორგანიზებულია ქსელად, რომელიც ფიქსირდება მემბრანაზე ანკირინით (215 kDa).

თითოეული ჯაჭვი შეიცავს რამდენიმე სპექტრინის ტიპის გამეორებულ სეგმენტებს სპეციფიური ფუნქციური დომენებით "თავის" ბოლოში, რომელიც საჭიროა სპექტრინის დიმერის ტეტრამერთან და ანკირინის (ასევე ცნობილი როგორც ანკირინი-1 ან ანკირინი-

R) კავშირისთვის, ასევე "კუდის" დომენებით, 4.1, 4.2 ცილებთან, აქტინის მოკლე ძაფებთან და სხვა ცილებთან შესაერთებლად.

სპექტრინის  $\alpha$  და  $\beta$  იზოლირებული ჯაჭვები უკავშირდება ერთმანეთს სპექტრინის კუდის მახლობლად სეგმენტებში. ამ შეერთების შემდეგ,  $\alpha$  და  $\beta$  ჯაჭვები ეხვევიან ერთმანეთს დაახლოებით ყოველ 4<sup>28</sup>. ჯაჭვებს შორის ურთიერთქმედება შედარებით სუსტია [Li D, et al., 2007], რაც აძლევს 2 ძაფს საშუალებას მოახდინონ სრიალი ერთმანეთის მიმართ, რადგან სპექტრინის მოლეკულა იღუნება და იჭიმება მემბრანის დეფორმაციის დროს. სპექტრინის  $\alpha$  და  $\beta$  ჯაჭვები ერთმანეთს უკავშირდებიან „თავის“ ბოლოში. სპექტრინი ძალიან მოქნილი მოლეკულაა, მაგრამ მისი მოქნილობის მექანიზმი ბოლომდე დადგენილი არ არის.

საშუალოდ 6 სპექტრინის მოლეკულა უკავშირდება აქტინის ძაფს, რის შედეგადაც წარმოიქმნება ფსევდოჰექსაგონალური კომპლექსი [Liu SC., 1987].

აქტინის მოკლე მიკროფილამენტები (მათი სიგრძე ~ 33-37 ნმ), რომელიც შედგება 15-18 აქტინის ძაფისა და ტროპომიოზინისგან, განსაკუთრებით სტაბილურია და ნარჩუნდება ერთროციტების მემბრანაში ამ უჯრედების მთელი სიცოცხლის განმავლობაში. ისინი მიმაგრებულია მემბრანის მრავალ ადგილას. ერთროციტების აქტინის ძაფების თვისებები უზრუნველყოფს ერთროციტების მემბრანის ციტოჩონჩხის მოქნილობისა და სტაბილურობის უნიკალურ კომბინაციას. აქტინის ძაფების რეგულირება გადამწყვეტია მემბრანის ციტოჩონჩხის მდგრადობისა და მთლიანობის შენარჩუნებისთვის, რითაც აკონტროლებს ერთროციტების ბიოგენეზსა და ფუნქციას.

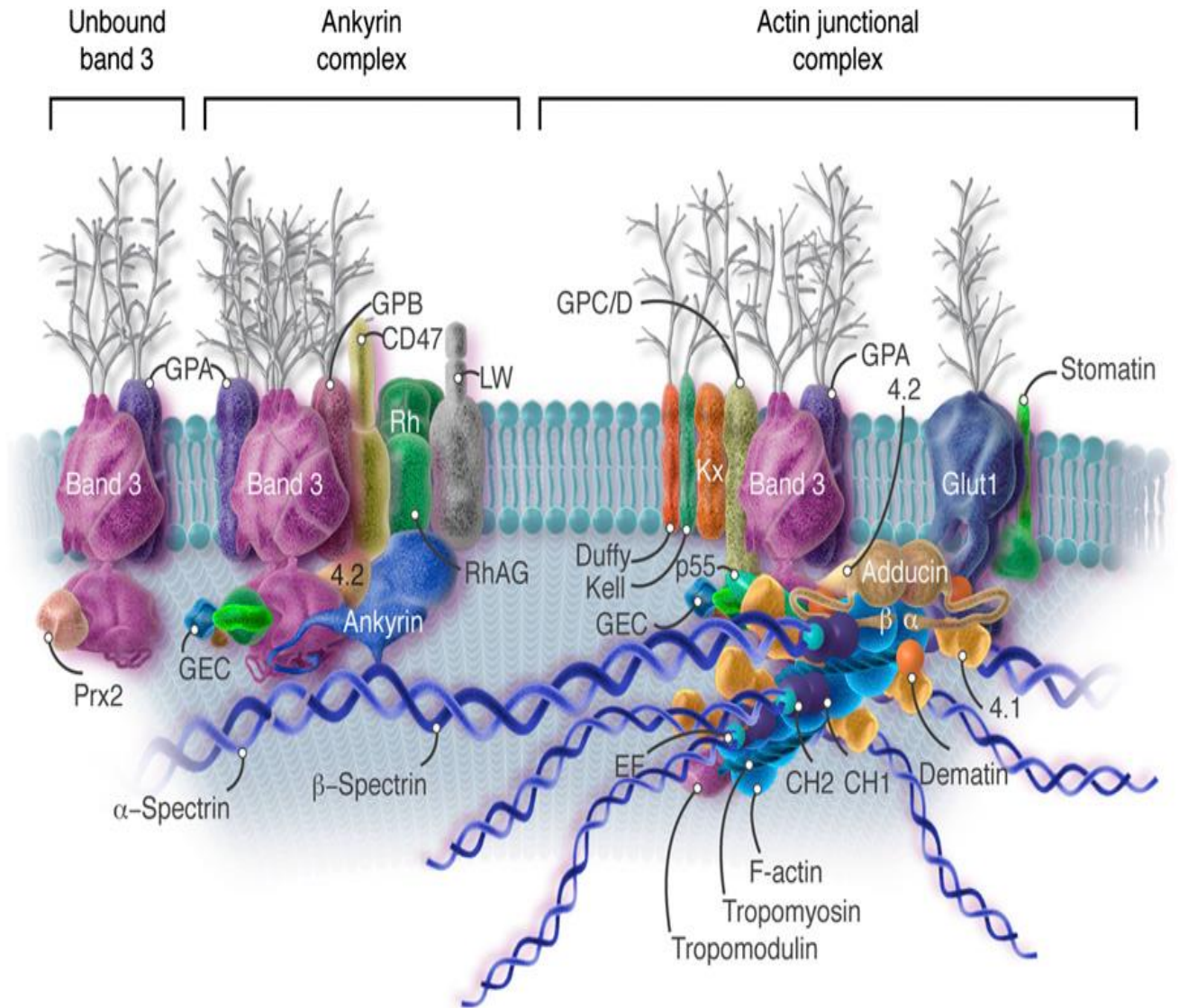
ერთროციტების მემბრანა შეიცავს მოკლე ორმაგდახვეულ  $\beta$ -აქტინის ფილამენტებს (30000-40000 პროტოფილამენტს თითო უჯრედში, რომელიც შეიცავს 6-8 აქტინის მონომერის 2 ძაფს) განლაგებულს მემბრანის ზედაპირის პარალელურად [Kalfa TA, et al., 2006; Chan MM, et al., 2013].

ერთროციტის ტროპომიოზინი გრძელი ღერძის მსგავსი  $\alpha$ - და  $\beta$ -ტროპომიოზინების დიმერია. ერთი ტროპომიოზინის დიმერი უერთდება აქტინის პროტოფილამენტის 2 ძაფს, შეერთება არის მაგნეზიუმ დამოკიდებული. ტროპომიოზინის უკმარისობის

დროს ერთროციტული მემბრანები არიან შედარებით მყიფე [An X, et al., 2007] და მხოლოდ ენდოგენურ ტროპომიოზინს შეუძლია სტაბილობის აღდგენა. ერთროციტების ტროპომიოზინი საკმაოდ გრძელია (~34 ნმ), ის ფარავს სავარაუდოდ F-აქტინის პროტოფილამენტის 1 ჯაჭვში 7 აქტინის მონომერს, რაც ადასტურებს, რომ ტროპომიოზინი (იმ ცილებთან ერთად, რომლებიც ფარავენ აქტინს) ასრულებს როგორც მემბრანის ფორმის მარეგულირებელის როლს, ასევე ანიჭებს მას სიხისტეს [Fowler VM.,1990].

ერთროციტების ტროპომიოზინის იზოფორმები უერთდება ტროპომოდულინი-1-ს. ტროპომოდულინი 1 ასრულებს 2 ფუნქციას: ის ფარავს აქტინის ძაფებს (სურათი 1) და იკავშირებს ტროპომიოზინს, რაც მნიშვნელოვნად აძლიერებს აქტინის ქსელს [Fowler VM., 1990]. ერთროციტის მემბრანის სტრუქტურაში 30000-მდე ტროპომოდულინი-1 მოლეკულაა, 1 აქტინის პროტოფილამენტში ერთი ტროპომოდულინი-1 უკავშირდება აქტინის ორივე ძაფს და ორივე ტროპომიოზინის დიმერს [Yamashiro S., 2012].

ტროპომოდულინი 3 ცილაა, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ერთრობლასტების მაკროფაგებთან შეერთებაში და ენუკლეაციის (ერიპტოზის) პროცესში [Sui Z, et al., 2014], ის არ არის წარმოდგენილი დაუმწიფებელ ერთროციტებში.



სურათი 1. ერითროციტების მემბრანული ცილები

ცილა 4.1 ხელს უწყობს სპექტრინ-აქტინის შეერთებას და უზრუნველყოფს მემბრანის ჩონჩხის მემბრანაზე მიმაგრებას. ამ ფუნქციებიდან პირველი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია. ფიზიოლოგიურ პირობებში ერთროციტების სპექტრინი ძალიან სუსტად უკავშირდება F-აქტინს. ცილა 4.1 უკავშირდება როგორც სპექტრინს, ასევე აქტინს და წარმოქმნის მაღალი აფინურობის მქონე სამმაგ კომპლექსს [Ohanian V, et al., 1984]. წითელი უჯრედები, რომლებსაც აკლიათ ცილა 4.1, ძალიან მყიფეა.

ადდუცინი წარმოადგენს კომპლექსურ მრავალფუნქციურ ცილას, რომელიც შეიცავს  $\alpha$  და  $\beta$  სუბერთეულს და/ან უფრო იშვიათად  $\gamma$  სუბერთეულს [Joshi R, 1991]. ადდუცინის სუბერთეულებს აქვთ „თავის“ გლობურული დომენი და გრძელი მოქნილი „კუდი“ [Joshi R, et al., 1991]. უპირატესად ადდუცინი  $\alpha$ ,  $\beta$  ჰეტეროდიმერია [Kuhlman PA., 1996].

ადდუცინი უკავშირდება ერთროციტების აქტინის პროტოფილამენტების სწრაფად მზარდ ბოლოს [Kuhlman PA, 1996], ის ასევე იერთებს სპექტრინს, რაც 10-ჯერ აძლიერებს კავშირს [Discher DE, et al., 1995]. ორივე კავშირი რეგულირდება კალმოდულინით და რამდენიმე პროტეინკინაზას საშუალებით [Matsuoka Y, et al., 1996]. ადდუცინი ასევე უზრუნველყოფს მემბრანის ჩონჩხის მიმაგრებას ლიპიდურ ბიშრეზე ანიონის გამცვლელის არხთან (მე-3 ზოლის ცილა) [Anong WA, et al., 2009] და ტიპი 1 გლუკოზის გადამტანთან (სურათი 1) ურთიერთქმედების გზით [Khan AA, et al., 2008]. მე-3 ზოლის ცილასთან შეერთების ადგილი მდებარეობს  $\alpha$  და  $\beta$ -ადდუცინის კუდის დომენზე [Anong WA, et al., 2009]. ერთროციტის მემბრანა შეიცავს 30000-მდე ადდუცინის დიმერს.

დემატინი არის აქტინის დამაკავშირებელი ცილა, რომელსაც აქვს აქტინის დამაკავშირებელი 2 ადგილი: ერთი „თავის“ და მეორე „კუდის“ დომენში [Chen L, 2013]. დემატინი უკავშირდება სპექტრინს და აძლიერებს სპექტრინ-აქტინის შეერთებას [Koshino I., 2012]. დემატინს შეუძლია აგრეთვე გლუკოზის გადამტანთან შეერთება და ამ გზით ხელს უწყობს აქტინის მიმაგრებას მემბრანაზე [Khan AA, et al., 2008]. დემატინის ფოსფორილირებისას პროტეინკინაზა A-ს მიერ მისი შემაკავშირებლის უნარი ქვეითდება.



ერთროციტების ანკირინი აკავშირებს სპექტრინს მე-3 ზოლის ცილასთან და სხვა ცილებთან ლიპიდურ ბიშრეში სტაბილური კომპლექსის წარმოქმნით. ანკირინს აქვს 3 დომენი [Lux SE, et al., 1990], რომელიც მთლიანად შედგება ანკირინის გამეორებებისგან. ეს არის საოცრად ღია, გარკვეულწილად გრეხილი ნამგალის მსგავსი სპირალური სტრუქტურა, რომელიც აკრავს და იკავშირებს მე-3 ზოლის ტეტრამერს. მე-3 ზოლის ცილა სპონტანურად ქმნის ტეტრამერებს და შემდეგ იზიდავს ანკირინს.

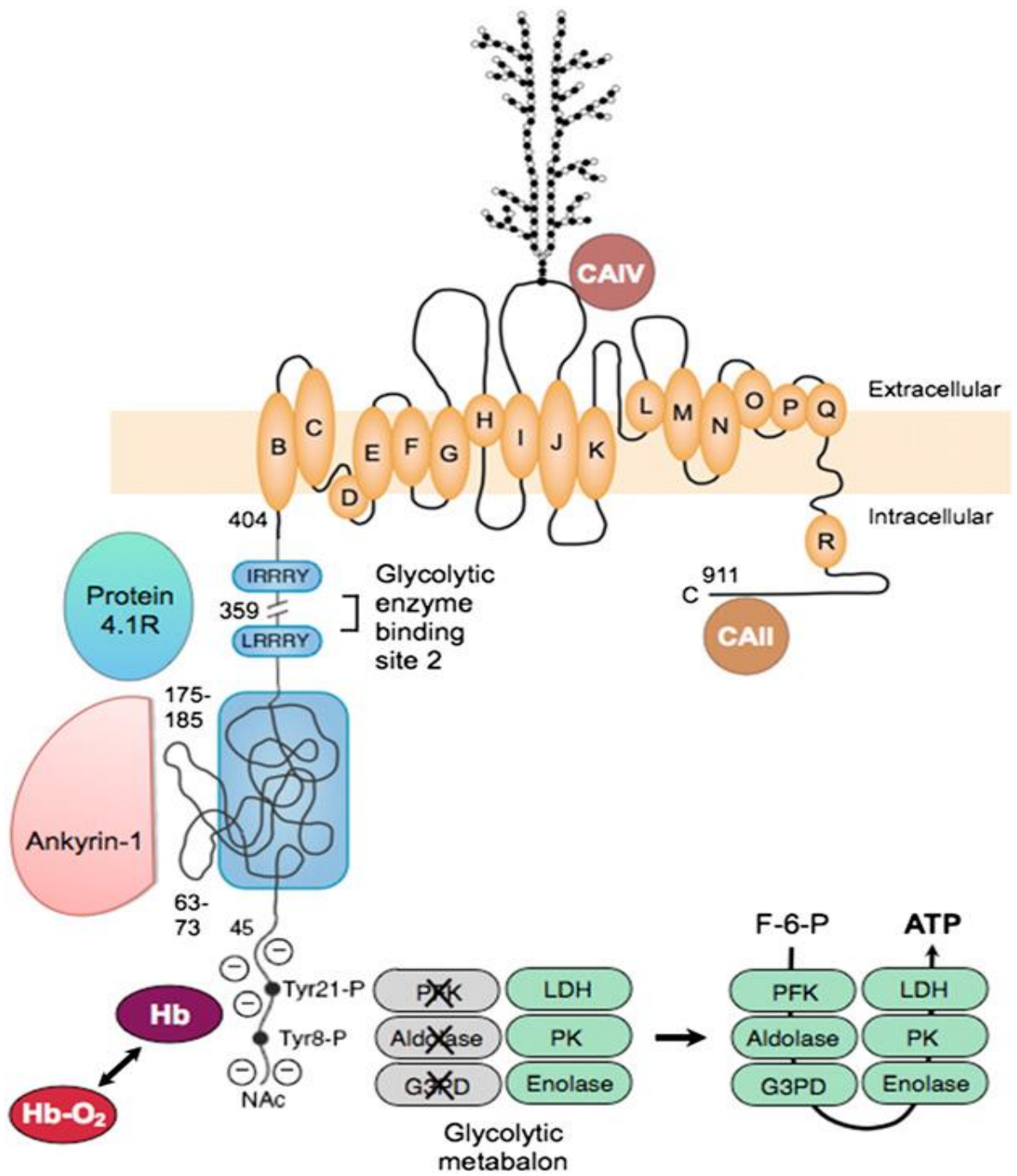
ანკირინ-სპექტრინის შეერთების ადგილი კარგად არის შესწავლილი. ანკირინთან შეერთება ხელს უწყობს სპექტრინის ტეტრამერისა და ოლიგომერის წარმოქმნას, ანკირინის მიმაგრება მე-3 ზოლის ცილასთან ასევე აძლიერებს სპექტრინის თვითასოციაციას [Blanc L, et al., 2010].

ერთროციტების მე-3 ზოლის ცილა წითელი უჯრედების მემბრანის მთავარი ცილაა, თითოეულ ერთროციტზე ნანახია ამ ცილის 1,2 მილიონი ასლი. ფუნქციურად მე-3 ზოლის ცილა წარმოადგენს ორი ცილის კომპლექსს: (1) N-ტერმინალური ციტოპლაზმური პერიფერიული მემბრანული ცილა, რომელიც წარმოადგენს მემბრანული ციტოქონჩხის, გლიკოლიზური ფერმენტებისა და დეოქსიჰემოგლობინის მიმაგრების მთავარ ადგილს და (2) C-ტერმინალური ინტეგრალური მემბრანული ცილა, რომელიც ქმნის ერთროციტების ანიონგამცვლელის არხს და მონაწილეობს ნახშირორჟანგის ტრანსპორტირებაში [Lux SE, et al., 1989; Puchulu-Campanella E., et al., 2013; Campanella ME, et al., 2005; Chu H, et al., 2008; Stefanovic M, et al., 2013; Lombardo CR, et al., 1992; Bonar P, et al., 2013; Sterling D, et al., 2002; Vince JW, Reithmeier RA., 1998].

მემბრანული ოლიგომერული კომპლექსები (ტეტრამერები, ჰექსამერები, ოქტამერები და ა.შ.) წარმოიქმნება იგივე მექანიზმით და გვხვდება ერთროციტულ მემბრანაზე. ფიზიოლოგიურ პირობებში ერთროციტებში ტეტრამერების შეერთება განსაკუთრებით სუსტია [Salomao M, et al., 2006], იშლება და განიცდის რეგენერაციას. ერთროციტული მემბრანის დეფორმაციის დროს ოლიგომერული კომპლექსები მნიშვნელოვნად ძლიერდება [An X, et al., 2002]. ეს მექანიზმი ერთროციტებს აძლევს საშუალებას შეცვალონ ფორმა, როდესაც მოძრაობენ მიკროსისხლძარღვებში.

გლიკოლიზური ფერმენტები ქმნიან მეტაბოლურ კომპლექსებს (მეტაბოლიტს), რომლებსაც მიეკუთვნება მრავალი ფერმენტები, ფოსფოფრუქტოკინაზა და ლაქტურ დეჰიდროგენაზამდე. ამ ფერმენტებიდან სამი (ფოსფოფრუქტოკინაზა, ალდოლაზა და გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატდეჰიდროგენაზა) უკავშირდება მე-3 ზოლის ცილის N-ტერმინალს, დანარჩენი ფერმენტები ირიბად უკავშირდებიან მე-3 ზოლის ცილას [Campanella ME, et al., 2005]. შეერთებულ მდგომარეობაში ფერმენტები არააქტიურია, მაგრამ აქტიურდებიან გადაადგილებისას, შეერთების ადგილის თიროზინის ფოსფორილირების [Campanella ME, et al., 2005] (სურათი 2) და/ან დეოქსიჰემოგლობინთან ურთიერთქმედების დროს (რომელიც ასევე უკავშირდება N-ტერმინალურ დომენს) [Chu H., et al., 2008], ფერმენტები და მათი ადენოზინტრიფოსფატის პროდუქტები განლაგებულია მემბრანის გასწვრივ ცალკეულ რიგად [Chu H, et al., 2012]. ერთროციტული მემბრანიდან ფერმენტების გათავისუფლების დროს ინტაქტურ ერთროციტებში გლიკოლიზური ნაკადები აქტიურდება 45%-ით [Lewis IA, et al., 2009].

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ანკირინი უკავშირდება 3 ტეტრამერს. N-ტერმინალი და 2 მარყუჭი მე-3 ზოლის ცილის ზედაპირზე მონაწილეობს ამ კავშირის ფორმირებაში (სურათი 2). როგორც გლიკოლიზური მეტაბოლიტის შემთხვევაში, ანკირინი შორდება მე-3 ზოლის ცილას მისი დეოქსიჰემოგლობინთან ურთიერთქმედების შემთხვევაში [Stefanovic M, et al., 2013]. მე-3 ზოლის ცილის აფინობა დეოქსიჰემოგლობინის მიმართ სუსტია, მაგრამ ერთროციტებში ჰემოგლობინის კონცენტრაცია იმდენად მაღალია, რომ როდესაც ერთროციტები დეოქსიგენირებულია, მე-3 ზოლის ცილის მოლეკულების დაახლოებით 50% უკავშირდება დეოქსიჰემოგლობინს [Stefanovic M, et al., 2013], ანკირინის შემცირებულმა კონცენტრაციამ შეიძლება გააუმჯობესოს სისხლის ნაკადი ჰიპოქსიურ გარემოში, მაგრამ ამ შემთხვევაში იზრდება ერთროციტების ხანგრძლივი დეოქსიგენაციის რისკი [Griggs RC, et al., 1960].



სურათი 2. მე-3 ზოლის ცილის ფორმირება ერითროციტულ მემბრანაში

ანკირინი და მე-3 ზოლის ცილა წარმოდგენენ ანკირინის მულტიცილოვანი კომპლექსის მნიშვნელოვან კომპონენტს (სურათი 1). ერთროციტულ მემბრანაში თითოეული ცილის რაოდენობის შეფასებისას დადგინდა, რომ კომპლექსი შეიცავს 1 ანკირინს, 1 მე-3 ზოლის ტეტრამერს, 2 გლიკოფორინის  $\alpha$  ან  $\beta$  დიმერს (ან ჰეტეროდიმერს), 2 4.2 ზოლის ცილის მოლეკულას და 1 Rh კომპლექსს (ტრიმერი. RhAG - კომბინირებული RhD და RhCE) CD47-ს, ლანდშტეინერ-ვინერის სისხლის ჯგუფის ანტიგენს. ცილები, რომლებიც მონაწილეობენ გლიკოლიზურ მეტაბოლიზმში, ასევე შედიან მულტიცილოვანი კომპლექსის სტრუქტურაში.

როგორც ნაჩვენებია სურათზე 1, ანკირინის მულტიცილოვანი კომპლექსის სტრუქტურაში შემავალ ცილებს შორის მრავალმხრივი ურთიერთქმედებაა შესაძლებელი. ზოგიერთი მათგანი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ერთროციტის ფუნქციონირებისთვის. მაგალითად, ერთროციტებს, რომლებსაც აკლიათ მე-3 ზოლის ცილა, ასევე განიცდიან პროტეინი 4.2-ის და გლიკოფორინი A-ს დანაკლისს [Peters LL, et al.,1996], ხოლო ერთროციტები, რომლებსაც აკლიათ ცილა 4.2, განიცდიან CD47-ის უკმარისობას [Bruce L], 2002]. აღნიშნული ცილების ნაკლებობა წარმოადგენს ცილების მაკოდირებელი გენების მუტაციების შედეგს, რომლებიც აფერხებენ ანკირინის კომპლექსში ცილებს შორის ურთიერთქმედებას. მაგალითად, მემკვიდრეობითი სფეროციტოზი გამოწვეულია სპექტრინის, ანკირინის, მე-3 ზოლის ცილის, ცილა 4.2-ის დეფექტებით, რომლებიც აფერხებენ ანკირინის კომპლექსის წარმოქმნას. თითქმის ყველა ცნობილი მუტაცია უფრო ამცირებს ამ ცილების შემცველობას, ვიდრე მათ შეერთების ფუნქციებს.

აქტინის პროტოფილამენტი და მასთან დაკავშირებული ცილები ასევე მიმაგრებულია მემბრანაზე. ბოლო რამდენიმე წლის განმავლობაში ცხადი გახდა, რომ აქტინის შეერთების კომპლექსი უფრო რთულია და ანკირინის კომპლექსის მსგავსად ორიენტირებულია მე-3 ზოლის ცილაზე (სურათი 1). პირველ რიგში აღსანიშნავია, რომ ცილა 4.1 და ანკირინი კონკურენტულეები არიან 3.94 ზოლის ცილასთან შეერთებაზე, რაც მეტყველებს იმაზე, რომ ისინი უკავშირდებიან მე-3 ზოლის ცილის სხვადასხვა ჯგუფებს. ცნობილია, რომ ცილა 4.1-თან ურთიერთქმედება ძალზედ მნიშვნელოვანია. მაგალითად, ზებრათევზი, რომელიც განიცდის მე-3 ზოლის ცილის დანაკლისს, შეიძლება გადარჩეს

თავის მე-3 ზოლის ცილის ექსპრესიის შემთხვევაში მხოლოდ მაშინ, თუ თავის მე-3 ზოლის ცილა შეიცავს ცილა 4.1-ის შეერთების ადგილებს [Paw BH, et al., 2003]. ცილა 4.2, რომელიც მემბრანაში ჩასართავად საჭიროებს მე-3 ზოლის ცილას, იკავშირებს სპექტრინის EF დომენს, რომელიც უერთდება აქტინს, ადდუცინი იკავშირებს 3.57 ზოლის ცილას, რომელიც ლოკალიზებულია მე-3 ზოლის ცილის ქვეპოპულაციაში აქტინის მახლობლად (სურათი 1). ამ ბმების აღდგენა მნიშვნელოვანია მემბრანის ფრაგმენტებს შორის კავშირის გაწყვეტისას [Anong WA, et al., 2009].

აქტინის შეერთების კომპლექსის სტოქიომეტრია გაურკვეველია. ამ კომპლექსში ჩართულია საშუალოდ 6 სპექტრინის და 6 ცილა 4.1-ის მოლეკულები, რომლებიც წარმოქმნიან აქტინთან კავშირს, რომელიც საჭიროა აქტინის ძაფზე მე-3 ზოლის ცილის, გლიკოფორინ A-ს, გლიკოფორინ C/D-ს, გლუკოზის გადამტანი 1-ის და სტომატინი 6-ის კომპლექსის მიერთებისათვის. თუმცა აქტინის ძაფზე ნანახია ადდუცინის მხოლოდ 1 და დემატინის მხოლოდ 3 ასლი, თუ ის მონომერია ან 1 ასლი, თუ ის ტრიმერია. ანალოგიურად, მაშინ, როცა ცილა 4.1, გლიკოფორინი C/D და ცილა p55 ჩვეულებრივ წარმოდგენილია სამკომპონენტური კომპლექსის სახით, საკმარისია p55-ის მხოლოდ 1 ასლი თითო აქტინის ძაფზე, თუ ის დიმერია [Ruff P, et al., 1991]. აქტინის შეერთების კომპლექსი ასევე შეიცავს გლიკოლიზის მეტაბოლიზმის ფერმენტებს [Puchulu-Camparella E, et al., 2013], სისხლის ჯგუფის ცილებს Kx/Kell და DARC/Duffy [Salomao M, et al., 2008].

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, უცნობია, შეიცავს თუ არა აქტინის კომპლექსი მხოლოდ ერთ მე-3 ზოლის დიმერს, რომელიც ურთიერთქმედებს 1 ან 2 6 სპექტრინის/ცილა 4.1-თან ან ეს კომპლექსი უფრო დიდია და შეიცავს 6 მე-3 ზოლის დიმერს, რომლებიც ურთიერთქმედებენ სპექტრინის და 4.1 ცილის ყველა მოლეკულასთან. უახლესი მტკიცებულებები მეტყველებენ უფრო დიდი კომპლექსების არსებობის შესახებ. თუ ეს ასეა, გაურკვეველია, უკავშირდება თუ არა მე-3 ზოლის ცილის მოლეკულები ადდუცინს. ორივე შემთხვევაში საინტერესოა, რომ ანკირინისა და აქტინის შეერთების კომპლექსები საკმაოდ ახლოს არიან ერთმანეთთან *in situ* მემბრანაზე და ხშირად უნდა შეეჯახონ ერთმანეთს, განსაკუთრებით ერითროციტების დეფორმაციის

დროს, მაგრამ შესაძლოა მაშინაც კი, როდესაც უჯრედი მოსვენების მდგომარეობაშია. ეს გარემოება ბადებს საინტერესო მოსაზრებას, რომ მე-3 ზოლის ცილას, ცილა 4.1-ს, ცილა 4.2-სა და ადდუცინს, რომლებსაც აქვთ შეერთების ადგილები ორივე კომპლექსში, ზოგჯერ შეუძლიათ მდებარეობის შეცვლა იმის გამო, რომ ზოგიერთი ცილა კონკურენციას უწევს იმავე შეერთების ადგილებს (მაგალითად, როგორც აღინიშნა, ცილა 4.1 განდევნის ანკირინს მე-3 ზოლის ცილიდან) [An XL, et al., 1996].

ერთროციტულ მემბრანაზე 1,2 მილიონი მე-3 ზოლის ცილის მონომერებიდან 40% ტეტრამერია დაკავშირებული ანკირინთან [Kodippili GC, et al., 2012]. მიუხედავად იმისა, შეიცავს თუ არა აქტინის შეერთების კომპლექსი საშუალოდ 1 ან 6 მე-3 ზოლის ცილის დიმერს, იქ განლაგებულია დამატებით 7%-დან 40%-მდე მე-3 ზოლის ცილის დიმერი. ექსპერიმენტებში თავის ნორმალური ერთროციტების ადდუცინ-დეფიციტურ ერთროციტების შედარებისას გამოთქმულია ვარაუდი, რომ ადდუცინი ახდენს მე-3 ზოლის ცილის მოლეკულების დაახლოებით 33%-ის იმობილიზაციას და ამით ხელს უწყობს უფრო დიდი კომპლექსების წარმოქმნას [Kodippili GC, et al., 2012]. დარჩენილი მე-3 ზოლის ცილის დიმერები (25%-30%) თავისუფლად ვრცელდებიან ლიპიდურ ბიშრეში და უმეტესწილად შეზღუდულნი არიან სპექტრინის საზღვრებით, რომელთა საშუალო ზომა 100 ნმ-ია. ეს მონაცემები ემთხვევა თავისუფლად გავრცელებულ მე-3 ზოლის დიმერების რაოდენობას (25%-29%) ნორმალური ერთროციტების მემბრანებში [Kodippili GC, et al., 2012; Dahl KN., 2004; Mirchev R, et al., 2011]. მნიშვნელოვანია გვახსოვდეს, რომ მე-3 ზოლის ცილის კომპლექსში ნაპოვნი მცირე მეორეული ცილები შეიძლება არსებობდეს მხოლოდ კომპლექსების ქვეჯგუფში (სავარაუდოდ რამდენიმე განსხვავებულ ქვეჯგუფში) და რომ ლიპიდური ბიშრე ჰეტეროგენულია ისეთ ნაწილებში, როგორცაა ლიპიდური „რაფტები“, სადაც გარკვეული ცილები კონცენტრირდება. მაშასადამე, მე-3 ზოლის კომპლექსი უნდა იყოს უფრო ჰეტეროგენული. მე-3 ზოლის ცილის მობილობის ანალიზი ადასტურებს ამ დასკვნას [Paw BH, et al., 2003].

ანკირინი არის შემაკავშირებელი ცილა, რომელიც ახდენს მჭიდრო კავშირს სპექტრინსა და მე-3 ზოლის ცილას შორის [de Oliveira S., Saldanha C., 2010]. შეერთება

შეიძლება გამოწვეული იყოს ფოსფორილირების მეშვეობით პროტეინკინაზა A, კაზინ კინაზა I ან ციკლური ადენოზინმონოფოსფატ დამოკიდებელი ცილების მონაწილეობით.

4.1 ზოლის ცილა არეგულირებს სპექტრინის კავშირს აქტინთან და უკავშირდება ტრანსმემბრანულ ცილებს: მე-3 ზოლის ცილას და გლიკოფორინ C-სა და D-ს [de Oliveira S., Saldanha C., 2010]. მე-3 ზოლის ცილა (90 - 100 kDa) არის ერითროციტის მემბრანის ყველაზე გავრცელებული ინტეგრალური ცილა (შეადგენს ცილების დაახლოებით 25%-ს) და მთავარი შემაკავშირებელია ციტოჩონჩხსა და ლიპიდურ ბიშრეს შორის. ის შეიძლება ასოცირებული იყოს ციტოჩონჩხის რამდენიმე ცილასთან. ეს ცილები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ერითროციტების მოქნილობისა და სიმტკიცის რეგულირებაში. ცნობილია, რომ მე-3 ზოლის ცილა ფუნქციონირებს როგორც ანიონის გადამცვლელი. როდესაც ერითროციტი გადის ფილტვის სისხლძარღვებში, მე-3 ზოლის ცილის ფუნქციას წარმოადგენს ადამიანის ქსოვილებიდან CO<sub>2</sub>-ის შეგროვება HCO<sub>3</sub>-ის სახით Cl<sup>-</sup> ის იონების სანაცვლოდ. უფრო მეტიც, ანიონის გამცვლელის ფუნქცია ასევე მდგომარეობს უჯრედებში pH-ის რეგულაციის უზრუნველყოფაში [Aoki. et al., 2017]. რამდენიმე სხვა სტრუქტურული ცილის მსგავსად, მე-3 ზოლის ცილის კონფიგურაცია ექვემდებარება ცვლილებას ფოსფორილირებით - ფოსფოთიროზინკინაზების ან ფოსფოთიროზინფოსფატაზას მეშვეობით [de Oliveira S., Saldanha C., 2010]. ერითროციტებში მე-3 ზოლის ცილის ჰიპერფოსფორილირება ფიქსირდებოდა პროოქსიდანტური ჰემოლიზური დარღვევების, მალარიისა და თალასემიის დროს და ეს ფენომენი მჭიდრო კავშირშია ჰემიქრომების წარმოქმნასთან [Pantaleo A. et al, 2012].

გლიკოფორინები (27 და 29 კდ იზოფორმები) ან სიალოგლიკოპროტეინი შეადგენენ ერითროციტული მემბრანის მთლიანი ცილოვანი შემადგენლობის დაახლოებით 2%-ს. გლიკოფორინს აქვს სამი დომენი: (1) ციტოპლაზმური დომენი, რომელიც შეიცავს ფუძე ნაშთების ჯგუფს, რომლებიც განლაგებულია პლაზმური მემბრანის მახლობლად, (2) ჰიდროფობური „დომენი“, რომელიც წარმოდგენილია ერთი α-სპირალით და (3) უჯრედგარე „დომენი“, რომელიც ძლიერ გლიკოზირებულია [Aoki. T., 2017].

გლიკოფორინი A არის ძირითადი შემადგენელი ცილა, რომელიც წარმოადგენს ერითროციტული მემბრანის ცილოვანი ფრაქციის 1.6%-ს [Williamson RC, Tøye AM, 2008]. ფიზიოლოგიურ pH-ზე სიალური მჟავური ნაშთები უარყოფითადაა დამუხტული, რაც უარყოფით მუხტს ანიჭებს ერითროციტების მემბრანის გარეთა ზედაპირს. ერითროციტების უარყოფითი ზედაპირული მუხტი გადამწყვეტ როლს ასრულებს ერითროციტების ერთმანეთთან ურთიერთქმედების რეგულაციაში და ასევე განსაზღვრავს ერითროციტების ურთიერთქმედებას სისხლძარღვთა ენდოთელიუმთან და სხვა მოციროკულირე სისხლის უჯრედებთან [Telen M.J., 2005, Said AS, Rogers SC, Doctor A., 2018]. ერითროციტების აგრეგაცია ხშირად ასოცირდება სისხლძარღვთა ოკლუზიასთან თრომბოციტების მონაწილეობით ან ლეიკოციტების მიგრაციის საწყის ეტაპთან ქსოვილებში ანთებითი პროცესის დროს.

სხვა მემბრანულ გლიკოპროტეინებს აქვთ სიალური მჟავური ნაშთების დაბალი შემცველობა. მთლიანი ზედაპირული მუხტის სიმკვრივე გავლენას არ ახდენს გლიკოფორინ A-დეფიციტურ ერითროციტების ფუნქციაზე. ეს უჯრედები ხასიათდებიან მე-3 ზოლის ცილის გლიკოზირებით, სავარაუდოდ, სიალური მჟავის სიჭარბის გამო. გლიკოფორინები C, D და მე-3 ზოლის ცილა უკავშირდება ციტოჩონჩხის სტრუქტურას და უზრუნველყოფს ერითროციტების ფორმისა და მექანიკური თვისებების რეგულაციას კაპილარულ ქსელში გავლისას [Aoki. T., 2017].

ერითროციტების მემბრანა წარმოადგენს რეზისტენტული კომპლექსის მაგალითს, რომელიც განლაგებულია ლიპიდურ ბიშრეზე მასთან ასოცირებული ციტოჩონჩხის ცილოვანი ქსელის სახით. სპექტრინის, აქტინის და 4.1 ზოლის ცილის სამმაგი კომპლექსი წარმოქმნის ერითროციტული მემბრანის ციტოჩონჩხის ქსელის საკვანძო კომპონენტს და უზრუნველყოფს მემბრანის სტაბილურობას მექანიკური სტრესის დროს. ერითროციტების ელასტიური დეფორმაცია მიკროცირკულაციის ქსელში ხორციელდება სპექტრინის ( $\alpha 2\beta 2$ ) ტეტრამერების მონაწილეობით, ხოლო მემბრანის სტაბილურობა დაკავშირებულია სპექტრინის დიმერ-დიმერის ურთიერთქმედებით და სპექტრინ-აქტინ-4.1 ზოლის ცილის კომპლექსით. ნაჩვენებია, რომ მემბრანიდან ტროპომიოზინის შერჩევითი



გამოფიტვა იწვევს სამმაგი სპექტრინ-ექტინ-4.1 ზოლის ცილის კომპლექსის შესუსტებასა და მემბრანის მექანიკური სტაბილურობის შექცევად დაქვეითებას [An X, et al., 2007].

დადგენილია, რომ ერითროციტების ფუნქციის ზოგიერთი დარღვევა მჭიდრო კავშირშია ცილების მაკოდირებელი გენების მუტაციებთან. მაგალითად, მემკვიდრეობითი სფეროციტოზი, მემკვიდრეობითი ელიპტოციტოზი და სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზიაში გავრცელებული ოვალოციტოზი დაკავშირებულია პერიფერიული მემბრანული ცილის  $\beta$ -სპექტრინის მუტაციებთან [Aoki. T., 2017]. მე-3 ზოლის ცილის ფოსფორილირება დამახასიათებელია თალასემიის [Ferru E., et al., 2014], მალარიით ინფიცირებული ერითროციტათვის [Pantaleo A., et al., 2012] და თირკმლის მილაკოვანი აციდოზის დროს [de Oliveira S., Saldanha C., 2010]. ევროპაში მემკვიდრეობითი ელიპტოციტოზის შემთხვევების დაახლოებით 30%-ს აღენიშნება ერითროციტების მემბრანული 4.1 ზოლის ცილის დეფიციტი.

ერითროციტები სწრაფად რეაგირებენ ოქსიდაციურ სტრესზე მე-3 ზოლის ცილის თიროზინის ინტენსიური ფოსფორილირების გზით. აღმოჩნდა, რომ მე-3 ზოლის ცილის ფოსფორილირება გავლენას ახდენს მის ურთიერთქმედებაზე ციტოჩონჩხთან, რომელიც იწვევს მემბრანის დესტაბილიზაციას [Ferru E., et al., 2011]. ვარაუდობდნენ, რომ მე-3 ზოლის ცილა მოქმედებს როგორც რედოქს სენსორი, რომელიც არეგულირებს მის ფოსფორილირებას. ჰემიქრომებმა, რომლებიც წარმოიქმნება მე-3 ზოლის ცილის ფოსფორილირების დროს, შეიძლება გამოიწვიოს ერითროციტების ჰემოლიზი [Pantaleo A., et al., 2012]. ასევე გამოვლენილია ერითროციტების მემბრანული ცილების სქესთან და ასაკთან დაკავშირებული ცვლილებები (განსაკუთრებით მენოპაუზის ასაკის ქალებში) [Pruidze N, et al., 2015].

ერითროციტების მემბრანული ცილების, მათ შორის მე-3 ზოლის ცილისა და სპექტრინის, კონფორმაციული და რაოდენობრივი ცვლილებები გამოვლენილ იყო არასეპტიური და სეპტიური შოკის დროს [Yasmina S, et al., 2012].

ნაჩვენებია, რომ ერითროციტული მემბრანის ტოპოგრაფიული ნანოსტრუქტურა და სიხისტე შეიძლება კლასიფიცირდეს მემბრანის დამოუკიდებელ მორფოლოგიურ

სუბსტრატად, რომლებიც ასახავს მის როგორც საწყის, ისე შეცვლილ სტრუქტურასა და ფუნქციურ სტატუსს [Buys, 2013; Bhise SS, et al., 2020]. გამოვლენილია განსხვავება ერთორციტების დიამეტრსა და ჩაზნექვის სიღრმეს შორის ჯანმრთელ და შაქრიანი დიაბეტის მქონე პირებში. ერთორციტული მემბრანის ზედაპირის შესწავლისას გამოვლინდა ციტოჩონჩხის მატრიქსთან დაკავშირებული ცვლილებები (მე-3 და მე-4 ზოლის ცილების მატრიქსთან შეერთების ცვლილებები შაქრიანი დიაბეტის დროს) [Buys, 2013].

შაქრიანი დიაბეტის გართულებების პათოგენეზი რთულია. ჰიპერგლიკემია, როგორც ჩანს, წარმოადგენს მთავარ მექანიზმს დაავადების პროგრესირებაში. გლუკოზის ქრონიკული ზემოქმედება გავლენას ახდენს ადამიანის ყველა უჯრედზე. თუმცა მკვლევრებში ერთორციტებმა განსაკუთრებული ინტერესი მოიპოვეს მათი ხანმოკლე სიცოცხლის ხანგრძლივობის (120 დღე) გამო. შაქრიანი დიაბეტის დროს ერთორციტების მემბრანებზე გლუკოზის ქრონიკული ზემოქმედება იწვევს მის ბიოქიმიურ მოდიფიკაციას, უჯრედის სტრუქტურულ და ფუნქციურ მოშლას, რაც შემდგომში აისახება შაქრიანი დიაბეტისა და მისი გართულებების პათოგენეზში.

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს ქრონიკული ჰიპერგლიკემია არღვევს მემბრანის ასიმეტრიას და ამცირებს ერთორციტის სიცოცხლის ხანგრძლივობას მემბრანის გარე ზედაპირზე ფოსფატიდილსერინის ექსპრესიის შედეგად, რაც ხელს უწყობს მის გამოცნობას მაკროფაგების მიერ. ამ პროცესის ერთ-ერთი ხელშეწყობი ფაქტორია გლუკოზის მეტაბოლიტის, მეთილგლიოქსალის დაგროვება. ასევე ჭარბი შიდაუჯრედული  $Ca^{2+}$  იონების დაგროვება იწვევს ერთორციტების სიკვდილს, ცნობილს ერიპტოზის სახელწოდებით, [Lang KS, et al., 2003].

შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში დადგენილია ერთორციტების მემბრანული ლიპიდების გაძლიერებული ოქსიდაციური მოდიფიკაცია (ლიპიდების პეროქსიდაცია), განსაკუთრებით პაციენტებში დიაბეტური ნეფროპათიით. ნეფროპათიის მქონე შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტების ერთორციტებში გამოვლენილია გლუტათიონ/გლუტათიონის დისულფიდის (GSH/GSSG) დაბალი თანა-

ფარდობა ჯანმრთელ კონტროლთან ან გაურთულებელი შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებთან შედარებით. აღსანიშნავია, რომ ფოსფატიდილსერინის, როგორც ერიპტოზის მარკერის, ექსპრესია ერითროციტის მემბრანის გარეთა ზედაპირზე დადებითად კორელირებს ლიპიდების პეროქსიდაციის დონესთან და უარყოფითად კორელირებს ერითროციტებში გლუტათიონ/გლუტათიონის დისულფიდის შეფარდებასთან და სისხლის პლაზმის საერთო ანტიოქსიდანტურ აქტივობასთან [Calderón-Salinas JV, et al., 2011].

ქრონიკული ჰიპერგლიკემია იწვევს ნაერთების გლიკირებას ერითროციტების მემბრანის ზედაპირზე, გლიკირებული პროდუქტების დაჟანგვა ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნას განაპირობებს და პასუხისმგებელია დამაზიანებელი ოქსიდაციური სტრესის განვითარებაზე, რომელიც აქტიურად მონაწილეობს შაქრიანი დიაბეტის პათოგენეზში [Inouye M, et al., 1999; Inouye M, et al., 1999]. შაქრიანი დიაბეტით დაავადებული პაციენტების ერითროციტების მემბრანებში გამოვლენილია კონიუგირებული ლინოლენის მჟავას, არაკონიუგირებული ლინოლენის მჟავას, ქოლესტერინის პეროქსიდაციის მთავარი პროდუქტის, 7-ოქსიქოლესტეროლის ქოლესტეროლთან კონცენტრაციების შეფარდების ზრდა კონტროლთან შედარებით და ეს შედეგები კორელაციაში იყო გლიკოლიზირებული ჰემოგლობინის შემცველობასთან, რაც მიუთითებს გლიკირებისა და ლიპიდების პეროქსიდაციას შორის შესაძლო კავშირზე ქრონიკული ჰიპერგლიკემიის პირობებში [Inouye M, et al., 1998].

ერითროციტების ლიპიდური „რაფტების“ მიკროდომენები ხასიათდებიან შედარებით დაბალი გამტარობით სხვა მემბრანებთან შედარებით, ვინაიდან ისინი ხასიათდებიან ქოლესტეროლის და გლიკოსფინგოლიპიდების, როგორცაა განგლიოზიდები და სულფატიდები, გაჯერებული ცხიმოვანი აცილის ჯაჭვების მაღალი შემცველობით. ერითროციტების მემბრანების ცილების მხოლოდ მცირე წილია (4%) ჩამენებული ლიპიდებით მდიდარ მიკროდომენებში (სტომატინი, ფლოტილინ-1 და ფლოტილინ-2). ერითროციტების ლიპიდური „რაფტის“ ერთ-ერთი მთავარი ინტეგრალური ცილა ფლოტილინ-1, აგრეთვე სინტაქსინი 1C და არგინაზა ჩართულია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის პათოგენეზში. როგორც ჩანს, არგინაზას და ფლოტილინ-1-ის შემცველობა მომატებულია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულთა ერითროციტების მემბრანებში

და ფლოტილინ-1 შუამავლობს არგინაზას დაკავშირებას მემბრანასთან, ასევე აძლიერებს მის აქტივობას [Jiang M, et al., 2003; Jiang M, et al., 2006].

ცილების არაფერმენტული გლიკოლიზირების პროცესი თავდაპირველად იყო აღწერილი ფრანგი ქიმიკოსი ლ.მაილარდის მიერ 1912 წელს, რომელიც პირველი დაინტერესდა გლუკოზასა და ამინომჟავებს შორის ქიმიური რეაქციის გავლენით ადამიანის სხეულში მიმდინარე ფიზიოლოგიურ და პათოფიზიოლოგიურ პროცესებზე [Maillard LC., 1912; Finot PA., 2005]. პირველი მტკიცებულება *in vivo* ცილის არაფერმენტული გლიკოლიზაციის შესახებ მოიპოვეს 1960-იან წლებში, გლიკოზირებული ჰემოგლობინის (HbA1c) აღმოჩენით ერითროციტებში, რაც იყო უზარმაზარი ნაბიჯი შაქრიანი დიაბეტის პათოფიზიოლოგიისა და მისი გართულებების მექანიზმების კვლევაში. ამჟამად გლიკოზირებული ჰემოგლობინი შაქრიანი დიაბეტის დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტია [Holmquist WR, Schroeder WA., 1968; Rahbar S., 2005; Gillery P., 2013]. გლიკოზირებული ჰემოგლობინი ფართოდ გამოიყენება როგორც გრძელვადიანი გლიკემიის კონტროლის ბიომარკერი შაქრიანი დიაბეტის ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში, რაც მიუთითებს სისხლში გლუკოზის საშუალო დონეს დაახლოებით 90 დღის განმავლობაში. გლიკოზირებული ჰემოგლობინი ასევე გამოიყენება როგორც შაქრიანი დიაბეტის მიკროვასკულური გართულებების რისკის მგრძობიარე ბიომარკერი. აშკარა უპირატესობების მიუხედავად, გლიკოლიზირებულ ჰემოგლობინს აქვს თავისი შეზღუდვა, რადგან რამდენიმე ფაქტორი გავლენას ახდენს გლიკოლიზირებული ჰემოგლობინის დონეზე, როგორცაა გენეტიკური დეფექტები, ჰემატოლოგიური დაავადებები, რომლებიც იწვევენ ერითროციტების სწრაფ ელიმინაციას (ანემია, ჰემოლიზი, ჰემოგლობინის პათოლოგიები და ტრანსფუზია), ფაქტორები, რომლებიც იწვევენ ერითროციტების ინდივიდუალურ ცვალებადობას სიცოცხლის განმავლობაში, როგორცაა ასაკი, ორსულობა, ვიტამინ C და E-ს გამოყენება და სხვა მგომარეობები (ავთვისებიანი სიმსივნეები, ღვიძლის ქრონიკული დაავადება, ჰემოდიალიზი, ურემია) [Dagogo-Jack S., 2015].

მიუხედავად იმისა, რომ გლიკოზირებული ჰემოგლობინი წარმოადგენს ინფორმაციას გლუკოზის საშუალო კონცენტრაციის შესახებ ბოლო სამი თვის განმავლობაში,

გლიკირებული შრატის ალბუმინი გლუკოზის დონის მგრძობიარე ბიომარკერია უფრო მოკლე პერიოდში, რაც უფრო მნიშვნელოვანია შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტების მკურნალობის დროს.

ასევე აღმოჩნდა, რომ შაქრიანი დიაბეტისა და გლუკოზის ტოლერანტობის დაქვეითების მქონე პაციენტებში გლუკოზის დონის კონტროლისთვის შეიძლება იყოს გამოყენებული პლაზმის სხვა ცილები, როგორცაა სეროტრანსფერინი, ალფა-1-ანტიტრიფსინი, ალფა-2-მაკროგლობულინი, აპოლიპოპროტეინები A-I და A-II, ფიბრინოგენი და ალფა-1-მჟავე გლიკოპროტეინი და პლაზმის ცილები, როგორცაა ცერულოპლაზმინი, კომპლემენტის C3 და C4A-ს წინამორბედები, კინინოგენ-1-ის წინამორბედი და სხვა [Silvana Gabreanu G., 2016].

გლიკოზირებული ჰემოგლობინი, ისევე როგორც გლიკირებული შრატის ალბუმინი წარმოიქმნება გლუკოზის ჰემოგლობინთან ან, შესაბამისად, შრატის ალბუმინთან კავშირის შედეგად შექცევადი ალდომინის კომპლექსის წარმოქმნით, რომელიც გლიკირებული პროდუქტების წინამორბედაა. პროცესი არაფერმენტულია და გლიკაცია იწყება ცილის ამინოტერმინალური ჯგუფების გლუკოზის აღდგენილ კარბონილ ჯგუფებთან კონდენსაციით. ამადორის გადაჯგუფება ხორციელდება შიფის ფუნქციებზე, რასაც ამადორის ჩამოყალიბებამდე მივყავართ. გლიკირების წილი დროის მიხედვით გასაშუალოებულ გლუკოზის კონცენტრაციის პირდაპირპროპორციულია და ამადორის პროდუქტები გროვდება გლუკოზის საშუალო კონცენტრაციის პროპორციულად.

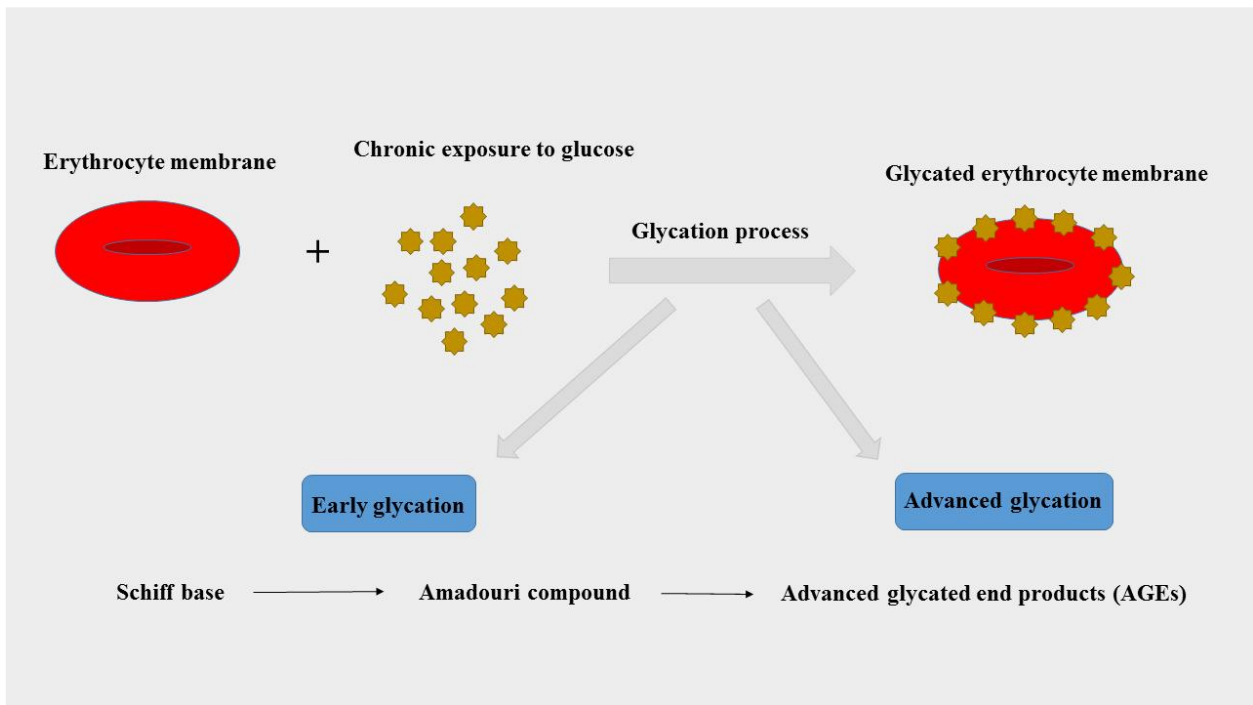
შემდგომი დაჟანგვა ხორციელდება გლიკაციის საბოლოო პროდუქტების (AGEs) წარმოქმნით. გლიკაციის საბოლოო პროდუქტების წარმოქმნის კიდევ ერთი გზა - არაოქსიდაციური დეგრადაცია ალფა-დიკარბონილის ინტერმედიანტებამდე, შემდგომში კარბოქსილმეთილლიზინის ან ჰიდრომიდაზოლონის წარმოქმნით.

AGEs - გლიკაციის საბოლოო პროდუქტებია, რომლებიც მონაწილეობენ შაქრიანი დიაბეტის მიკრო და მაკროვასკულური გართულებების პათოგენეზში [Takahashi S., et al., 2007; Raghav A, et al., 2014; Zhang Q, et al., 2008; Cho SJ, et al., 2007; Goh SY, et al., 2008]. გლიკირებულ ცილებში ვითარდება სტრუქტურული და ფუნქციური ცვლილებები.

მაგალითად, გლიკირებული შრატის ალბუმინის სატრანსპორტო და ანტიოქსიდანტური ფუნქცია დარღვეულია [Takahashi S., et al., 2007].

ერიტროციტების მემბრანული გლიკაციის საბოლოო პროდუქტები (AGEs) დაკავშირებულია შაქრიანი დიაბეტის გართულებებთან და მნიშვნელოვანია დაავადების პროგრესირების მონიტორინგის დროს. გლიკაციის საბოლოო პროდუქტების სამჯერადი ზრდა დაფიქსირდა ერიტროციტების მემბრანის პერიფერიული ცილების სტრუქტურაში შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში ჯანმრთელ კონტროლთან შედარებით. ეს შედეგები კორელირებს გლიკოზირებული ჰემოგლობინის დონესთან.

გლიკოზირებული ჰემოგლობინი ასახავს არაფერმენტული გლიკოლიზირების დონეს ერიტროციტების შიგნით და, მაშასადამე, უფრო მიდრეკილია ვარიაციებისადმი გლუკოზის უჯრედული ტრანსპორტის დარღვევისას. ვარაუდობენ, რომ, რადგან ერიტროციტების მემბრანული ცილები უფრო მჭიდრო კავშირშია გლუკოზასთან, მათი გლიკირების პროცესი ბევრად უფრო ადვილია. ერიტროციტების მემბრანული ცილების გლიკოლიზირების პროცესი ქრონიკული ჰიპერგლიკემიური მდგომარეობის დროს სქემატურად წარმოდგენილია სურათზე 3.



სურათი 3. ერიტროციტული მემბრანის გლიკირების პროცესის სქემა

ამრიგად, ერთროციტების მემბრანას შეუძლია უზრუნველყოს უფრო მგრძობიარე ბიომარკერები გლიკემიური კონტროლისთვის მისი ცილების არაფერმენტული გლიკაციის გამო [Zhang Q, et al., 2008].

თანამედროვე პროტეომიკის მიდგომებმა შესაძლებელი გახადა შაქრიანი დიაბეტი ტიპის 2-ისა და გლუკოზის ტოლერანტობის დარღვევის მქონე პაციენტების ერთროციტების მემბრანებში გლიკირებული ცილების კომპლექსების აღწერა [Zhang Q, et al., 2008]. თუმცა ავტორებმა ვერ გამოავლინეს მნიშვნელოვანი სხვაობა შაქრიანი დიაბეტისა და გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დაქვეითების მქონე პაციენტთა ჯგუფებში, მაგრამ აღწერეს ეს პაციენტები, როგორც მთლიანი ჯგუფი გლუკოზის დარღვეული ტოლერანტობით და გამოავლინეს განსხვავება კონტროლთან შედარებით.

აღმოჩნდა, რომ გლიკოზირებული ერთროციტების მემბრანის რამდენიმე ცილის ექსპრესია ძლიერდება გლუკოზისადმი დარღვეული ტოლერანტობის მქონე პირებში კონტროლთან შედარებით. ეს არის: აქტინი, 4.1 ზოლის ცილა, სპექტრინის- $\alpha$ , სპექტრინის  $\beta$  ჯაჭვი, 4.2 ზოლის ცილა და ანკირინი 1 [Zhang Q, et al., 2008; Zhang Q, et al., 2011]. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის მქონე პაციენტების ერთროციტულ მემბრანებში გამოვლინდა უარყოფითად დამუხტული გლიკოფორინ C-ს და მაღალი მოლეკულური ფრაქციის ცილების (წონა 55-260 kDa) შემცველობის ცვლილებები [Gabunia T, 2015]. შედეგები არ არის გასაკვირი, ვინაიდან ჰიპერგლიკემია ხელს უწყობს გლიკირების არაფერმენტულ პროცესს.

ასევე იყო შესწავლილი ერთროციტების ციტოპლაზმა და შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულთა სისხლის ნიმუშების გამოკვლევისას გამოვლინდა გლიკირებული გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატიდეჰიდროგენაზა, კარბონჰიდრაზები (1 და 2) და ჰემოგლობინი (სუბერთეულები ალფა, ბეტა რამდენიმე გლიკაციის საბოლოო პროდუქტები, როგორცაა იმიდაზოლინი, კროსლაინი, პიროლიდინი, N-ეპსილონ-(კარბოქსიმეთილ)ლიზინი და პენტოსიდინი). დადგინდა, რომ ეს ნაერთები დაკავშირებულია შაქრიანი დიაბეტის გართულებების განვითარებასთან. მაგალითად, შრატში მომატებული პენტოსიდინი აღმოჩნდა როგორც დიაბეტური ნეფროპათიის, ასევე რეტინოპათიის დროს.

ვარაუდობენ, რომ გლიკაციის საბოლოო პროდუქტები იწვევენ ერთროციტული მემბრანის დეფორმაციის დაქვეითებას და სიხისტის ზრდას. შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პირთა ერთროციტში გლიკაციის საბოლოო პროდუქტები ურთიერთქმედებენ იმუნოგლობულინის რეცეპტორთან, რომელიც წარმოიქმნება ენდოთელიუმის უჯრედებზე, რითაც იწვევენ სისხლძარღვთა დისფუნქციას და სისხლძარღვოვან გართულებებს [Gabreanu G.R., Angelescu S.. 2016; Singh VP., et al., 2014].

ერთროციტების მემბრანული ცილების სტრუქტურული და ფუნქციური ცვლილებები (მე-3 ზოლის ცილის გაზრდილი მობილობა, მაღალი მოლეკულური მასის (>255 kDa) და დაბალი მოლეკულური მასის (42 kDa) ცილების, სპექტრინის შემცველობის შემცირება) გამოვლენილია დიაბეტური რეტინოპათიის მქონე პაციენტებში. შაქრიანი დიაბეტის ხანგრძლივობისა და სიმძიმის ზრდასთან ერთად ერთროციტების მემბრანების ცილოვანი ფრაქციის დარღვევის ხარისხი იზრდება [Petroopoulos IK., et al., 2007]. გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობისა და შაქრიანი დიაბეტის მქონე პირებში კონტროლთან შედარებით დაფიქსირდა ერთროციტული მემბრანის რამდენიმე გლიკირებული ცილის (აქტინი, 4.1 ზოლის ცილა, სპექტრინის  $\alpha$  და  $\beta$  ჯაჭვები, 4.2 ზოლის ცილა და ანკირინი) შემცველობის ზრდა. შაქრიანი დიაბეტისა და გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობის მქონე პაციენტების ერთროციტში გამოვლენილია ციტოჩონჩხის ცილების ძლიერი გლიკოლიზაცია და სპექტრინის ჟანგვითი დაზიანება. ცილების გლიკაციის ძირითადი არაფერმენტული პროდუქტები შეიძლება იყოს სასარგებლო მგრძნობიარე ბიომარკერები გლიკემიის გრძელვადიანი კონტროლისთვის ან დაავადების პროგრესირების დიაგნოსტიკისთვის.

გლიკოფორინების შემცველობის შემცირება არ არის გადამწყვეტი ერთროციტების მექანიკური სტაბილურობის, დეფორმაციისა და ფორმის ცვლილებისთვის [de Oliveira Sofia, 2010], მაგრამ იწვევს ერთროციტების ენდოთელიუმთან ადჰეზიას და სისხლის მიმოქცევის დარღვევას. მემბრანაში მაღალი მოლეკულური მასის ცილების შემცველობის შემცირებამ ( $\alpha$ - და  $\beta$ -სპექტრინი (260 kDa, 225 kDa), ანკირინი (215 kDa), 4.1 (78 kDa), 4.2 (72 kDa), მე-3 ზოლის (90-100 kDa) ცილები ასოცირებული ციტოჩონჩხთან), რომლებიც ასრუ-



ლებენ მნიშვნელოვან როლს ერთროციტების დეფორმაციისა და სიმტკიცის რეგულირებაში, შეიძლება გამოიწვიოს მათი დეფორმაციის დარღვევა [Gabunia T, 2015].

შემდგომმა კვლევამ შეიძლება უზრუნველყოს ახალი ბიომარკერების გამოვლენა შაქრიანი დიაბეტისა და მისი გართულების მონიტორინგისთვის [Gabreanu G.R., Angelescu S.. 2016].

### 2.3 გლუკოზის მეტაბოლიზმის დარღვევები და ოქსიდაციური სტრესი

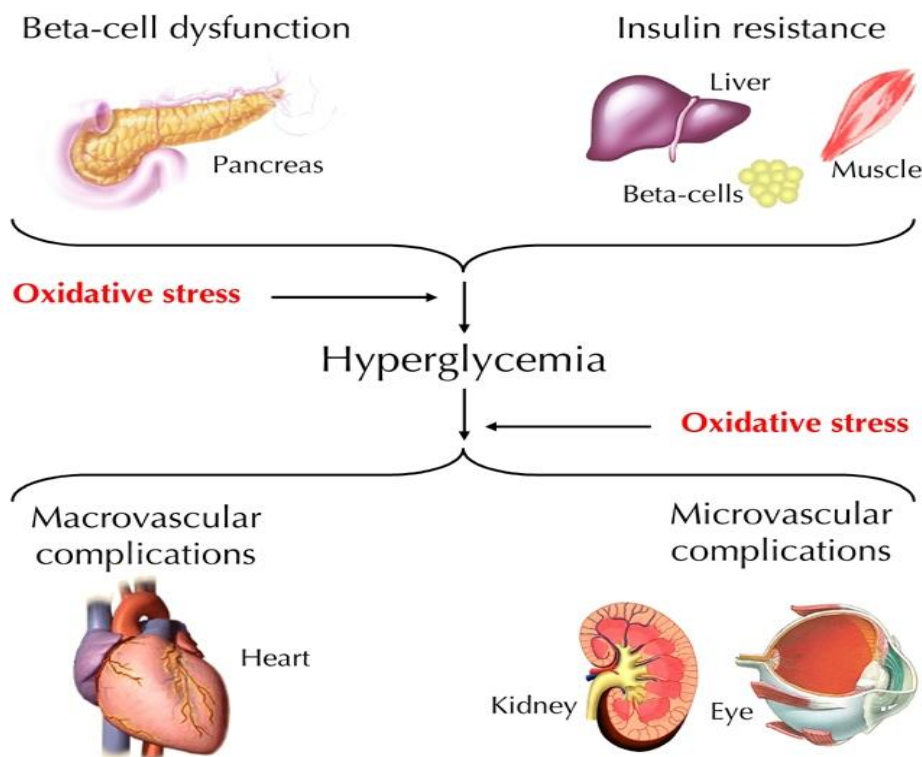
აერობულ პირობებში მცხოვრები ბიოლოგიური სისტემები ექვემდებარება ოქსიდანტების ზემოქმედებას, რომლებიც წარმოიქმნება განზრახ ან მეტაბოლიზმის ქვეპროდუქტების სახით. ზოგადად, ასეთი ოქსიდანტები გვხვდება ორ კატეგორიად: ჟანგბადის რეაქტიული და აზოტის რეაქტიული სახეობების სახით (ROS და RNS). ჟანგბადის რეაქტიული სახეობები არის კოლექტიური ტერმინი, რომელიც აღწერს ქიმიურ სახეობებს, რომლებიც წარმოიქმნება ჟანგბადის არასრული აღდგენის შედეგად. მასში შედის სუპეროქსიდის ანიონი ( $O_2^-$ ), წყალბადის ზეჟანგი ( $H_2O_2$ ) და ჰიდროქსილის რადიკალი ( $HO^\bullet$ ). ამის საპირისპიროდ, აზოტის რეაქტიულ სახეობებს მიეკუთვნება აზოტის ოქსიდის სინთაზას (NOS) ყველა დაჟანგული რეაქტიული ნაერთი აზოტის ოქსიდიდან (NO) ნიტროქსილამდე ( $NO^-$ ), S-ნიტროზოთიოლამდე (RSNO) და პეროქსინიტრიტამდე ( $OONO^-$ ). ჟანგბადის რეაქტიული სახეობები (ROS) და აზოტის რეაქტიული სახეობები (RNS) მოცემულია ცხრილში (ცხრილი 1) [D'Autreaux B, Toledano MB., 2007].

სიმბოლო	დასახელება	დამაზიანებელი მანქანიზმი
$O_2^-$	სუპეროქსიდ ანიონი	მოქმედებს $OONO^-$ მექანიზმით; eNOS გამოფიტვა

H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	წყალბადის ზეჟანგი	უცნობი, ააქტივებს ინსულინის სასიგნალო გზას
HO·	ჰიდროქსილ რადიკალი	უცნობი
NO	აზოტის ჟანგი	კარგავს ნორმალურ უჯრედულ ფუნქციას; eNOS სეკრეციის გაძლიერება
NO·	ნიტროქსილი	NOS პროდუქტი, NOS გენერაციის გაძლიერება უჯრედული ნორმალური ფუნქციის დაკარგვის ფონზე
NO <sub>2</sub> ·	ნიტრიტი	უცნობი; NO მეტაბოლიტი; ინარჩუნებს ნივთიერებების დეტექციას NO პროდუქციის მიზნით
NO <sub>3</sub> ·	ნიტრატი	უცნობი; NO მეტაბოლიტი; ინარჩუნებს ნივთიერებების დეტექციას NO პროდუქციის მიზნით
RSNO	ნიტროზითიოლი	უცნობი; NOS რეაქციული ადუქტი
OONO·	პეროქსინიტრიტი	eNOS გამოფიტვა

**ცხრილი 1.** ჟანგბადის რეაქტიული სახეობები (ROS) და აზოტის რეაქტიული სახეობები (RNS), რომლებიც მონაწილეობენ შაქრიანი დიაბეტის პათოგენეზსა და მის გართულებებში

ჟანგბადის რეაქტიულ სახეობებსა და აზოტის რეაქტიულ სახეობებს აქვთ მნიშვნელოვანი ბიოლოგიური ფუნქციები, რომლებიც აუცილებელია ნორმალური ფიზიოლოგიური პროცესებისთვის. ჟანგბადის რეაქტიული სახეობებისა და აზოტის რეაქტიული სახეობების გადაჭარბებულმა წარმოქმნამ ან დეფიციტმა შეიძლება გამოიწვიოს ჰომეოსტაზის დარღვევა და მასთან დაკავშირებული პათოლოგიური პროცესების განვითარება. ჯანსაღ ორგანიზმებში ოქსიდანტები დაბალანსებულია აღმდგენი მეტაბოლიტებით (ანტიოქსიდანტები). ბოლოდროინდელი კვლევების თანახმად ითვლება, რომ თითქმის ყველა პათოფიზიოლოგიური მექანიზმი მოიცავს რედოქს ბალანსის დარღვევას, როგორც "საბოლოო საერთო მექანიზმს" [D'Autreaux B, Toledano MB., 2007]. ჩვენ განვიხილავთ უახლეს ინფორმაციას შაქრიანი დიაბეტის პათოფიზიოლოგიაში ოქსიდაციური სტრესის როლის შესახებ. განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა აზოტის ოქსიდს და ამ კონტექსტში განიხილება შაქრიანი დიაბეტის პათოგენეზის ასპექტები (სურათი 4) [Pitocco D, et al., 2010].



სურათი 4. ოქსიდაციური სტრესის ასპექტები შაქრიანი დიაბეტის პათოგენეზში

კლინიკურ პრაქტიკაში ოქსიდაციური სტრესის მარკერების გაზომვა რთულია. სირთულეები გამოწვეულია ჟანგბადისა და აზოტის რეაქტიული ნაერთების უმრავლესობის სიცოცხლის ხანმოკლე ხანგრძლივობით (რამდენიმე წამი). ადამიანის სისხლისა და შარდის ნიმუშები ოქსიდანტური და ანტიოქსიდანტური სტატუსის შესაფასებლად მისაღები ბიოლოგიური მასალაა, თუმცა ზოგიერთი ანტიოქსიდანტური ფერმენტი და ოქსიდაციური სტრესის მეტაბოლიტი ასევე განისაზღვრა ქსოვილის ექსტრაქტებში, განსაკუთრებით ცხოველურ ნიმუშებში [Ibrahim W, et al., 2008; Valdivia PA, et al., 2007]. მთელი რიგი მეთოდები, მათ შორის, ფერმენტთან დაკავშირებული იმუნოსორბენტული ანალიზი (ELISA), მაღალი წნევის თხევადი ქრომატოგრაფია, სპექტროსკოპია, გაზის ქრომატოგრაფია-მასობრივი სპექტრომეტრია, იმუნობლოტირება, ელექტროელუციის ფრაქციაცია, იზოელექტრული ფოკუსირება, ვოლტამეტრია და ელექტრონულაცია (ელექტრონული რეზონანსი) სპექტროსკოპია გამოყენება ოქსიდაციური სტრესის მეტაბოლიტების დასადგენად [Camera E, Picardo M., 2002; Tarpey MM, et al., 2004; Palmieri B, Sblendorio V. Et al., 2007].

ჟანგბადის რეაქტიული სახეობებისა და აზოტის რეაქტიული სახეობების წარმოქმნა ხდება უჯრედგარე და უჯრედშიდა სტიმულის საპასუხოდ. უჯრედგარე სტიმული მოქმედებს პლაზმური მემბრანის რეცეპტორების მეშვეობით და მოიცავს TNF $\alpha$ , ჰორმონებსა და ზრდის ფაქტორებს, მათ შორის, თრომბოციტების ზრდის ფაქტორს, ეპითელიუმის ზრდის ფაქტორსა და ინსულინს. უჯრედშიდა სტიმული მოიცავს საკვებ ნივთიერებებს [Kanda M, et al., 2006; Sundaresan M, et al., 1995]. ნიკოტინამიდ ადენინ დინუკლეოტიდ ფოსფატ ოქსიდაზას [Bedrad K, Krause KH., 2007], NOS [Pacher P., et al., 2007] და მიტოქონდრიული ელექტრონების გადამტანებს [Zhang DX, Gutterman DD., 2007]. ეს არის რეაქტიული სახეობების (RS) ყველაზე მნიშვნელოვანი წყარო, მათ შორის, ჟანგბადის რეაქტიული სახეობებისა და აზოტის რეაქტიული სახეობების. მათ შეუძლიათ რეაგირება მოახდინონ მრავალ უჯრედულ კომპონენტზე (ცილები, ლიპიდები, ნუკლეინის მჟავები) და გამოიწვიონ მათი შექცევადი თუ შეუქცევადი ჟანგვითი მოდიფიკაციები. ისინი ასევე ააქტიურებენ სხვადასხვა სასიგნალო კასკადებს, რომელთაგან ზოგიერთი განკუთვნილია „სტრესის“ გამოცნობისა და რეაგირებისთვის, როგორცაა

მიტოგენით გააქტიურებული პროტეინკინაზას ოჯახი ან c-Jun N-ტერმინალური კინაზა [Evans JL, et al., 2002].

რეაქტიული სახეობების ფუნქციური ეფექტები მერყეობს ფიზიოლოგიურიდან პათოფიზიოლოგიურ ასპექტებამდე. სისხლძარღვთა ტონუსი [Gutterman DD, et al., 2005], უჯრედების ადჰეზია [Chiarugi P, et al., 2003], იმუნური რეაქციები [Grisham MB., 2004], ზრდის ფაქტორები და ჰორმონის მოქმედება [Droge W., 2002] რეაქტიული სახეობების მოქმედების ასპექტებია ნორმალური ფიზიოლოგიური პროცესების დროს. მეორე მხრივ, რეაქტიული სახეობების გამომწვევი როლი დაკავშირებულია დაბერებასთან, კიბოსთან [Storz P., 2005], ათეროსკლეროზის [Madamanchi NR, et al., 2005], ნეიროდეგენერაციული დაავადებების [Knight JA. 1997], სიმსუქნისა და შაქრიანი დიაბეტის განვითარებასთან [Bashan N, et al., 2009]. რეაქტიული სახეობების ჩართვა ნორმალურ ფიზიოლოგიურ პროცესებში გულისხმობს ამ ნაერთების ზედმიწევნით რეგულირებულ წარმოებას, რაც იწვევს უჯრედული და სუბუჯრედული სტრუქტურების შექცევად ოქსიდაციურ მოდიფიკაციას. პათოფიზიოლოგიური პროცესები, რომლებიც ვითარდება რეაქტიული სახეობების მონაწილეობით, უფრო მეტად მოიცავს უჯრედული კომპონენტების, როგორცაა ცილები, ლიპიდები ან დნმ, შეუქცევად მოდიფიკაციას.

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-ის მაღალი კონცენტრაცია ააქტიურებს ინსულინის სასიგნალო გზას და იწვევს ინსულინისათვის დამახასიათებელ მეტაბოლურ ეფექტებს. ეს შედეგი შეიძლება ჩაითვალოს პირველ ექსპერიმენტულ დასაბუთებად ჟანგბადის რეაქტიულ სახეობებსა და ინსულინს შორის კავშირის შესახებ [Czech MP, et al., 1974]. კერძოდ, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> იყენებს იგივე გზას, როგორც ინსულინი და იწვევს სიგნალის გავრცელებას, რაც იძლევა ინსულინის დამახასიათებელ მეტაბოლურ ეფექტს. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ზრდის გლუკოზის ათვისებას ადიპოციტებსა და კუნთებში [Higaki Y, et al., 2008], ასევე არეგულირებს გლუკოზის გადამზიდი ტიპი 4-ის (GLUT4) მემბრანაში ტრანსლოკაციას და ადიპოციტებში ლიპიდების სინთეზს [May JM, de Haen C., 1979].

ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატის (IRS) ცილები არის თიროზინკინაზას გამააქტიურებელი ინსულინის რეცეპტორის ინსულინთან შეერთებისას. მოსვენებით

მდგომარეობაში ინსულინის სასიგნალო მოლეკულები ნაწილდება ციტოზოლსა და შიდა მემბრანის არეს შორის. მაშინ, როცა ინსულინის სტიმულაციისას ინსულინის რეცეპტორები და ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატზე თიროზინის ნაშთები ფოსფორილირდება გააქტიურებული ინსულინის რეცეპტორ კინაზას მეშვეობით, ეს იწვევს ფოსფონოზიტიდ 3-კინაზის მოზიდვას პლაზმურ მემბრანაში და შიდა მემბრანის არეში. შემდგომში მცირე GTPase Rac-ის გააქტიურება იწვევს ციტოჩონჩხის რეორგანიზაციას, რომელიც ავრცელებს ინსულინის სიგნალებს. საბოლოოდ ეს აღწევს კულმინაციას ინსულინის დამახასიათებელ მეტაბოლურ ეფექტებში, როგორცაა გლუკოზის ათვისების გაზრდა. ოქსიდაციური სტრესის პირობებში აქტიურდება სტრესზე პასუხისმგებელი სასიგნალო კასკადები, როგორცაა MAP კინაზას კასკადები. ეს იწვევს ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატის მოლეკულების Ser/Thr ფოსფორილირების ინტენსიფიკაციას. მოდიფიცირებული ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატის მოლეკულები გამოიყოფა შიდა მემბრანის არედან და ექვემდებარება ცილის გაძლიერებულ დეგრადაციას. ამ პირობებში ინსულინი ვერ იწვევს ნორმალურ მეტაბოლურ ეფექტს. ეს იმიტომ ხდება, რომ ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატის მოლეკულები რაოდენობრივად შემცირებულია და ვერ ხდება მათი თიროზინფოსფორილირება გარკვეულ Ser/Thr ნაშთებზე ჰიპერფოსფორილირების დროს [Powell DJ, 2003]. გასათვალისწინებელია, რომ რეცეპტორების სუბსტრატებს შეუძლიათ პირდაპირ შეცვალონ გლუკოზის მეტაბოლური გენების ექსპრესია, როგორცაა GLUT4 [Pessler D, et al., 2001] და ადიპონექტინი [Kamigaki M, et al., 2006].

ჭარბი წონის და/ან შაქრიანი დიაბეტის მქონე პირებში ოქსიდაციური სტრესის ძირითადი წყარო არის ღვიძლი და ცხიმოვანი ქსოვილი [Bakker SJ, 2000]. მსუქანთა გვებში, ცხიმოვანი ქსოვილის მიერ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-ის გაზრდილი წარმოქმნა შეიძლება გამოვლინდეს შაქრიანი დიაბეტის დაწყებამდე [Furukawa S., et al., 2004]. ამ მოვლენას თანახლავს ანტიოქსიდანტური ფერმენტების, სუპეროქსიდის დისმუტაზის (SOD), კატალაზასა და გლუტათიონის პეროქსიდაზას, ინფორმაციული რიბონუკლეინის მჟავის დონის დაქვეითება. შაქრიანი დიაბეტის განვითარება იწვევს თავგების ღვიძლსა და ცხიმოვან ქსოვილში ინტენსიურ ჟანგვით ცვლილებებს მაშინ, როდესაც სხვა ქსოვილებში ეს

პროცესები არ ვითარდება. სიმსუქნე ინსულინის რეზისტენტობასთან ერთად ხშირად ასოცირდება ღვიძლში ლიპიდების (ტრიგლიცერიდების) მომატებულ დაგროვებასთან. ლიპიდების პეროქსიდაციის მარკერების გაზრდილი რაოდენობა ფიქსირდება ღვიძლში შაქრიანი დიაბეტისა და სიმსუქნის მქონე ცხოველებში [Svegliati-Baroni G, et al., 2006]. ინსულინის სტიმულაციის საპასუხოდ უჯრედული სასიგნალო მოლეკულების დაქანგვით გამოწვეული დარღვევები ასოცირებულია ინსულინის მოქმედების დაქვეითებასთან.

გლუკოტოქსიურობა და ლიპოტოქსიურობა არის შაქრიან დიაბეტთან დაკავშირებული ფენომენი, რომელიც იწვევს ოქსიდაციურ სტრესს. ეს პროცესები მონაწილეობენ ბეტა უჯრედების დისფუნქციის პათოგენეზში [Poitout V, Robertson RP., 2008]. ჰიპერგლიკემია და ჰიპერლიპიდემია მიჰყვება შაქრიანი დიაბეტის პირველად პათოგენეზს და ახდენს დამატებით ტოქსიკურ ეფექტს ბეტა უჯრედებზე. არსებობს *in vitro* და *in vivo* კვლევების შედეგად მიღებული მტკიცებულებები, რომ გლუკოზა და ლიპიდები საზიანოა ბეტა უჯრედებისთვის. საინტერესოა, რომ ზოგიერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ ლიპოტოქსიურობა ვლინდება მხოლოდ გლუკოზის მომატებული დონის თანაასებობისას [El-Assaad W, et al., 2003; Harmon JS, et al., 2001]. შესაბამისად, ჰიპერგლიკემია შეიძლება იყოს ლიპოტოქსიურობის უარყოფითი ეფექტის წინაპირობა. ამიტომ გლუკოლიპოტოქსიურობა შეიძლება იყოს უკეთესი ტერმინი, ვიდრე ლიპოტოქსიურობა ლიპიდებისა და ბეტა უჯრედების დამაზიანებელი კავშირის აღსაწერად.

ნაჩვენები იქნა, რომ ინსულინის გენის ექსპრესია და გლუკოზით ინდუცირებული ინსულინის სეკრეცია დროთა განმავლობაში ზიანდება, როდესაც ბეტა უჯრედების ხაზებზე (HIT-T15 უჯრედები) მოქმედებდა გლუკოზის მაღალი კონცენტრაცია [Robertson RP, et al., 1992]. ინსულინის ინფორმაციული რიბონუკლეინის მჟავის დაქვეითებული დონე, ინსულინის შემცველობა და ინსულინის გამოყოფა განიხილებოდა, როგორც გლუკოტოქსიური ეფექტი ბეტა უჯრედებზე გამოწვეული გლუკოზის მაღალი კონცენტრაციის ქრონიკული ზემოქმედებით. მტკიცებულება, რომ გლუკოტოქსიურობა დაკავშირებულია ოქსიდაციურ სტრესთან, გამომდინარეობს ადრეული ცნობებიდან, რომ გლუკოზის მაღალი კონცენტრაციის ზემოქმედებისას ანტიოქსიდანტები, N-აცეტილ-

ცისტეინი და ამინოგუანიდინი იცავს HIT-T15 უჯრედებს და იზოლირებულ კუნძულებს არასასურველი ეფექტებისგან [Kaneto H, et al., 1996; Tajiri Y, et al., 1997]. N-აცეტილცისტეინის ან ამინოგუანიდინის გამოყენებით უჯრედებში, რომლებიც წარმოიქმნება გლუკოზის მაღალი დონის პირობებში, გამოვლინდა ანტიოქსიდანტური პრეპარატების დოზადამოკიდებული ეფექტი ინსულინის ინფორმაციული რიბონუკლეინის მჟავის დონის შენარჩუნებაზე [Tanaka Y, et al., 1999].

ცხოველებზე ჩატარებულ კვლევებში შაქრიანი დიაბეტისა და ოქსიდაციური სტრესის დასაძლევად გამოყენებული იყო E ვიტამინი [Ihara Y, et al., 1999] და გლიკლაზიდი [Kimoto K, et al., 2003] (ორალური ჰიპოგლიკემიური აგენტი ანტიოქსიდანტური თვისებებით).

კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ შაქრიანი დიაბეტი ასოცირდება ოქსიდაციური სტრესის გაძლიერებასთან. თუმცა ძნელია ადამიანებში ჰიპერგლიკემიის, ჰიპერლიპიდემიის, ოქსიდაციური სტრესისა და ბეტა უჯრედების დისფუნქციის პირდაპირი კავშირის დემონსტრირება, რადგან არ არსებობს „ოქროს სტანდარტის“ პროცედურა ურთიერთკავშირის შესამოწმებლად. მიუხედავად ამისა, შესწავლილ იქნა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებული გვამის პანკრეასისგან იზოლირებული კუნძულები [Del Guerra S, et al., 2005], სადაც დაფიქსირდა ოქსიდაციური სტრესის მარკერების მაღალი დონე, გლუკოზით გამოწვეული ინსულინის სეკრეციის დაბალი დონე და შემცირებული ინსულინის ინფორმაციული რიბონუკლეინის მჟავა (mRNA). სხვა კვლევაში არგინინით გამოწვეული ინსულინის სეკრეცია გაუმჯობესდა შაქრიანი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში N-აცეტილცისტეინით პერორალურად მკურნალობის 28 დღის შემდეგ [Robertson R, et al., 2007]. დადგენილ იქნა, რომ აციპიმოქსი - პრეპარატი, რომელიც ამცირებს მოცირკულირე ცხიმოვანი მჟავების დონეს, აუმჯობესებს ინსულინის სეკრეციას შაქრიანი დიაბეტის მქონე პირებში [Cusi K, et al., 2007].

გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების რისკ-ფაქტორები ხელს უწყობს ჟანგბადის რეაქტიული სახეობების გამომუშავებას. ენდოგენურ ოქსიდანტებსა და ანტიოქსიდანტებს შორის დისბალანსი იწვევს ოქსიდაციურ სტრესს, რომელიც ხელს უწყობს



აზოტის ოქსიდის ბიომედწევადობის დაქვეითებასა და სისხლძარღვთა დისფუნქციას. აზოტის ოქსიდი ლიპოფილური თავისუფალი რადიკალია, რომელიც წარმოიქმნება აზოტის ოქსიდის სინთაზას სამი განსხვავებული იზოფორმით, ტიპი 1-ნეირონული (nNOS), ტიპი 2-ინდუქციური (iNOS) და ტიპი 3-ენდოთელური NOS (eNOS). ენდოთელური აზოტის ოქსიდის სინთაზას ექსპრესია იცვლება მრავალი სახის გულ-სისხლძარღვთა დაავადების დროს, როგორცაა ათეროსკლეროზი, არტერიული ჰიპერტენზია და ა.შ.

ათეროსკლეროზის პათოლოგია რთულია და მოიცავს არტერიული კედლის, თრომბოციტების, ლეიკოციტებისა და ანთებითი უჯრედების, როგორცაა მონოციტები და მაკროფაგები, სტრუქტურულ ელემენტებს [Libby P, et al., 2002; Weber C, et al., 2008]. ენდოთელიუმი არის დინამიური ზედაპირი არტერიის კედელსა და მოცირკულირე უჯრედებს შორის, ამიტომ ენდოთელური დისფუნქცია ათეროსკლეროზის ერთ-ერთ ძირითად მიზეზს წარმოადგენს. ვინაიდან ენდოთელიუმი არის სისხლძარღვებში აზოტის ოქსიდის ძირითადი წყარო, ნორმალური უჯრედული ფუნქციის დაკარგვამ შეიძლება გამოიწვიოს აზოტის ოქსიდის სინთეზის შეცვლა. ენდოთელიუმი უზრუნველყოფს აზოტის ოქსიდის მიწოდებას ენდოთელური აზოტის ოქსიდის სინთაზადან და გარკვეულ პირობებში (მაგალითად, ანთება) მას შეუძლია ჭარბი აზოტის ოქსიდის წარმოქმნა ინდუქციური იზოფორმიდან (iNOS) [MacNaul KL, Hutchinson NI., 1993]. ამიტომ აზოტის ოქსიდის სინთაზას რეგულირება წამყვანია ათეროსკლეროზის განვითარებასა და პროგრესირებაში.

შაქრიანი დიაბეტის გართულებებს ახასიათებს ენდოთელური (სისხლძარღვთა) დისფუნქცია. არაერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ ჟანგბადის რეაქტიული სახეობები მნიშვნელოვან როლს ასრულებს შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტთა სისხლძარღვთა ფუნქციის დარღვევის პათოგენეზში, რადგან დიაბეტური გართულებების გზები მჭიდრო კავშირშია ოქსიდაციურ სტრესთან. კერძოდ, გლუკოზის დონის მატება იწვევს ჟანგბადის რეაქტიული სახეობების მიტოქონდრიულ წარმოქმნას. სუპეროქსიდი არის ჟანგბადის რეაქტიული სახეობა, რომელიც წარმოქმნის პეროქსინიტრიტს აზოტის ოქსიდთან. პეროქსინიტრიტი იწვევს უჯრედულ დაზიანებას ენდოთელური აზოტის ოქსიდის

სინთაზას (eNOS), ტეტრაჰიდრობიოპტერინის (BH<sub>4</sub>) ენდოთელური იზოფორმის კოფაქტორის დაქვეითებით. პეროქსინიტრიტით გამოწვეული დაზიანება მოიცავს დნმ-ის ჯაჭვის რღვევას, ბირთვული პოლიადენოზინდიფოსფატიზაციას პოლიმერაზას (PARP) გააქტიურებას და გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატ დეჰიდროგენაზას ინჰიბირებას. ასევე ის ააქტიურებს შაქრიანი დიაბეტის გართულებების "კლასიკურ" გზებს, მათ შორის: 1) პოლიოლის გზას, 2) გლიკაციის საბოლოო პროდუქტების (AGEs) გზას, 3) პროტეინკინაზა C (PKC) გზას და 4) ჰექსოსამინის გზას. პოლიადენოზინდიფოსფატიზაციას პოლიმერაზას (PARP) აქტივაციას ასევე შეუძლია გააქტიუროს სხვადასხვა პროანთებითი გზები, რაც იწვევს ადჰეზიური მოლეკულის ექსპრესიის, ანგიოგენეზისა და სხვა პროცესების პათოლოგიურ მოდიფიკაციას.

გლუკოზით გამოწვეულ ოქსიდაციურ სტრესთან დაკავშირებულია კიდევ ორი ასპექტი: „გლუკოზის დონის მერყეობა“ და „გლუკოზის მეხსიერება“. რაც შეეხება პირველს, რამდენიმე კვლევამ აჩვენა, რომ გლუკოზის დონის მერყეობა კიდევ უფრო დამაზიანებელია ენდოთელური უჯრედების ფუნქციონირებისთვის, ვიდრე გლუკოზის მუდმივი მატება [Piconi L, et al., 2004]. ეს პირობები ასევე იწვევს ენდოთელურ უჯრედებში პროანთებითი მდგომარეობის ჩამოყალიბებას და ეს მდგომარეობა დაკავშირებულია სხვადასხვა ადჰეზიური მოლეკულებისა და პროანთებითი ციტოკინების მომატებულ რეგულაციასთან [Piconi L, et al., 2004]. ზოგიერთი გზა, რომელიც ჩართულია უჯრედულ პასუხებში, მოიცავს პროტეინკინაზა C-ს, ნიკოტინამიდ ადენინ დინუკლეოტიდ ფოსფატის (NADPH) ოქსიდაზების და მიტოქონდრიული ოქსიდანტების გააქტიურებას. რაც შეეხება მეორე ასპექტს, უჯრედებსა და შაქრიანი დიაბეტის მქონე ვირთაგვებში ნაჩვენებია, რომ ენდოთელური უჯრედები ავლენენ „მეხსიერებას“ ინდუცირებული ბაზალური მემბრანის ინფორმაციული რიბონუკლეინის მჟავის წარმოქმნის შესახებ გლუკოზის მაღალი დონის ნორმალიზებიდან დიდი ხნის შემდეგაც [Cagliero E, et al., 1988]. ეს დასკვნა ვარაუდობს, რომ გლუკოზა იწვევს ხანგრძლივ მანვანე ეფექტს, რომელიც გრძელდება ჰიპერგლიკემიის პერიოდის შემდეგ.

შაქრიანი დიაბეტის მქონე ცხოველებში დაფიქსირდა აზოტის ოქსიდის შემცირებული ბიომეღწევა და ენდოთელიუმის რელაქსაციის დაქვეითება, [Durante

W, et al., 1988]. ეს უკანასკნელი აღარ ვლინდება სუპეროქსიდის სკავენჯერთან სუპეროქსიდის მუტაზასთან ინკუბაციის შემდეგ [Rosen P, et al., 1995]. შესაბამისად, კვლევებმა სტრეპტოზოტოცინით გამოწვეულ დიაბეტის მქონე ვირთხეებში აჩვენა, რომ შაქრიანი დიაბეტით გამოწვეული ბადურის სისხლძარღვთა ენდოთელური ზრდის ფაქტორის კონცენტრაციის ზრდა და ლიპიდური პეროქსიდაციის პრევენცია შესაძლებელია ანტიოქსიდანტური მკურნალობის შედეგად [Obrosova IG, et al., 2001]. ეს შედეგები მიუთითებს აზოტის ოქსიდის მნიშვნელოვან როლზე შაქრიან დიაბეტთან დაკავშირებულ სისხლძარღვთა დისფუნქციაში. საინტერესოა, რომ ენდოთელური აზოტის ოქსიდის სინთაზას „ნოკაუტ“ თაგვებმა აჩვენეს დაჩქარებული დიაბეტური ნეფროპათია [Zhao H], et al., 2006], რაც ადასტურებს ენდოთელური აზოტის ოქსიდის სინთაზადან მიღებული აზოტის ოქსიდის დეფიციტური გამომუშავების როლს დიაბეტური ნეფროპათიის პათოგენეზში. უფრო მეტიც, შაქრიანი დიაბეტის მქონე ცხოველებმა აჩვენეს მაღალი ინფორმაციული რიბონუკლეინის მჟავა (mRNA) ენდოთელური აზოტის ოქსიდის სინთაზასთვის [Pieper GM, et al., 1997], მაშინ როცა სხვა კვლევებმა აღნიშნეს cGMP წარმოქმნის შემცირება.

ინდუქციური აზოტის ოქსიდის სინთაზა (iNOS) ძალიან მნიშვნელოვანია შაქრიანი დიაბეტის პათოფიზიოლოგიაში. ახალი კვლევები ცხადყოფს, რომ ვირთხეებში შაქრიანი დიაბეტის პროგრესირების დროს ენდოთელური აზოტის ოქსიდის სინთაზას დაქვეითებულ წარმოქმნას თან ახლავს ინდუქციური აზოტის ოქსიდის სინთაზას და ნიტროთიროზინის ექსპრესიის გაზრდა [Nagareddy PR, et al., 2005]. ეს აღმოჩენა ვარაუდობს, რომ ინდუქციური აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინდუქცია გულ-სისხლძარღვთა ქსოვილებში დამოკიდებულია შაქრიანი დიაბეტის ხანგრძლივობაზე.

In vivo კვლევებმა აჩვენა, რომ ჰიპერგლიკემიის გამო ოქსიდაციური სტრესი ვლინდება გვიანი გართულებების განვითარებამდე [Pitocco D, et al., 2009]. ეს აღმოჩენა ვარაუდობს, რომ ოქსიდაციური სტრესი გადამწყვეტ როლს ასრულებს შაქრიანი დიაბეტის გვიანი გართულებების პათოგენეზში. ადამიანებზე ჩატარებულ კვლევებში ასევე დასტურდება, რომ შაქრიანი დიაბეტის დროს ენდოთელური უჯრედები ვერ აწარმოებენ აზოტის ოქსიდის საკმარის რაოდენობას (მაგ. აცეტილქოლინი, ბრადიკინინი და ა.შ.)

[Avogaro A, et al., 2006]. შემდგომმა კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ გლუკოზის სწრაფი ცვალებადობა ასოცირდება შაქრიანი დიაბეტის დროს ოქსიდაციური პროცესების ინტენსიურობასთან [Monnier L, et al., 2006] და საზიანოა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულთა ენდოთელური ფუნქციისთვის [Ceriello A, et al., 2008]. ზოგადად ეს მონაცემები ასახავს გლუკოზის სტაბილური კონტროლის მნიშვნელობას და ოქსიდაციური და ნიტროზული სტრესის პოტენციურ ჩართვას ცუდად კონტროლირებადი შაქრიანი დიაბეტის გართულებების პათოგენეზში.

### 3. მასალა და მეთოდები

კვლევა ჩატარებულია პაციენტებზე, რომლებიც გადიოდნენ მკურნალობას ენდო-კრინოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტის (საქართველო) ბაზაზე 2021 წლის აპრილიდან 2022 წლის მარტამდე. კვლევის პროტოკოლი დამტკიცებულ იქნა ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტისა და რეოლოგიის საზოგადოების მულტიდისციპლინარული უმაღლესი სკოლის ეთიკის კომიტეტის მიერ.

პაციენტების კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები: ინსულინრეზისტენტობა, პრედიაბეტი, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2.

პაციენტების კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმები: ვირუსული ჰეპატიტი, ნარკომანია, ალკოჰოლიზმი, ავთვისებიანი ონკოლოგია, სხივური/ქიმიოთერაპია.

შესწავლილი პაციენტები განაწილებულ იქნა სხვადასხვა ჯგუფში:

1. პაციენტები ინსულინრეზისტენტობით ( $n = 39$ , საშუალო ასაკი -  $36 \pm 3,4$  წელი);
2. პაციენტები პრედიაბეტით ( $n = 41$ , საშუალო ასაკი  $48 \pm 2,4$  წელი);
3. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტები ( $n = 47$ , საშუალო ასაკი  $55 \pm 5,5$  წელი), დაავადების ანამნეზი 1 წელზე ნაკლები.

პაციენტებში ინსულინრეზისტენტობის დიაგნოსტიკა ხდებოდა: ჭარბი წონა/სიმსუქნის (სხეულის მასის ინდექსი (BMI)) -  $\geq 27$ კგ/მ<sup>2</sup> და/ან წელის გარშემოწერილობა  $\geq 88$ სმ ქალებისთვის,  $\geq 102$  მამაკაცებისთვის), დისლიპიდემიის (სისხლის პლაზმაში ტრიგლიცერიდების (Tg) შემცველობა  $\geq 150$ მგ/დლ და/ან მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინი (HDL) შემცველობა  $< 50$ მგ/დლ), არტერიული ჰიპერტენზიის (არტერიული წნევა  $\geq 135/85$ mmHg ან ანტიჰიპერტენზიული მედიკამენტებით თერაპია) და ნახშირწყლების მეტაბოლური დარღვევების (HbA1c - 5,7%-6,4%, სისხლის პლაზმაში გლუკოზა უზმოდ - 100-125 მგ/დლ და საკვების მიღებიდან 2 საათის შემდეგ

140-199 მგ/დლ (გლუკოზის ტოლერანტობის დაქვეითება), HOMA ინდექსი 1.9-2.9) საფუძველზე.

პრედიაბეტის დიაგნოზი დასტურდებოდა სამი განსხვავებული ტესტიდან: გლიკოზირებული ჰემოგლობინის ტესტი (HbA1c -  $\geq 5.7\%$ - $6.4\%$ ), სისხლის პლაზმაში გლუკოზის დონე უზმოდ ( $\geq 100$ - $125$  მგ/დლ) და 2 საათის შემდეგ 75 გ პერორალური გლუკოზის მიღების ფონზე ( $\geq 140$ - $199$ მგ/დლ), ორის დადასტურების შემთხვევაში.

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დიაგნოზის დასადასტურებლად გამოყენებული იყო: გლიკოზირებული ჰემოგლობინის მაჩვენებელი, პლაზმური გლუკოზა უზმოდ ან პერორალური გლუკოზის ტოლერანტობის ტესტი (HbA1c -ის დონე  $6.5\%$  ან მეტი, უზმოდ პლაზმური გლუკოზის დონე  $126$ მგ/დლ ან მეტი, ან გლუკოზის დატვირთვის შემდეგ 2 საათის შემდეგ  $200$  მგ/დლ ან მეტი დონე).

შესწავლილ იქნა სისხლის რეოლოგიური პარამეტრები: ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსის მაჩვენებელი, ერითროციტების ფარდობითი დეფორმაციის ინდექსი, სისხლის პლაზმის სიბლანტე, აგრეთვე ერითროციტების ოსმოსური რეზისტენტობა, ერითროციტულ მემბრანაში მე-3 ზოლის ცილის ექსპრესიის ცვლილებები, სისხლის შრატის ოქსიდაციური სტრესის ინდიკატორები და აზოტის ოქსიდის შემცველობა.

### **3.1 სისხლის რეოლოგიური სტატუსის განსაზღვრა**

#### **3.1.1 ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსი**

ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსი გამოითვლება, როგორც აგრეგირებული ერითროციტების ფართობი გაყოფილი ერითროციტების სრულ ფართობზე მოცულობის ერთეულში. სისხლის ნიმუშები ცენტრიფუგირებულ იქნა და შემდეგ ნატრიუმის ციტრატის  $5\%$ -იანი ხსნარით წინასწარ გამოვლებული თომას პიპეტის გამოყენებით სისხლის (სხვა ანტიკოაგულანტების დამატების გარეშე) დაახლოებით  $0,1$  მლ იყო განზავებული საკუთარ პლაზმაში პროპორციით  $1:200$ . შერევის შემდეგ განზავებული

სისხლი მოთავსდა მინის კამერაში. ერითროციტების აგრეგაციის რაოდენობრივი ინდექსი, რომელიც შეფასდა სპეციალური პროგრამით ტექსტურის ანალიზის სისტემაში (TAS-plus, "Leitz, გერმანია), განისაზღვრებოდა აგრეგირებულ და არააგრეგირებულ წითელ უჯრედებს შორის შეფარდების მიხედვით [Mchedlishvili G. 2004].

### 3.1.2 ერითროციტების ფარდობითი დეფორმაციის ინდექსი

ერითროციტების ფარდობითი დეფორმაციის ინდექსის შეფასება მოხდა ნუკლეოპორული მემბრანული ფილტრის მეთოდის გამოყენებით, რომელიც ეფუძნება ფილტრის ძალიან მცირე ფორებში ( $5 \mu\text{m}$ , რაც ყველაზე პატარა კაპილარის დიამეტრის ტოლია) ერითროციტების გავლის სიჩქარის შეფასებას მუდმივი წნევისა ( $10 \text{ სმ წყლის სვეტი}$ ) და ტემპერატურის ( $37^\circ\text{C}$ ) პირობებში. ერითროციტები მივიღეთ სისხლის ნიმუშის ცენტრიფუგირებით  $3000 \text{ გ-ზე } 15 \text{ წუთის განმავლობაში}$ . მიღებული პლაზმა ასპირირებულ იქნა მიკროპიპეტით და დარჩენილი სისხლის უჯრედებს დაემატა ფოსფატის ბუფერში გახსნილი ( $0.2 \text{ მგ } 5 \text{ მლ-ზე}$ ) ხარის შრატის ალბუმინი. შემდეგ მეორეჯერ მოვახდინეთ სისხლის ცენტრიფუგირება  $15 \text{ წუთის განმავლობაში}$ . დალექილი ერითროციტები, ისევე როგორც ლეიკოციტებისა და თრომბოციტების თხელი ფენა, გამოეყო ფოსფატის ბუფერის დახმარებით. ეს პროცედურა განმეორდა სამჯერ. ერითროციტების მასა განზავებულ იქნა  $10\%$  ჰემატოკრიტის შემცველ ფოსფატის ბუფერში, დეფორმაციის ინდექსის შეფასების მიზნით ვსაზღვრავდით ერითროციტების ფილტრში გავლის სიჩქარეს ( $\text{მმ/წთ}$ ). გაზომვისას გამოყენებულ იქნა მაღალი ხარისხის პოლიკარბონატის ფილტრები ( $5 \mu\text{m}$  დიამეტრის ფორებით).

### 3.1.3 სისხლის პლაზმის სიბლანტე

სისხლის პლაზმის სიბლანტე ისაზღვრებოდა კაპილარული ვისკომეტრით 37°C-ზე, სადაც პლაზმის მოძრაობა კაპილარებში გამოწვეული იყო მიზიდულობის ძალით [Reid JP, et al., 2018].

### 3.2 ერთროციტების ოსმოსური რეზისტენტობის განსაზღვრა

ერთროციტების ოსმოსური რეზისტენტობა შესწავლილ იქნა მათი ლიზისის კინეტიკის საფუძველზე, რომელიც განისაზღვრებოდა მგრძობიარე ფოტო-კოლომეტრიული დიფერენციალური მეთოდით. ერთროციტები იზოტონურ ხსნარში გარეცხვის შემდეგ სუსპენდირდებოდა 0,5% ჰემატოკრიტზე (იზოტონური ხსნარი) და შემდეგ ცენტრიფუგირდებოდა (25°C, 1200გრ, 5 წთ) და შემდეგ კვლავ სუსპენდირდებოდა 0,7% NaCl-ის ხსნარში 0,05% ჰემატოკრიტზე.

ინკუბაციის დროის სხვადასხვა ინტერვალებში (ინკუბაციის 5 - 200 წთ) ჰემოგლობინის შთანთქმას ვზომავდით ტალღის სიგრძეზე 405 ნმ [Abuladze K, et al., 2022]. ერთროციტების ოსმოსური რეზისტენტობის ძირითადი პარამეტრებია: T - ერთროციტების მაქსიმალური ჰემოლიზის დრო (სფერულაციის პერიოდი) და t - დრო, რომელიც გავიდა ჰემოლიზური აგენტის შეყვანიდან ჰემოლიზის დაწყებამდე (ჰემოლიზის დაწყების დრო),  $1/t$  - ჰემოლიზის სიჩქარე განისაზღვრა ერთროციტების ლიზისის მრუდის მიხედვით.



### 3.3 ერთროციტულ მემბრანაში მე-3 ზოლის ცილის განსაზღვრა

#### 3.3.1 ერთროციტების პრეპარირება

ერთროციტების მემბრანის იზოლაციას ვახდენდით ჰასტის მეთოდით [Hasts I., Olivia I., 1989].

ანტიკოაგულანტის შემცველ ტუბებში შეგროვებული სისხლის ნიმუშები ცენტრიფუგირებულ იქნა 3000 გ-ზე 15 წუთის განმავლობაში. ერთროციტების მიღებული ნალექი 3-ჯერ გაირეცხა A ხსნარით (მოცულობის შეფარდება 1:4), რომელიც შეიცავდა 130 $\mu$ M KCl-ს და 20 $\mu$ M Tris-HCl-ს (pH-7.4). მიღებული ერთროციტული მასის ჰემოლიზისთვის ნალექს დაემატა B ხსნარი (მოცულობის შეფარდება 1:10), რომელიც შეიცავდა 5 $\mu$ M Tris-HCl-ს და 1მმ EDTA-ს და მიღებულ ნარევს ვტოვებდით მთელი ღამის განმავლობაში (დაახლოებით 15 საათის განმავლობაში). მეორე დღეს ვახდენდით სუსპენზიის ცენტრიფუგირებას 12000 გ-ზე 20 წუთის განმავლობაში. მიღებული ნალექი 2-3-ჯერ ხელახლა გაირეცხა „B“ ხსნარით გათეთრებამდე. შემდეგ ნალექი კვლავ გაირეცხა "A" ხსნარით (1:10 მოცულობით).

#### 3.3.2 ერთროციტულ მემბრანაში მე-3 ზოლის ცილის განსაზღვრა ელექტროფორეზის მეთოდით

მემბრანაში ცილის რაოდენობრივი შემცველობა შეფასდა თავსებადი დეტერგენტი ცილის ანალიზის გამოყენებით (The DC (detergent compatible) protein assay), მემბრანული ცილა იხსნებოდა Laemmli ბუფერში [Laemmli V. K. 1970]. ცილის ანალიტიკური ელექტროფორეზი ჩატარდა დისოცირებულ პირობებში 1 მმ სისქით და 6 მლ მოცულობით 12,5% გრადიენტურ პოლიაკრილამიდის გელში 0,1% ნატრიუმის დოდეცილ სულფატის გამოყენებით. მემბრანულ ცილას ვაცხელებით 10 წუთის განმავლობაში 100°C ტემპერატურაზე და ნიმუშებს მასით 20მკგ ვტვირთავდით 8% გელში ცილის კოლოიდური 0.2% Coomassie Blue G-250-ით შეღებვის მიზნით [Barbero, G., et al., 2006]. როგორც

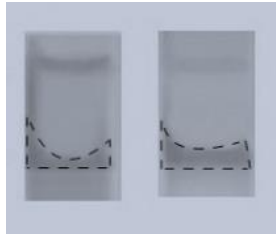
ელექტროფორეზის მარკერების სახით გამოყენებულ იქნა ცილების სტანდარტული ნაკრები (kDa).

### 3.3.3 ერთროციტულ მემბრანაში მე-3 ზოლის ცილის რაოდენობის შეფასება

მე-3 ზოლის ცილის ანალიტიკური ელექტროფორეზის მეთოდით მიღებული სურათის ფოტოასლი იბეჭდებოდა 2880 dpi (Dots Per Inch) გარჩევადობით ფოტოგრაფიულ ქაღალდზე (10x15 სმ, საშუალო სიმკვრივით 150 გ/მ<sup>2</sup>). თითოეული სურათი ცალცალკე თავსდებოდა ტექსტური ანალიზის სისტემის სპეციალურ მოწყობილობაში (TAS plus, Leitz, გერმანია), რომელიც შედგებოდა შტატივზე მოთავსებული სპეციალური ნათურისგან და გრაფიკული მონაცემების მასალის მოთავსების ფირფიტისგან, უკავშირდებოდა კომპიუტერულ სისტემასა და ინსტალაციის TAS plus სისტემის მონიტორს (რომელიც გვაძლევს გრაფიკულ სურათებზე მითითებულ უბნებში ცილის შემცველობის რაოდენობის შეფასებას).

მუქი ფრაგმენტები გრაფიკულ სურათზე (სურათი 5) ასახავს ელექტროფორეზის მეთოდით ანალიტიკურად მიღებული ცილის რაოდენობას.

სურათზე 5 სქემატურად ნაჩვენებია წერტილოვანი ხაზები, რომლებიც აყალიბებენ მუქ სეგმენტს. ეს შემოსაზღვრული ფართობი ასახავს ცილის რაოდენობას (dpi) (რაც უფრო დიდია ფართობი, მით მეტია ცილის რაოდენობა). dpi არის „Dots Per Inch“-ის აბრევიატურა, რაც ნიშნავს წერტილების (პიქსელების) რაოდენობას (ციფრული გამოსახულების წერტილი (მინიმალური ნაწილაკი) გამოსახულების გარჩევადობის ინჩზე, რომელიც უდრის 2,541 სმ-ს).



**სურათი 5.** ელექტროფორეზის მეთოდით მიღებული ცილის რაოდენობა.

წერტილოვანი ხაზი აჩვენებს ცილის რაოდენობის ამსახველ უბნებს.

### 3.4 ოქსიდაციური სტრესის ინტენსივობის განსაზღვრა

სისხლის ნიმუშებში ოქსიდაციური სტრესის ინტენსივობა განისაზღვრებოდა ლიპიდური პეროქსიდაციის პროდუქტის მალონდიალდეჰიდის (MDA) შემცველობის და სისხლის შრატში საერთო არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური აქტივობის (TAA) მიხედვით.

### 3.5 მალონდიალდეჰიდის შემცველობა სისხლის შრატში

მალონდიალდეჰიდის შემცველობა სისხლის შრატში განისაზღვრა თიობარბიტური მჟავას ანალიზის საშუალებით [Khoubnasabjafari M, Khalil A, 2015; Chrzczanowicz J, et al., 2008].

### 3.6 სისხლის შრატის საერთო ანტიოქსიდანტური აქტივობა

საერთო არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური აქტივობა განისაზღვრებოდა დეპროტეინირებული სისხლის შრატში 2,2-დიფენილ-1-პიკრილ-ჰიდრაზინის (DPPH) სკავენჯერის ანალიზის გამოყენებით [Khoubnasabjafari M, et al., 2015].

შრატის ნიმუშები (1მლ), დეპროტეინირებული 3 მლ აცეტონიტრილის დამატებით, ექვემდებარებოდა ცენტრიფუგირებას 10 წუთის განმავლობაში (4°C, 9500g). სინჯარაში გადატანილი შეგროვებული სუპერნატანტის 1 მლ-ს ემატებოდა 3 მლ DPPH და შედეგად მიღებული ხსნარის შთანთქმა ისაზღვრებოდა ტალღის სიგრძეზე 515 ნმ.

გალის მჟავასთვის აგებულ იქნა კალიბრაციის მრუდი, სადაც შთანთქმის მნიშვნელობები იყო შეტანილი. შედეგები გამოიხატებოდა გალის მჟავის ეკვივალენტებით (%).

### 3.7 საერთო აზოტის ოქსიდის შემცველობის განსაზღვრა სისხლის პლაზმაში

აზოტის ოქსიდის შემცველობა სისხლის შრატის ნიმუშებში განისაზღვრა Miranda et al. [Miranda KM, et al., 2001] მოდიფიცირებული მეთოდით. პირველ ეტაპზე ვახდენდით სისხლის შრატის ნიმუშების დეპროტეინიზაციას 100µl სისხლის შრატში 0.3M NaOH-ის ტოლი მოცულობის დამატებით (1:1). კარგად არევის შემდეგ ვაჩერებდით ოთახის ტემპერატურაზე 5 წუთის განმავლობაში. შემდეგ ვამატებდით 5% ZnSO<sub>4</sub>-ს 100მკლ-ს, კარგად ვურევდით და ვახდენდით დამატებით ინკუბაციას ოთახის ტემპერატურაზე 5 წუთის განმავლობაში. ინკუბაციის შემდეგ ნარევი ცენტრიფუგირებულ იქნა 3000 rpm-ზე 4°C-ზე 15 წუთის განმავლობაში. შემდეგ 100 µl გამჭვირვალე სუპერნატანტის ალიქვოტი შერეულ იქნა 20µl Griess-ის რეაგენტთან, რომელიც მომზადდა უშუალოდ ანალიზის წინ და შეიცავდა 0,25% VC<sub>13</sub>, 0,1% სულფანილამიდს და 0,05% N-(1-ნაფთილ)-ეთილენდიამინს (NEDD) 0,5M HCl-ს. რეაგენტის სინჯი ნიმუშის ნაცვლად შეიცავდა 100µl გამოხდილ წყალს. ნარევი ინკუბირებული იყო 30 წუთის განმავლობაში 37°C-ზე და

აბსორბცია იზომებოდა ტალღის სიგრძეზე 540 ნმ მიკრორიდერზე (Multiscan GO, Thermo Fischer Scientific, ფინეთი). ნიმუშებში აზოტის ოქსიდის მთლიანი კონცენტრაციის გამოსათვლელად გამოიყენებოდა  $\text{NaNO}_2$ -ის სტანდარტული მრუდი [Miranda KM, et al., 2001].

### 3.8 სტატისტიკური ანალიზი

ვარიაციული ანალიზი (ANOVA) (SPSS-12 for Windows) გამოყენებულ იყო მონაცემების შედარებითი ანალიზისათვის.

## 4. კვლევის შედეგები

### 4.1 პაციენტების დახასიათება

ჩვენ მიერ შესწავლილ 127 პაციენტსა და 28 ჯანმრთელ პირს შორის ასაკი ვარი-რებდა 18-82 წწ. ფარგლებში, საშუალო ასაკი - 45.5, მათ შორის იყო: 50 კაცი (პაციენტი) და 77 ქალი (პაციენტი), 15 კაცი (ჯანმრთელი პირი) და 13 ქალი (ჯანმრთელი პირი). პა-ციენტთა განაწილება ასაკისა და სქესის მიხედვით მოცემულია ცხრილში 2.

**ცხრილი 2.** პაციენტების განაწილება ასაკის მიხედვით

მონაწილეთა ასაკი	რაოდენობა	სქესი	
		კაცი	ქალი
	პაციენტები		
-20	7	3	4
21-30	14	5	9
31-40	19	6	13
41-50	26	12	14
51-60	31	12	19
61-70	18	8	10
71-80	11	4	7
81-90	1	-	1

	ჯანმრთელი პირები		
-20	4	2	2
21-30	4	2	2
31-40	4	2	2
41-50	4	2	2
51-60	6	4	2
61-70	6	3	3
71-80	-		-
81-90	-		-

შესწავლილი 127 პაციენტიდან რაოდენობის განაწილება დიაგნოზის მიხედვით მოცემულია ცხრილში 3.

**ცხრილი 3.** პაციენტთა განაწილება დიაგნოზების მიხედვით

დიაგნოზი	რაოდენობა	საშუალო ასაკი
ინსულინრესისტენტობა	39	36.83

პრედიაბეტი	41	48.77
შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2	47	54.65

შესწავლილი პაციენტების სისხლში გლიკოზირებული ჰემოგლობინის საშუალო მაჩვენებლები მოცემულია ცხრილში 4.

**ცხრილი 4.** შესწავლილი პაციენტების სისხლში გლიკოზირებული ჰემოგლობინის საშუალო მაჩვენებლები

დიაგნოზი	HbA1c (%)
კონტროლი	4.8±0.3
ინსულინრესისტენტობა	5.4±0.2
პრედიაბეტი	6.1±0.3*
შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2	9.1±0.9*

\* $p < 0.005$ , კონტროლთან შედარებით

ცხრილში 4 მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ ინსულინრესისტენტობის მქონე პაციენტებში გლიკოზირებული ჰემოგლობინის შემცველობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდება საკონტროლო მაჩვენებლების დონისაგან, ხოლო პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში გლიკოზირებული ჰემოგლობინის მაჩვენებელი მკვეთრად მატულობს.



შესწავლილი პაციენტების სისხლში გლუკოზის საშუალო მაჩვენებლები უზმოდ და გლუკოზით დათვირთვიდან 2 საათის შემდეგ მოცემულია ცხრილში 5.

**ცხრილი 5.** შესწავლილი პაციენტების სისხლში გლუკოზის საშუალო მაჩვენებლები უზმოდ და გლუკოზით დათვირთვიდან 2 საათის შემდეგ

დიაგნოზი	გლუკოზა	
	უზმოდ (მგ/დლ)	გლუკოზით დათვირთვიდან 2 საათის შემდეგ (მგ/დლ)
კონტროლი	94.3±4.7	129±10.6
ინსულინრეზისტენტობა	102.5±8.4	144.6±4.6*
პრედიაბეტი	116.2±8.9	166±23.8*
შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2	240±23.6*	390±32.7*

\* $p < 0.005$ , კონტროლთან შედარებით

ცხრილში 5 მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ ინსულინრეზისტენტობისა და პრედიაბეტის მქონე პაციენტების სისხლში გლუკოზის საშუალო მაჩვენებლები გლუკოზით დათვირთვიდან 2 საათის შემდეგ სტატისტიკურად სარწმუნოდ მატულობს საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით. პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით (T2DM) სისხლში გლუკოზის საშუალო მაჩვენებლები უზმოდ და გლუკოზით დათვირთვიდან 2 საათის შემდეგ სტატისტიკურად სარწმუნოდ მატულობს საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით.

## 4.2 სისხლის რეოლოგიური პარამეტრების ცვლილებები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

ფიგურებზე 1, 2 და 3 ნაჩვენებია სხვადასხვა ხარისხის ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის მქონე პაციენტების სისხლის რეოლოგიური პარამეტრების ცვლილებები.

ფიგურაზე 1 მოცემულია ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსის (EAI) მაჩვენებლები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში. მოყვანილი მონაცემებიდან ჩანს, რომ პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის პაციენტების ჯგუფებში ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსის მნიშვნელოვანი ზრდა დაფიქსირდა საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით (ჯანმრთელი მოხალისეების ჯგუფი), ხოლო ინსულინრეზისტენტობის მქონე პაციენტების ჯგუფში ეს პარამეტრი მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა საკონტროლო მაჩვენებლების დონისგან (ფიგურა 1).

ჩვენი კვლევის შედეგების თანახმად ერითროციტების ფარდობითი დეფორმაციის ინდექსი (ERDI) სხვადასხვა ხარისხის ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის მქონე პაციენტებში (ინსულინრეზისტენტობა, პრედიაბეტი, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2) სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად დაბალია საკონტროლო მნიშვნელობებთან შედარებით (ჯანმრთელი მოხალისეები) (ფიგურა 2). ამასთან, ერითროციტების ფარდობითი დეფორმაციის ინდექსი მცირდება ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევების დონის მატებასთან ერთად და მინიმალურია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში.

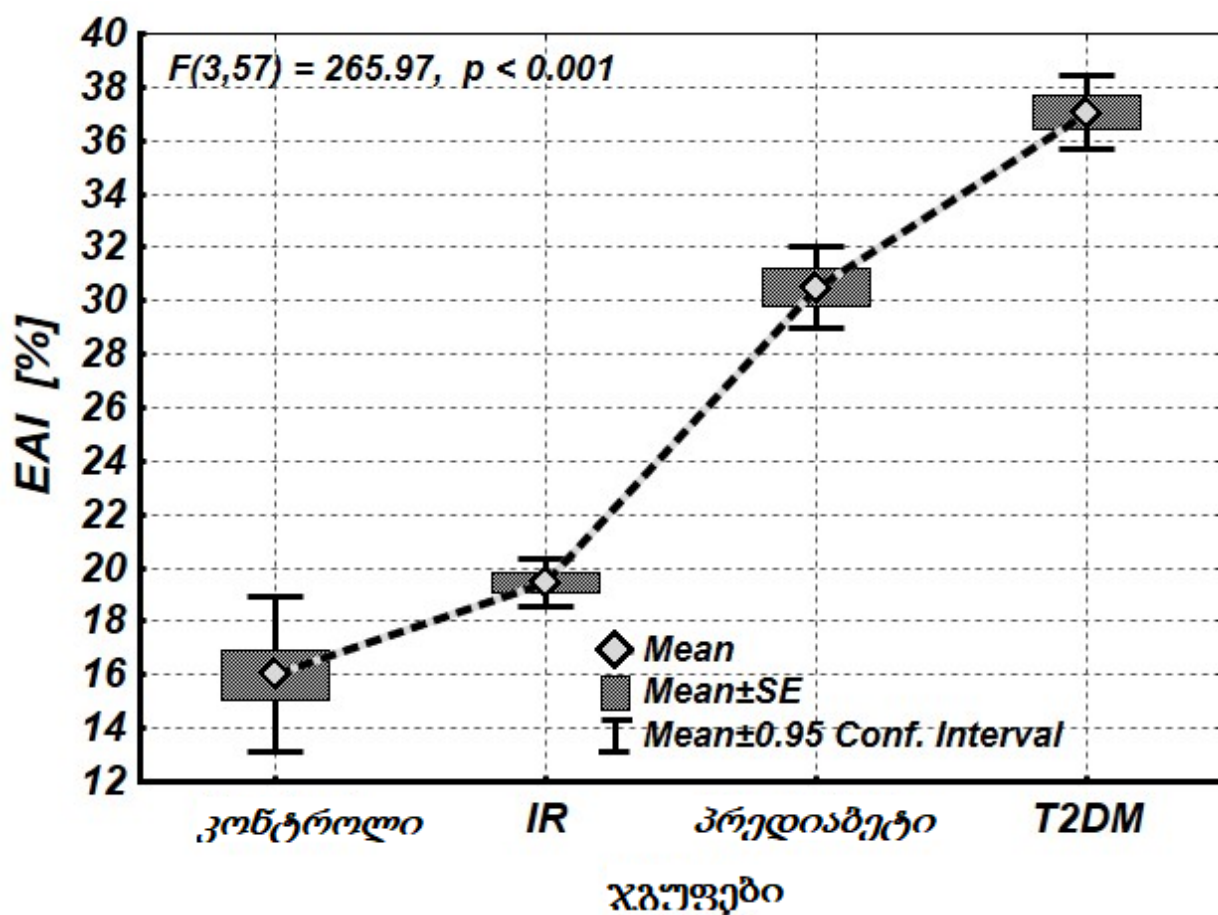
სისხლის პლაზმის სიბლანტის (BPV) მნიშვნელობა ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის მქონე პაციენტებში სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად აღემატება საკონტროლო მაჩვენებლების დონეს (ჯანმრთელი მოხალისეები). თუმცა, განსხვავება სისხლის პლაზმის სიბლანტის მნიშვნელობებს შორის სხვადასხვა ხარისხის ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის მქონე პაციენტთა ჯგუფებში (ინსულინრეზისტენტობა, პრე-

დიაბეტი, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2) მნიშვნელოვანი არ იყო (ფიგურა 3). ჩვენი კვლევის შედეგები მიუთითებს სისხლის პლაზმის სიბლანტის მატებაზე გლუკოზის მეტაბოლიზმის დარღვევის მქონე პაციენტების ყველა ჯგუფში (ინსულინრეზისტენტობა, პრედიაბეტი, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2), რამაც შეიძლება გამოიწვიოს გულ-სისხლძარღვთა გართულებების განვითარება და დაავადების პროგრესირება.

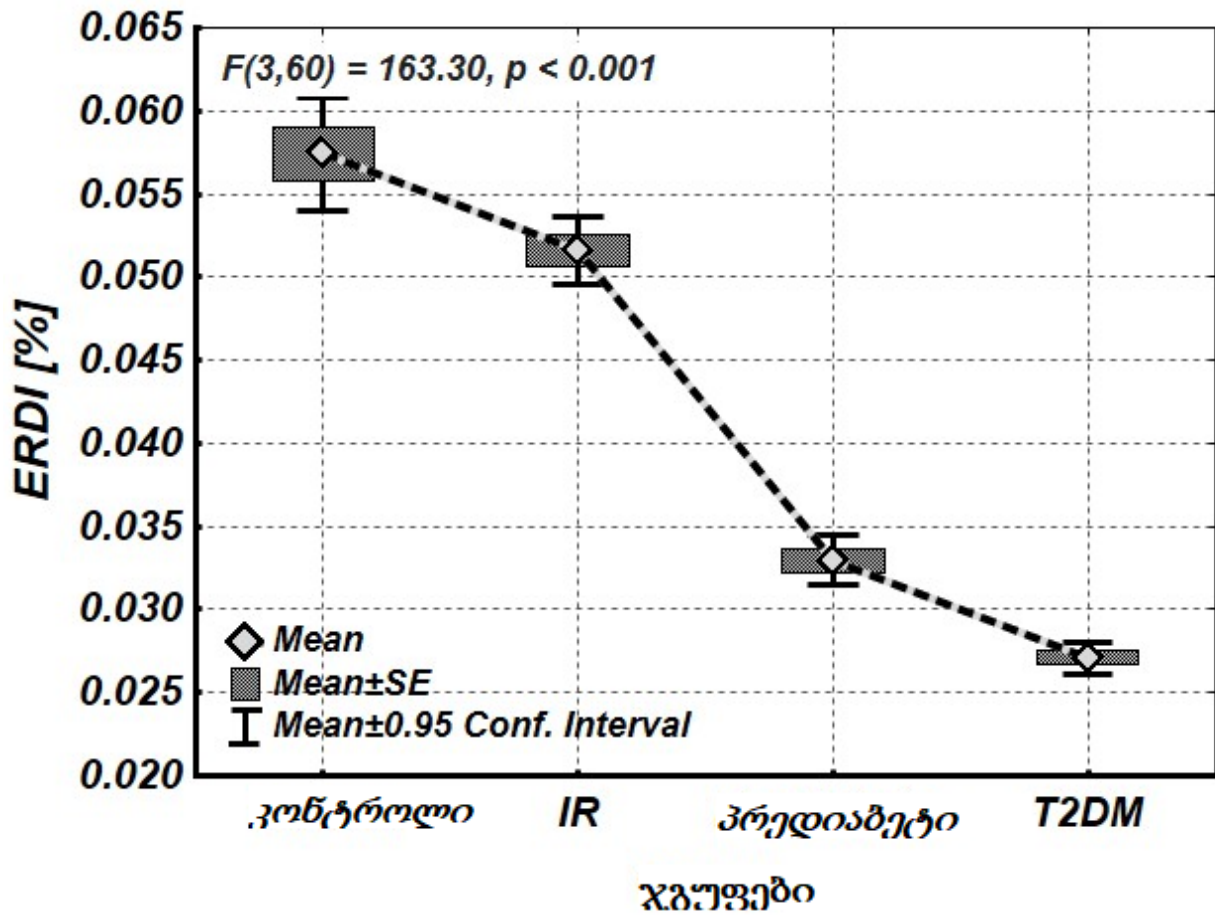
ჩვენი კვლევის შედეგები აჩვენებს ერთროციტების აგრეგაციის ინდექსის (EAI) მნიშვნელოვან ზრდას პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტების სისხლში. აგრეგაციის დროს წარმოიქმნება ერთროციტების შექცევადი სამგანზომილებიანი კომპლექსები. ეს პროცესი განისაზღვრება როგორც პლაზმური, ასევე უჯრედული ფაქტორებით.

ჩვენი კვლევის შედეგები აჩვენებს, რომ ერთროციტების დეფორმაციის ინდექსის (ERDI) სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი შემცირება გამოვლინდა ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის ადრეულ ეტაპზე (ინსულინრეზისტენტობა და პრედიაბეტი) და ძლიერდება ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევების გაძლიერებასთან ერთად. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში ამ პარამეტრების ცვლილებები კიდევ უფრო ინტენსიური იყო.

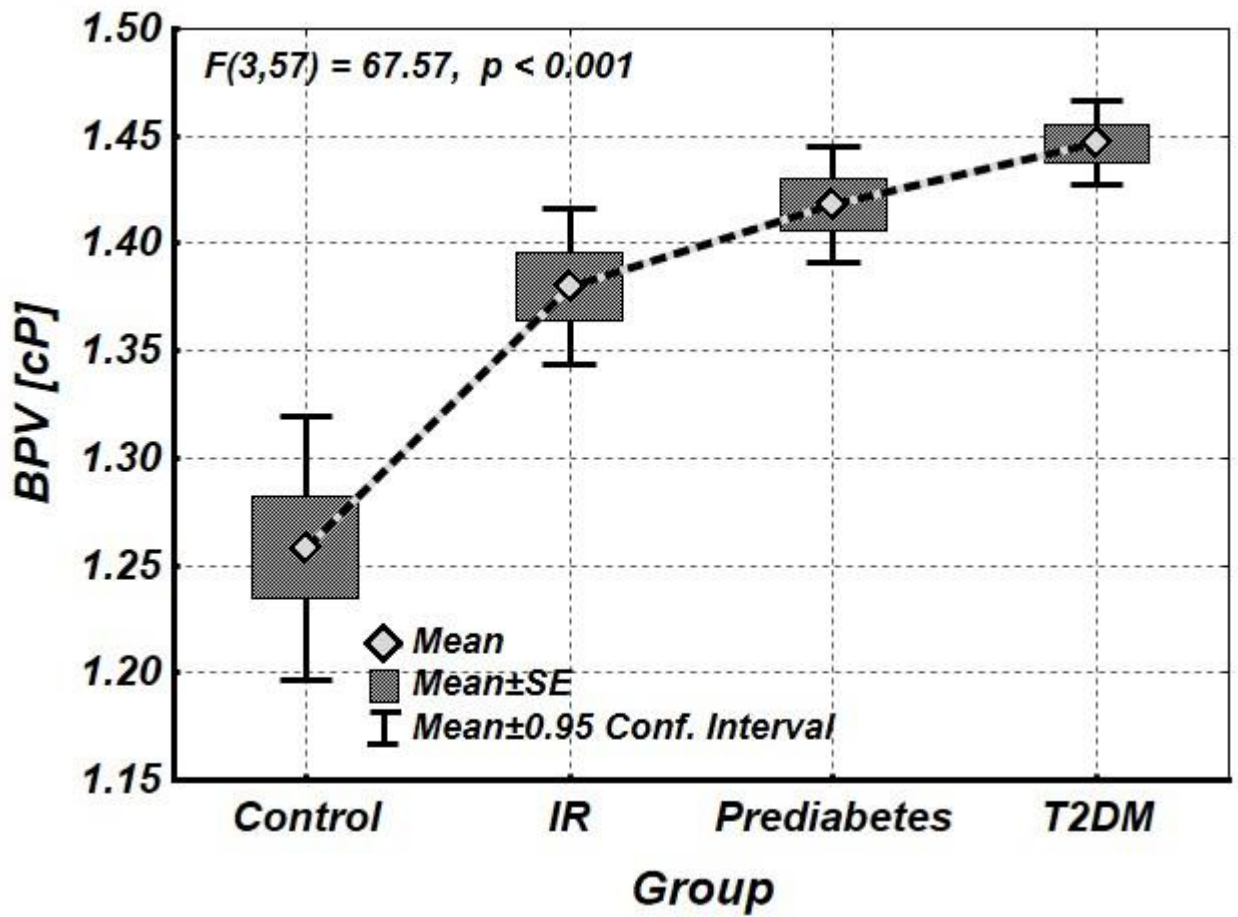
ამრიგად, ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევების, განსაკუთრებით შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს, ვლინდება სისხლის რეოლოგიური თვისებების დარღვევა, შეინიშნება სისხლის სიბლანტის გადახრები, ერთროციტების დეფორმაციისა და აგრეგაციის უნარის ცვლილებები.



ფიგურა 1. ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსის მაჩვენებლები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიამბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში



ფიგურა 2. ერითროციტების ფარდობითი დეფორმაციის ინდექსის მაჩვენებლები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში



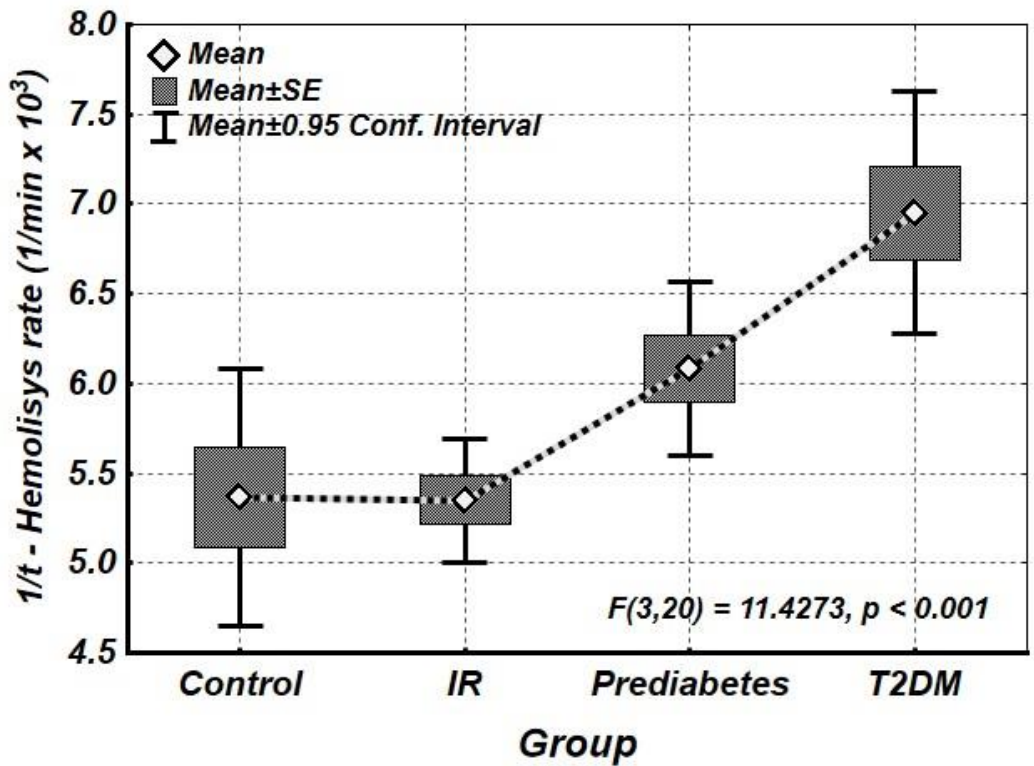
ფიგურა 3. სისხლის პლაზმის სიბლანტის მაჩვენებლები ინსულინრეზისტენტობის, პრედაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

### 4.3 ერთროციტების ოსმოსური რეზისტენტობის ცვლილებები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

ფიგურაზე 4 ნაჩვენებია ერთროციტების ოსმოსური რეზისტენტობის ცვლილებები სხვადასხვა ხარისხის ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევების (ინსულინრეზისტენტობა, პრედიაბეტი და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2) მქონე პაციენტებში.

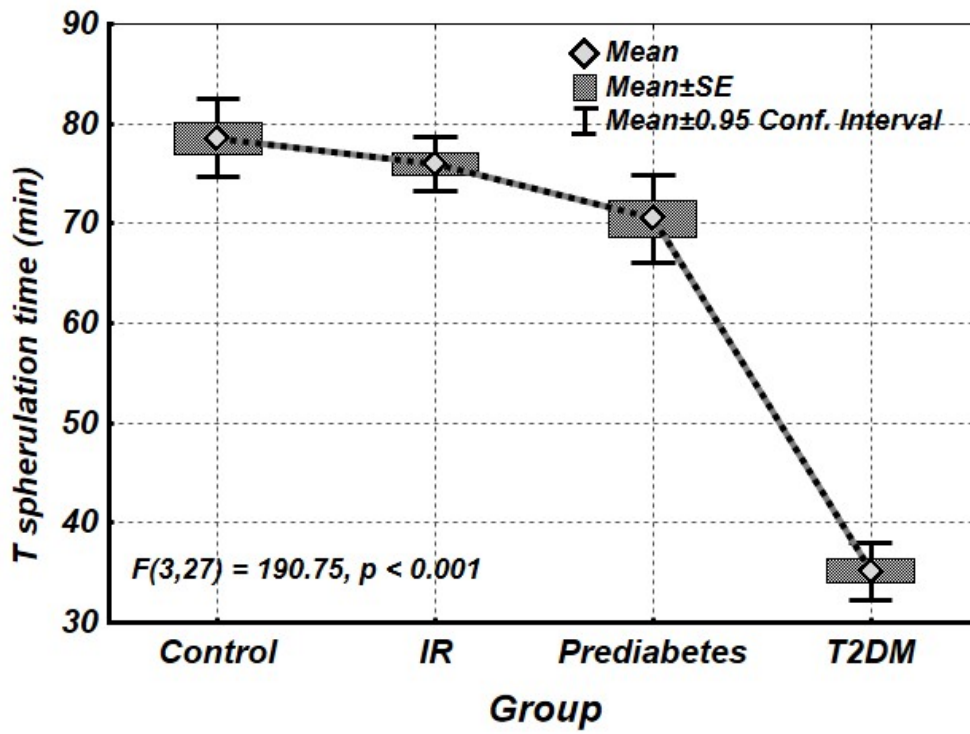
როგორც კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, ინსულინრეზისტენტობის მქონე პაციენტების ჯგუფში ერთროციტების ჰემოლიზის სიჩქარე ( $1/t$ ) და ერთროციტების სფერულაციის დრო ( $T$ ) მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა ჯანმრთელი მოხალისეების საშუალო მაჩვენებელთან შედარებით. პრედიაბეტის ჯგუფის პაციენტებში გამოიკვეთა ჰემოლიზისათვის საჭირო დროის ( $t$ ) შემცირების ტენდენცია, ხოლო შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში ერთროციტების ჰემოლიზისათვის საჭირო დროის ( $t$ ) ინტერვალი და ერთროციტების სფერულაციის დრო ( $T$ ) მნიშვნელოვნად მცირდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით (ფიგურა 4, 5).

როგორც კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, ერთროციტების ოსმოსური რეზისტენტობა მცირდება ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის ზრდასთან ერთად და განსაკუთრებით დაბალია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში.



ფიგურა 4. ერითროციტების ჰემოლიზის სიჩქარის (1/t) მაჩვენებლები ინსულინრეზისტენტობის, პრედაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში





ფიგურა 5. ერითროციტების სფერულაციის დროის (T) მაჩვენებლები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

**4.4 ერთროციტების მემბრანაში მე-3 ზოლის ცილის ექსპრესიის ცვლილებები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში**

ცხრილში 7 და ფიგურაზე 6 ნაჩვენებია ჯანმრთელი პირებისა და ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევების სხვადასხვა ხარისხის (ინსულინრეზისტენტობა, პრე-დიაბეტი და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2) მქონე პაციენტების ერთროციტების მემბრანებში მე-3 ზოლის ცილის (100 kDa) ექსპრესიის ცვლილებები.

როგორც კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, ინსულინრეზისტენტობის მქონე პაციენტების ჯგუფში ერთროციტების მემბრანაში მე-3 ზოლის ცილის ექსპრესიის დონე სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ იცვლება ჯანმრთელი პირებისათვის დამახასიათებელ დონესთან შედარებით. პრედიაბეტის მქონე პაციენტებში მე-3 ზოლის ცილის ექსპრესიის დონე მცირდება 24%-ით ჯანმრთელი პირებისათვის დამახასიათებელ დონესთან შედარებით, ხოლო შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში მე-3 ზოლის ცილის ექსპრესიის დონე ჯანმრთელი პირებისათვის დამახასიათებელი დონის 89%-ს შეადგენს (ცხრილი 6).

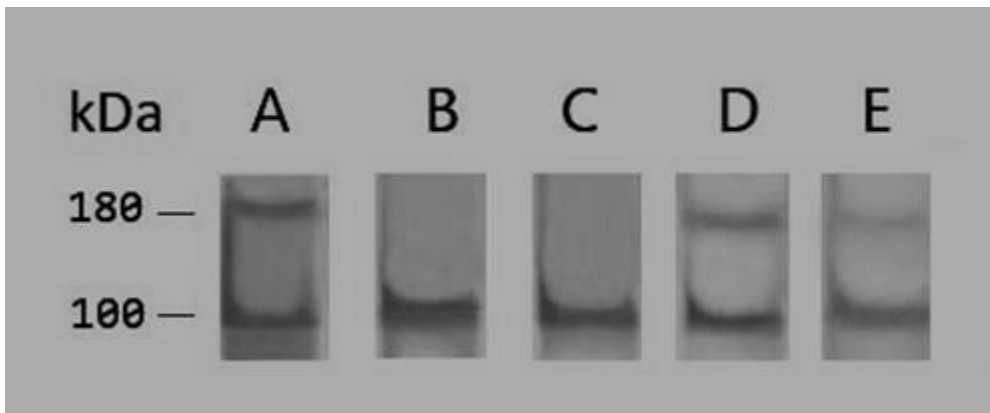
**ცხრილი 6. ერთროციტების მემბრანაში მე-3 ზოლის ცილის ექსპრესიის მაჩვენებლები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში**

	კონტროლი (ჯანმრთელი პირები)	ინსულინრეზისტენტობა	პრედიაბეტი	შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2
მე-3 ზოლის ცილა	1,47±0.04	1.38±0.07	1.13±0.04*	1.31±0.02

\*P<0.01, კონტროლთან შედარებით

ფიგურაზე 6 ნაჩვენებია ერითროციტების მემბრანული მე-3 ზოლის ცილის მონომერული (90-100 kDa) და ოლიგომერული (180 kDa) ფორმების ელექტროფორეზული აქტივობა ჯანმრთელ პირებსა და ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის სხვადასხვა ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტებში.

როგორც ფიგურიდან 6 ჩანს, ნახშირწყლების ცვლის დარღვევის მქონე პაციენტებში (C, D, E) მე-3 ზოლის ცილის ექსპრესია (90-100 kDa) შემცირებულია ჯანმრთელი პირებისათვის (B) დამახასიათებელ დონესთან შედარებით და ვლინდება მე-3 ზოლის ცილის ოლიგომერული ფორმა (oB3p, 180 kDa), ოლიგომერული ფორმის მე-3 ზოლის ცილის (oB3p) ექსპრესია მაქსიმალურია პრედიაბეტის მქონე პაციენტებში.



**ფიგურა 6.** ერითროციტების მემბრანის ცილის მე-3 ზოლის ცილის ექსპრესიის დონე (ელექტროფორეზული შთანთქმა) ჯანმრთელ მოხალისეებში (B), ინსულინრეზისტენტობის (C), პრედიაბეტისა (D) და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის (E) მქონე პაციენტებში

A - კონტროლი (ეტალონი)

B - ჯანმრთელი მოხალისეები

C - ინსულინრეზისტენტობა

D – პრედიაბეტი

E – შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2

#### 4.5 სისხლში ოქსიდაციური სტრესის ინტენსივობა ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

ფიგურებზე 7 და 8 ნაჩვენებია სისხლის შრატში ლიპიდების პეროქსიდაციის პროდუქტის - მალონის დიალდეჰიდის (MDA) შემცველობის და სისხლის შრატის საერთო არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური აქტივობის (TAA) ცვლილებები ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევების სხვადასხვა ხარისხის (ინსულინრეზისტენტობა, პრედიაბეტი და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2) მქონე პაციენტებში.

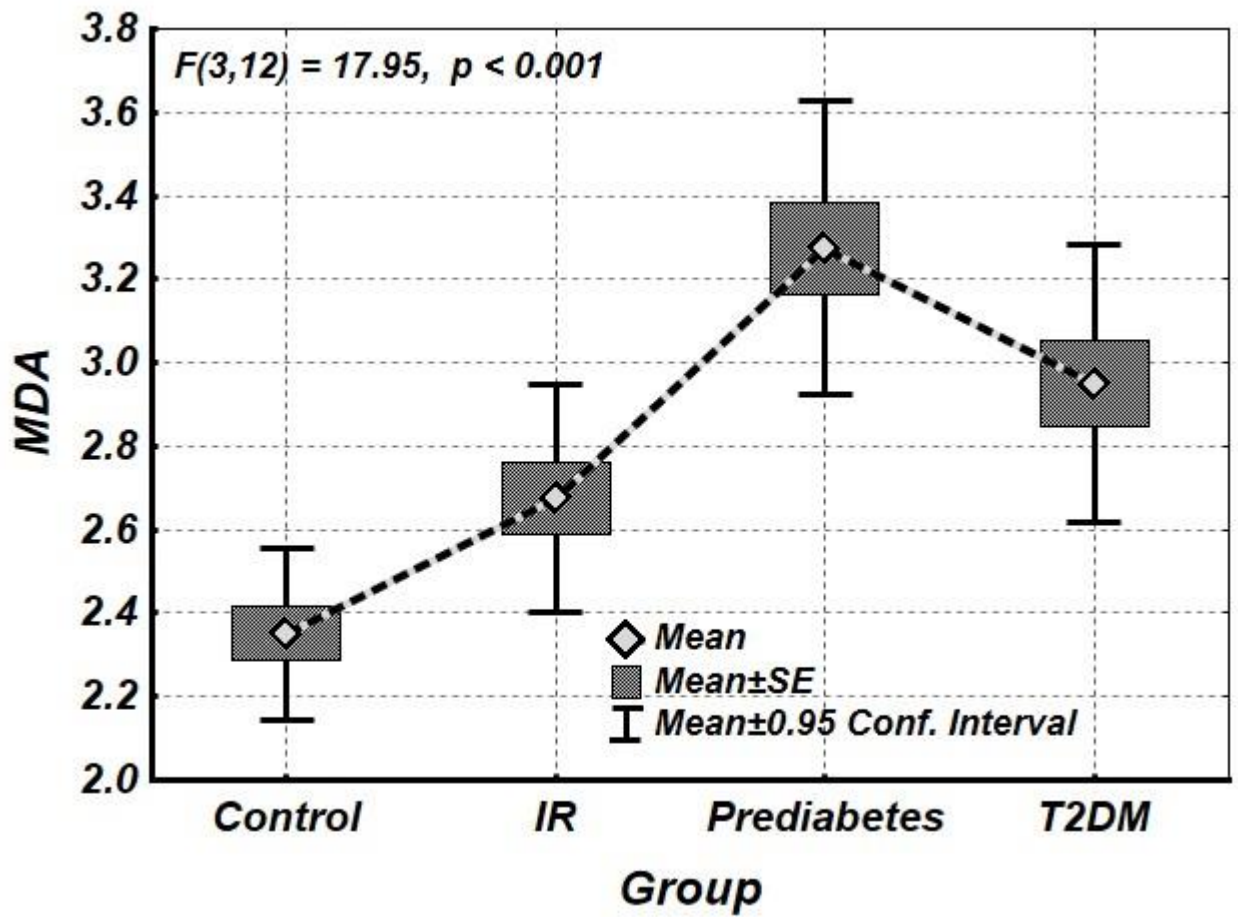
ჩვენი კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ინსულინრეზისტენტობისა და პრედიაბეტის მქონე პაციენტების სისხლის შრატში მალონის დიალდეჰიდის შემცველობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ იზრდება ჯანმრთელი პირებისათვის დამახასიათებელ დონესთან შედარებით, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტების სისხლის შრატში მალონის დიალდეჰიდის შემცველობა სტატისტიკურად არასარწმუნოდ ქვეითდება პრედიაბეტის მქონე პაციენტებისათვის დამახასიათებელ დონესთან შედარებით (ფიგურა 7).

ინსულინრეზისტენტობისა და პრედიაბეტის მქონე პაციენტების სისხლის შრატში საერთო არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური აქტივობის მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ ქვეითდება ჯანმრთელი პირებისთვის დამახასიათებელ დონესთან შედარებით, თუმცა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტების სისხლის შრატში საერთო არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური აქტივობის მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ იზრდება პრედიაბეტით დაავადებული პაციენტებისთვის დამახასიათებელ შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით (ფიგურა 8).

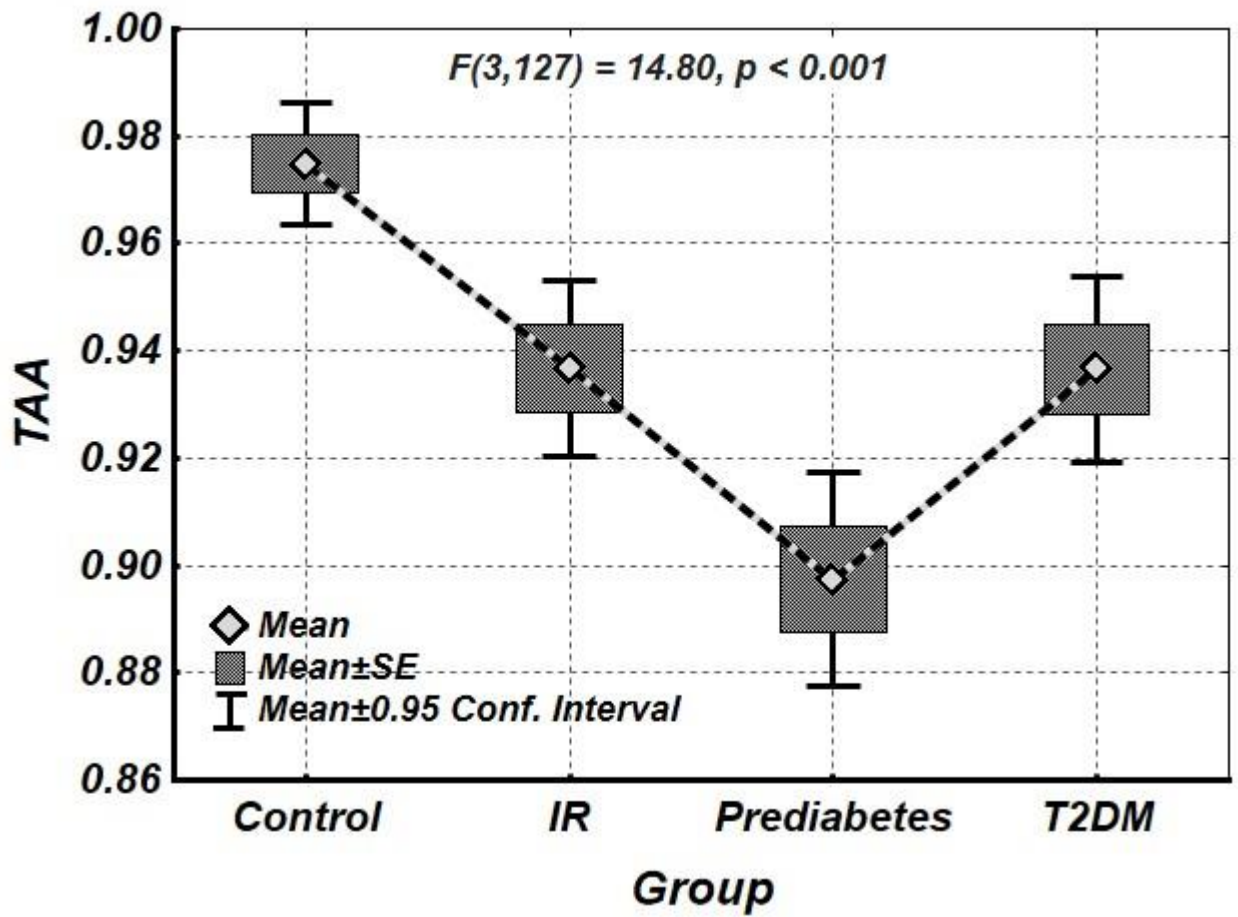
ჩვენი კვლევის შედეგების მიხედვით, ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის მქონე შესწავლილი ყველა ჯგუფის პაციენტებში (ინსულინრეზისტენტობა, პრედიაბეტი და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2) სისხლის შრატში გამოვლინდა მალონის დიალდეჰიდის შემცველობის ზრდა და საერთო არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური აქტივობის დონის შემცირება ჯანმრთელი პირებისთვის დამახასიათებელ დონესთან შედარებით. განსა-

კუთრებით დაბალი საერთო არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური აქტივობა (და მაღალი მალონის დიალდეჰიდი) გამოვლინდა პრედიამეტის მქონე პაციენტებში, რაც მიუთითებს ამ ჯგუფის პაციენტებში ოქსიდაციური სტრესის საგრძნობ ინტენსიფიკაციაზე. ეს შეიძლება იყოს გამოწვეული პრედიამეტით დაავადებული პაციენტების სისხლში აუთვისებელი გლუკოზის დონის მომატებით და ანტიოქსიდანტური სისტემის არასაკმარისი კომპენსაციური აქტივაციით ოქსიდაციური სტრესის ინტენსივობის საპასუხოდ.

ნახშირწყლოვანი მეტაბოლიზმის დარღვევების პროგრესირების შემდგომ ეტაპზე (შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის ჯგუფი) შესაძლებელია ადგილი აქვს სისხლის არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის კომპენსაციურ (მაგრამ არასაკმარის) აქტივაციას (დაბალმოლეკულური ანტიოქსიდანტური ნაერთების გაძლიერებული წარმოქმნის ხარჯზე), რასაც თან ახლავს ოქსიდაციური პროცესების ინტენსივობის შემცირება და სისხლის შრატში მალონის დიალდეჰიდის დონის არასარწმუნო დაქვეითება.



ფიგურა 7. სისხლის შრატში ლიპიდების პეროქსიდაციის პროდუქტის მალონის დიალდეჰიდის შემცველობის მაჩვენებლები ინსულინრეზისტენტობის, პრედაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში



ფიგურა 8. სისხლის შრატის საერთო არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური აქტივობის მაჩვენებლები ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

#### 4.6 სისხლში საერთო აზოტის ოქსიდის შემცველობა ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

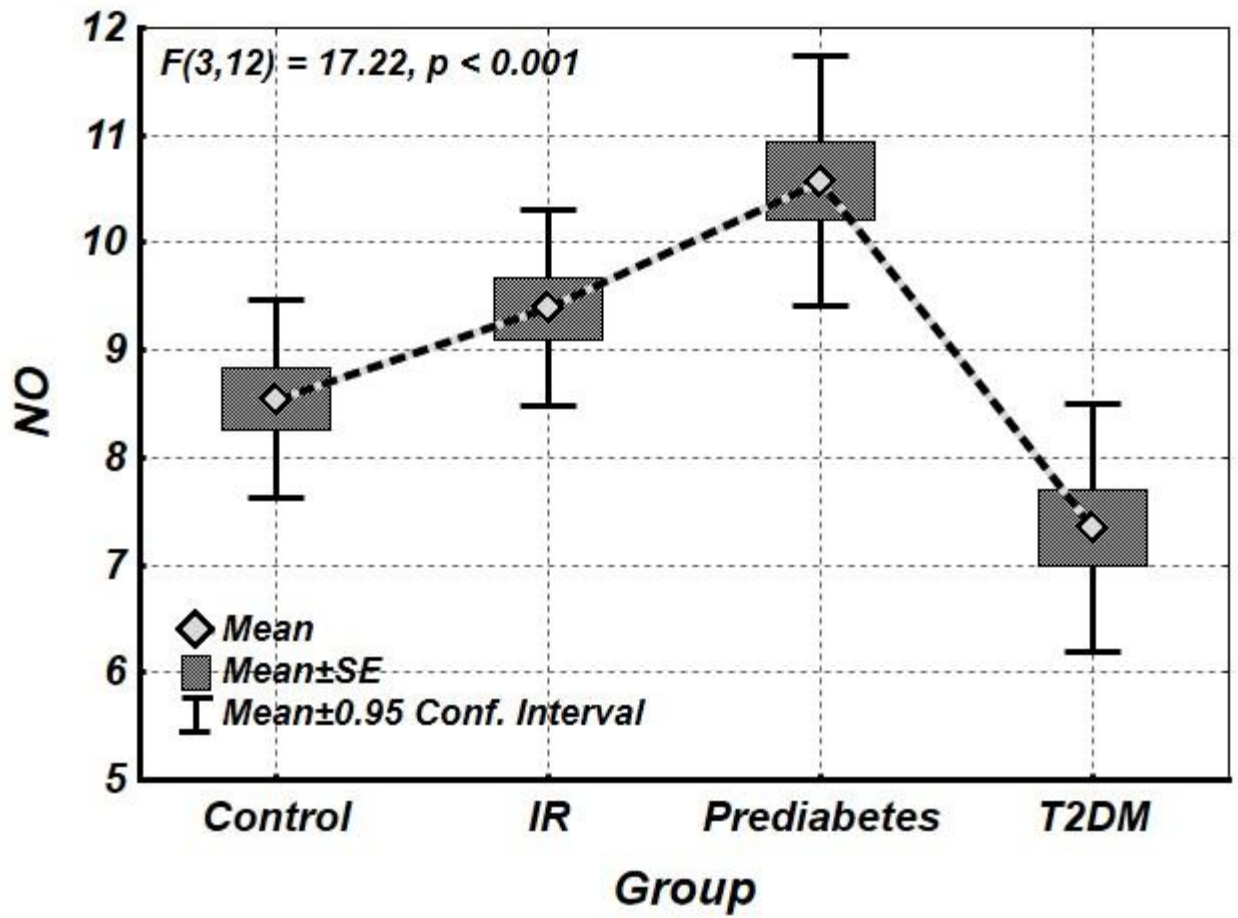
ფიგურაზე 9 ნაჩვენებია ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის სხვადასხვა ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტების სისხლის შრატში აზოტის ოქსიდის შემცველობის ცვლილებები. ჩვენი კვლევის შედეგების მიხედვით, ინსულინრეზისტენტობით დაავადებულთა პაციენტების სისხლის შრატში აზოტის ოქსიდის დონე მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა ჯანმრთელი პირებისთვის დამახასიათებელი აზოტის ოქსიდის შემცველობასთან შედარებით, პრედიაბეტის მქონე პაციენტებში სისხლის შრატში აზოტის ოქსიდის შემცველობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ იზრდება ჯანმრთელი პირებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით (ფიგურა 9).

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტების სისხლის შრატში აზოტის ოქსიდის დონე მცირდება ჯანმრთელი პირებისათვის დამახასიათებელ აზოტის ოქსიდის მაჩვენებლის დონემდე (ფიგურა 9).

ჩვენ მიერ გამოვლენილი აზოტის ოქსიდის დონის მომატება პრედიაბეტის მქონე პაციენტების სისხლის შრატში განპირობებულია, სავარაუდოდ, ამ პაციენტთა ჯგუფში ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციით (რაზედაც მიუთითებს სისხლის შრატში მალონის დიალდეჰიდის დონის მომატება და საერთო არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური აქტივობის დაქვეითება).

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტების სისხლის შრატში აზოტის ოქსიდის დონის შემცირება შეიძლება იყოს განპირობებული ამ ნაერთის ოქსიდაციური დეგრადაციით და პეროქსინიტრიტის წარმოქმნით.





ფიგურა 9. სისხლის შრატში აზოტის ოქსიდის შემცველობის ცვლილებები ინსულინ-რეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

## 5. შედეგების განხილვა

ქრონიკული ჰიპერგლიკემია შაქრიანი დიაბეტის გართულებების განვითარების მთავარი აღიარებული ფაქტორია. ჩვეულებრივ, ქრონიკული ინსულინრეზისტენტობა იწვევს ჰიპერგლიკემიას,  $\beta$ -უჯრედების ფუნქციის თანდათანობით შემცირებას (პრე-დიაბეტი) და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარებას.

ინსულინის რეზისტენტობისადმი მიდრეკილება არის ადამიანის ორგანიზმის ისტორიულად ჩამოყალიბებული ადაპტაციის მექანიზმი გარე პირობების ცვლილებების მიმართ, რათა შეინარჩუნოს ენერგეტიკული ბალანსი და ყველა ორგანოსა და სისტემის ნორმალური ფუნქციონირება [Tensen M.D. 1998; McCarthy M, 2001]. ინსულინრეზისტენტობის განვითარებით ირღვევა ორგანიზმის მეტაბოლური რეაქცია ენდოგენურ ან ეგზოგენურ ინსულინზე, რაც იწვევს ინსულინის მაღალ კონცენტრაციას სისხლის პლაზმაში გლუკოზის დონესთან შედარებით, რა დროსაც ირღვევა ინსულინის მოქმედების ყველა ფიზიოლოგიური ასპექტი - ზემოქმედება ცილოვან და ცხიმოვან ცვლაზე, სისხლძარღვთა ენდოთელიუმზე როგორც კომპლექსურად, ასევე ერთმანეთისგან დამოუკიდებლად.

ინსულინრეზისტენტობა ვლინდება ყოველ მეოთხე პრაქტიკულად ჯანმრთელ ადამიანში. რამდენიმე ფიზიოლოგიური მდგომარეობა (სიბერე, ორსულობა, ჰიპოდინამია) ხელს უწყობს ინსულინრეზისტენტობის განვითარებას, თუმცა უფრო ხშირად ეს გამოწვეულია პათოლოგიური პირობებით - გენეტიკური დეფექტებით, ჭარბი წონით, არტერიული ჰიპერტენზიით, დისლიპიდემიით, ინსულინის გადამტანი ცილების მოლეკულური დეფექტებით და ა.შ. [Wolosowicz M, et al., 2022,]. ინსულინრეზისტენტობის მიზეზებია ინსულინის რეცეპტორის ცილის, გლიკოგენის სინთაზას, ჰორმონ-მგრძნობიარე ლიპაზას, ბეტა-3 ადრენერგული რეცეპტორების, TNF- $\alpha$ -ს გენების და ინსულინის სიგნალების გადამცემი ცილების მოლეკულური დეფექტები [Wolosowicz M, et al., 2022]. ხშირად ქრონიკული ინსულინრეზისტენტობის ფონზე, რაც იწვევს ჰიპერგლიკემიას და  $\beta$ - უჯრედების ფუნქციის თანდათანობით დაქვეითებას

(პრედიაბეტი), ვითარდება შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 , რომელიც არის დაავადების პროგრესირების კლასიკური ფორმა [Alberti K. Et al., 2002; Khan RMM, et al., 2019].

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის პრევენციისთვის საჭიროა ინსულინის რეზისტენტობისა და სხვა პათოლოგიური ფაქტორების, რომლებიც იწვევს შაქრიანი დიაბეტის განვითარებას (ბეტა უჯრედების დისფუნქციას), შენელება ან შეჩერება. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის ადრეული დიაგნოსტიკა და პრევენცია არის ყველაზე ეფექტური და ეკონომიკურად მიზანშეწონილი სტრატეგია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის ქრონიკული გართულებებისა და სიკვდილიანობის შესამცირებლად [Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. 2018. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2018; Barry E., et al., 2017; William H. Herman, 2017]. ამ მხრივ განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ახალი პარამეტრების მონიტორინგი და შესწავლა, კლინიკურ პრაქტიკაში ახალი მეთოდების დანერგვა, რომლებიც შეიძლება ეფექტურად იყოს გამოყენებული გლუკოზის მეტაბოლიზმის დარღვევის გართულებების ადრეული დიაგნოსტიკისთვის. ეს ეფექტურად იმოქმედებს პაციენტების სიცოცხლის ხანგრძლივობასა და ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებაზე.

გლუკოზის მომატებული დონე გავლენას ახდენს სისხლის ჰემორეოლოგიურ პარამეტრებზე (ჰემატოკრიტი, პლაზმის ცილები, სიბლანტე, ერითროციტების დეფორმაცია და ა.შ.), რასაც თან ახლავს მიკროცირკულაციის გენერალიზებული დარღვევა, ქსოვილის პერფუზიის დაქვეითება და მძიმე ქრონიკული იშემიის განვითარება, რაც დიაბეტური რეტინოპათიის, ნეფროპათიის, კიდურებზე წყლულების გაჩენის მიზეზი შეიძლება გახდეს [Cho YI, et al., 2008].

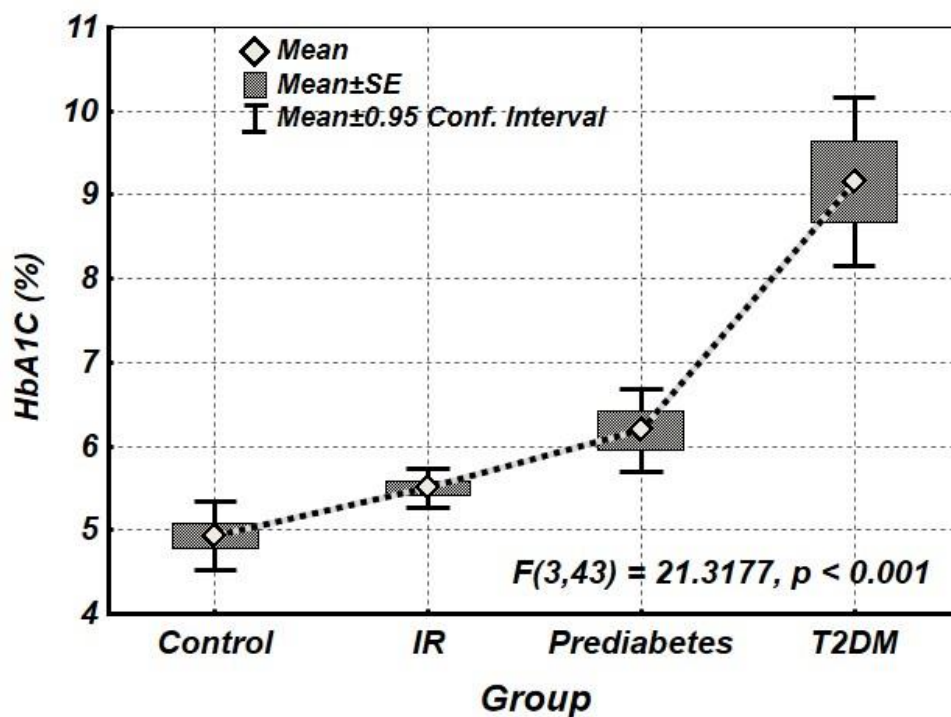
გლუკოზა ერითროციტების ძირითადი სუბსტრატია. ხანგრძლივი ჰიპერგლიკემიის პირობებში ერითროციტების მორფოლოგია, მეტაბოლიზმი და ფუნქცია განიცდის რიგ ცვლილებებს, რაც გავლენას ახდენს ჰემორეოლოგიასა და მიკროცირკულაციაზე [Wang Y, et al., 2021].

რა პროცესები ვითარდება ერითროციტებში და რა უკუკავშირია ამ ცვლილებებსა და შაქრიანი დიაბეტის პროგრესირებას შორის? რა მნიშვნელობა აქვს ამ ცვლილებებს შაქრიანი დიაბეტის დიაგნოსტიკაში, მკურნალობასა და პროგნოზირებაში?

ამ სადისერტაციო ნაშრომში ჩვენ მიზნად დავისახეთ შეგვესწავლა ჰიპერგლიკემიის პროგრესირების ფონზე ერითროციტებში განვითარებული ცვლილებები და გამოგვევლინა ამ ცვლილებებთან დაკავშირებული ინდიკატორები, რომლებიც შეიძლება გამოყენებულ იქნეს ნახშირწყლოვანი მეტაბოლიზმის დარღვევასთან დაკავშირებული დაავადებების პროგრესირების მონიტორინგისთვის.

სისხლში ჭარბი დაგროვებისას გლუკოზა უკავშირდება ერითროციტების ჰემოგლობინს. გლიკოზირებული ჰემოგლობინი (HbA1c) (Hb-ის ფრაქცია, in vivo წარმოებული გლუკოზის არაფერმენტული შეერთებით Hb A ბეტა ჯაჭვების N-ტერმინალურ ამინომჟავებთან [Debevec T, et al., 2017]) არის ჰემოგლობინის არაფერმენტული გლიკოლიზაციის პროდუქტი და ასახავს სისხლში გლუკოზის საშუალო კონცენტრაციას ბოლო 3 თვის განმავლობაში. კლინიკურად გლიკოზირებული ჰემოგლობინი ჩვეულებრივ გამოიყენება, როგორც შაქრიანი დიაბეტის მნიშვნელოვანი დიაგნოსტიკური მარკერი [American Diabetes Association, “Standards of medical care in diabetes–2012]. გლიკოზირებული ჰემოგლობინის დონე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო ჩვენ მიერ შესწავლილ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში ინსულინრეზისტენტობისა და პრედიაბეტური ჯგუფების პაციენტებთან შედარებით (ფიგურა 10).

გლიკოზირებულ ჰემოგლობინს აქვს  $O_2$ -ის შეერთების გაძლიერებული უნარი, გლიკოზირებული ჰემოგლობინი ადვილად არ იშლება, ამიტომ მისი მაღალი კონცენტრაცია იწვევს უჯრედებში ჟანგბადის გათავისუფლების სირთულეებს და ერითროციტების ჟანგბადის მიმწოდებელი ფუნქციის შემცირებას [Weykamp C., 2013]. გახანგრძლივებული სისტემური ჰიპერგლიკემია და ჰიპოქსია ხელს უწყობს ჟანგბადის რეაქტიული ნაერთების გაძლიერებულ წარმოქმნას [Fiorentino TV, et al., 2013; Debevec T., et al., 2017].



ფიგურა 10. სისხლში გლიკოზირებული ჰემოგლობინის შემცველობის ცვლილებები ინსულინრეზისტენტობის, პრედაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

მრავალი ფერმენტული და არაფერმენტული ანტიოქსიდანტები (როგორცაა ვიტამინი E, კატალაზა, სუპეროქსიდის დისმუტაზა (SOD), გლუტათიონი (GSH) და ა.შ. [Contreras-Zentella ML, et al., 2019]) წარმოქმნიან ანტიოქსიდანტურ სისტემას, რომელიც იცავს უჯრედებს ჟანგბადის რეაქტიული ნაერთების ოქსიდაციური დაზიანებისგან. ჟანგბადის რეაქტიული ნაერთების გაძლიერებული წარმოქმნის პირობებში ეს მექანიზმები შეიძლება არასაკმარისი იყოს (დაქვეითების, განლევის შედეგად), რაც ხელს უწყობს ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციას.

შაქრიანი დიაბეტის მქონე პირებში გამოვლენილია ანტიოქსიდანტური შესაძლებლობების შემცირება, რაც ხელს უწყობს ოქსიდაციურ სტრესს. უჯრედული

ანტიოქსიდანტური დაცვის მექანიზმების დაქვეითება, მათ შორის, გლუტათიონის რედოქს სისტემის და ვიტამინი C - ვიტამინ E ციკლის, მნიშვნელოვნად ზრდის ქანგვითი სტრესისადმი მგრძობელობას. იყო მცდელობა შემცირებულიყო ოქსიდაციური სტრესით განპირობებული უჯრედული ცვლილებები შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში ბუნებრივი ანტიოქსიდანტების, განსაკუთრებით E და C ვიტამინების დამატებით. ლიპოის მჟავას დონე ასევე მცირდება შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში. ლიპოის მჟავა დიდი ხანია გამოიყენება დიაბეტური ნეიროპათიის სამკურნალოდ. ბოლოდროინდელი მტკიცებულებები მიუთითებს, რომ ის ზრდის ინსულინის მგრძობელობას შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში [Evans JL, Goldfine ID., 2000]. ლიპოის მჟავა არის ბუნებრივი ანტიოქსიდანტი და მონაწილეობს უჯრედული ანტიოქსიდანტური დაცვის ჩამოყალიბებაში გლუტათიონის დონის ამაღლებით.

ოქსიდაციური სტრესის პირობებში სისხლძარღვების კედლებში აქტიურდება მრავალი რედოქს-მგრძობიარე მეტაბოლური გზები (ბირთვული ფაქტორი კაპა-B, აქტივატორი ცილა-1 და ჰიპოქსიით ინდუცირებული ფაქტორი), ფერმენტული სისტემები (თიროზინ კინაზები და მიტოგენით გააქტიურებული პროტეინკინაზები, სტრეს-გააქტიურებული ცილოვანი კინაზები, ინდუქციური აზოტის ოქსიდის სინთაზა (iNOS)), რომლებიც პასუხისმგებელნი არიან მრავალი პროანთებითი ციტოკინების, ზრდის ფაქტორების, ადჰეზიური მოლეკულების, თავისუფალი აზოტის ოქსიდის (NO), პროათეროგენული გენების ექსპრესიაზე, სისხლძარღვების გლუვი კუნთების უჯრედების პროლიფერაციაზე, დიფერენციაციასა და ზრდაზე, სისხლძარღვთა რემოდელირებაზე და ენდოთელური უჯრედების აპოპტოზზე [Baskurt OK, et al., 1998].

კლინიკური და ექსპერიმენტული კვლევების მონაცემები მოწმობს, რომ ქანგბადის რეაქტიული ნაერთების გამომუშავება იზრდება შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს და შაქრიანი დიაბეტის განვითარება დაკავშირებულია ოქსიდაციურ სტრესთან [Morabito R, et al., 2020]. ოქსიდაციური სტრესი იწვევს გლუკოზის შეწოვის დარღვევას კუნთოვან და ცხიმოვან უჯრედებში და ამცირებს ინსულინის სეკრეციას ბეტა უჯრედებიდან (Rudich A. et al., 1998; Maddux BA, et al., 2001).

მრავალმა კვლევამ დაადასტურა ოქსიდაციური სტრესის გადამწყვეტი როლი ინსულინის რეზისტენტობის განვითარებაში, როგორცაა მეტაბოლური სინდრომი, სიმსუქნე და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 [Atabek ME, et al., 2004; Block G, et al., 2002]. ანტიოქსიდანტური უნარის დაქვეითება, ლიპიდების, დნმ-ისა და ცილების დაჟანგვის პროდუქტების, ჟანგბადის რეაქტიული სახეობების გაზრდილი წარმოქმნა დაფიქსირდა სისხლის პლაზმაში, შარდსა და სხვადასხვა ქსოვილებში, რაც მიუთითებს სისტემურ და ორგანოს სპეციფიკურ ოქსიდაციურ სტრესზე. ბოლოდროინდელი კვლევები ადასტურებენ ინფორმაციას სისტემური ოქსიდაციური სტრესის შესახებ, რაც ვლინდება სისხლსა და შარდში ლიპიდური პეროქსიდაციის პროდუქტის F2-იზოპროსტანის (8-ეპი-პროსტაგლანდინი F2 $\alpha$ ) გაზრდილი დონის გამოვლენას შაქრიანი დიაბეტის როგორც ტიპი 1-ის, ასევე ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში [Davi G, et al., 2003; Davi G, et al., 1999] და სიმსუქნის დროს. აღსანიშნავია, რომ ეს მარკერი დაკავშირებულია სისხლში გლუკოზის დონის მატებასთან და გლუკოზის ცვალებადობასთან [Monnier L., 2006] და მცირდებოდა ანტიდიაბეტური მკურნალობის ჩართვის შემდეგ [Davi G, et al., 1999]. კერძოდ, ნაჩვენებია იქნა ოქსიდაციური სტრესის ჩართვა შაქრიანი დიაბეტის ტიპი 1-ის ადრეულ ფაზებში, ბალანსის დარღვევა შარდმჟავას (ძლიერი ანტიოქსიდანტი) და ასიმეტრიულ-დიმეთილ-L-არგინინს შორის [Pitocco D, et al., 2009]. როგორც ზემოთ იყო აღწერილი, ჟანგბადის რეაქტიულ სახეობებსა და აზოტის რეაქტიულ სახეობებს შეუძლიათ პირდაპირ იმოქმედონ ადიპონექტინის ექსპრესიაზე. გასათვალისწინებელია, რომ სისხლის პლაზმასა და შარდში ლიპიდური პეროქსიდაციის მარკერები, რომლებიც მიუთითებენ სისტემურ ოქსიდაციურ სტრესზე, დაკავშირებულია მოცირკულირე ადიპონექტინის დაბალ დონეებთან.

დადებითი კორელაცია დაფიქსირდა მალონდიალდეჰიდის (MDA) დონესა და შაქრიანი დიაბეტის ხანგრძლივობას შორის [Chistyakova OV, et al., 2017]. აღინიშნა რომ ლიპიდური პეროქსიდაციის გაძლიერება იწვევს ინსულინის რეცეპტორების ცვლილებებს, რადგან მალონის დიალდეჰიდი კოვალენტურად აკავშირებს როგორც ლიპიდებს, ასევე ცილებს უჯრედულ მემბრანებში ჯვარედინი კავშირების წარმოქმნით [Giacco F., Brownlee M., 2010; Bigagli E., Lodovici M., 2019]. ეს იწვევს ინსულინის

რეცეპტორების ჩართულობის დარღვევას, ინსულინდაკავშირების რაოდენობის შემცირებას და შეიძლება გახდეს ინსულინრეზისტენტობის მიზეზი [Ighodaro OM., 2018].

ჰიპერგლიკემიამ პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტის დროს შეიძლება გამოიწვიოს ოქსიდაციური სტრესი და პროანთებითი ფაქტორების რეგულაცია, რაც საბოლოოდ იწვევს სისხლძარღვთა დისფუნქციას. შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში ოქსიდაციური სტრესი იწვევს დიაბეტური რეტინოპათიის, დიაბეტური ნეფროპათიის განვითარებას, ზრდის პაროდონტიტის განვითარების რისკს.

ჩვენ შევისწავლეთ სისხლის შრატის საერთო არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობა (TAA) ინსულინრეზისტენტობის, პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში და გამოვავლინეთ მისი დაქვეითება ჯანმრთელი პირებისთვის დამახასიათებელ ანალოგიურ მაჩვენებლებთან შედარებით (ფიგურა 8). ამავდროულად ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის სხვადასხვა ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტების სისხლის შრატში დაფიქსირდა მალონის დიალდეჰიდის (MDA) მომატებული შემცველობა (ფიგურა 7), რაც მემბრანული ლიპიდების პეროქსიდაციული პროცესების ინტენსიფიკაციაზე მიუთითებს.

სხვადასხვა კვლევებში ნაჩვენებია ლიპიდების, ცილებისა და ნუკლეინური მჟავების ოქსიდაციური დაზიანების ბიომარკერების ზრდა პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში კონტროლთან შედარებით [Bigagli E., et al., 2021 Chandra K, et al., 2019; Ghasemi-Dehnoo M, et al., 2020]. ნაჩვენებია, რომ პაციენტებში გაურთულებელი შაქრიანი დიაბეტით აღინიშნება თიობარბიტურის მჟავას რეაქტიული პროდუქტების გაზრდილი გენერაცია, რომელსაც თან ახლავს ანტიოქსიდანტური ფერმენტის აქტივობის შემცირება [Alghazeer R, et al., 2018].

აღსანიშნავია, რომ შაქრიანი დიაბეტის პროგრესირება ასოცირდება ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემის უკმარისობის ზრდასთან, რაც გამოიხატება ძირითადი ანტიოქსიდანტების ( $\alpha$ -ტოკოფეროლი, ცერულოპლაზმინი და გლუტათიონი) კონცენტრაციის შემცირებით [Gawlik K, et al., 2016; Ceriello A, et al., 2016]. არსებობს



მონაცემები სისხლის პლაზმის საერთო ანტიოქსიდანტური შესაძლებლობების დაქვეითების, არაფერმენტული ანტიოქსიდანტების (ასკორბატი,  $\alpha$ -ტოკოფეროლი, რეტინოლი,  $\beta$ -კაროტინი, შარდმჟავა, და გლუტათიონი) დაბალი დონის შესახებ [Aouacheri O, et al., 2015]. ამავე დროს, ფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობა (სუპეროქსიდდისმუტაზა, კატალაზა, გლუტათიონპეროქსიდაზა) მნიშვნელოვნად მცირდება [Bigagli E, Lodovici M., 2021; Giacco F, Brownlee M., 2010].

ერთროციტები ძალიან მგრძობიარეა ჟანგვითი დაზიანების მიმართ უჯრედში ჟანგვითი პროცესების პოტენციურად ძლიერი პრომოტორების, გარდამავალი ვალენტობის მქონე მეტალთა იონების (Fe), მოლეკულური ჟანგბადისა და ოქსიჰემოგლობინის მაღალი შემცველობის გამო [Pandey KB, Rizvi SI. 2010]. ადამიანის ერთროციტები სიცოცხლის განმავლობაში (120 დღე) მუდმივად ექვემდებარება სისხლში არსებული დამჟანგველი ნაერთების (გლუკოზა და სხვა მოლეკულები) ზემოქმედებას. ერთროციტები განიცდიან თავისუფალი რადიკალების ზემოქმედებას ასევე უჯრედგარეთა არედან. მაგალითად, გააქტიურებული ლეიკოციტების აერობული უჯრედების მიერ მოხმარებული ჟანგბადის დაახლოებით 1-3%, სავარაუდოდ, გარდაიქმნება ჟანგბადის რეაქტიულ ნაერთებად [Turpin C, et al., 2020].

ქრონიკული ჰიპერგლიკემიისა და ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ერთროციტების მემბრანებში ვითარდება ბიოქიმიური ცვლილებები - მემბრანული ცილების გლიკირება მათი აქტივობის შემდგომი დაქვეითებით, ლიპიდების პეროქსიდაცია და ლიპიდ-ცილოვანი ურთიერთქმედების მოშლა, რაც შემდგომ მემბრანაში იწვევს სტრუქტურულ და ფუნქციურ დარღვევებს, ერთროციტების ფორმისა და დეფორმაციის უნარის ცვლილებებს, ერთროციტების რეოლოგიური თვისებების შემცირებას, მათი მემბრანების გარე ზედაპირზე ფოსფატიდილსერინის გამოჩენას და შედეგად ერიპტოზის განვითარებას. შესაბამისად, შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტების ერთროციტების მემბრანაში გამოვლენილია სტრუქტურული და ფუნქციური განსხვავებები ჯანმრთელი პირების ერთროციტებთან შედარებით [Morabito Ret al., 2020]. ერთროციტების მემბრანის ტოპოგრაფიული ნანოსტრუქტურა შეიძლება კლასიფიცირდეს, როგორც დამოუკიდებელი მორფოლოგიური მახასიათებელი, რომე-

ლიც პასუხისმგებელია მათ ფუნქციურ სტატუსზე [Buys AV., et al., 2013], რაც შემდგომში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს შაქრიანი დიაბეტისა და მისი გართულებების პათოგენეზში.

შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში სისხლძარღვთა გართულებების გარეშე ფორმაშეცვლილი ერითროციტების რაოდენობა მნიშვნელოვანად არ განსხვავდება ჯანმრთელ კონტროლთან შედარებით. თუმცა ვასკულოპათიის მქონე პაციენტებში აღინიშნა დისკოციტების სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ზრდა (60%) და თასის ფორმის უჯრედების შემცირება კონტროლთან შედარებით. სფეროციტები აღინიშნება შაქრიანი დიაბეტით ტიპი I-ით დაავადებულებში, მაშინ როცა სფეროციტებიც და ექინოციტებიც ვლინდებოდა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულთა პერიფერიული სისხლის ნაცხში. ავტორების აზრით, სფეროციტოზი, რომელიც შეინიშნება ორივე ტიპის შაქრიანი დიაბეტის დროს, ასოცირებულია ჰიპერგლიკემიასთან, ხოლო ექინოციტები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს შეიძლება დაკავშირებული იყოს პლაზმის ლიპიდების შეცვლილ პროფილთან და ლიპიდური პროფილის მონიტორინგულ კონცენტრაციასთან [Cimbaljević B., et al., 2007]. ნაჩვენები იქნა, რომ გლუკოზის კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად ერითროციტების პერიმეტრი იზრდებოდა და ერითროციტების ფართობი მცირდებოდა [Babu and M. Singh, 2004]. გარდა ამისა, სხვა კვლევაში შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში გამოვლინდა მეტი აკანტოციტი და სტომოციტები კონტროლთან შედარებით. ეფექტური მკურნალობის შემდეგ ერითროციტების მორფოლოგია აღდგებოდა [Strafac R. Et al., 2002.]. მაშასადამე, სხეულის ჰომეოსტაზის დარღვევისას ორმხრივ ჩაზნექილი დისკოს ფორმის ერითროციტების რაოდენობა მცირდება, ხოლო ფორმაშეცვლილი, დეფორმული ერითროციტების რაოდენობა თანდათან იზრდება, რაც შემდგომში ზრდის შაქრიანი დიაბეტის გართულებების განვითარების რისკს. [Gyawali P., et al., 2014].

როგორც ჩვენი კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, გლუკოზის მეტაბოლიზმის სხვადასხვა ხარისხის დარღვევების მქონე პაციენტების ყველა ჯგუფში (ინსულინრეზისტენტობა, პრედიაბეტი, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2) ერითროციტების

ოსმოსური რეზისტენტობა შემცირებულია კონტროლთან შედარებით. ერთროციტების ოსმოსური რეზისტენტობის მაჩვენებელი კორელირებს ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის სიმძიმესთან და არის განსაკუთრებით დაბალი შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში. დადასტურებულია, რომ დაბალი ოსმოსური რეზისტენტობის მქონე ერთროციტებს ახასიათებთ მემბრანების დაბალი დეფორმაცია [Orbach Am Zelig O, et al., 2017].

მსხვილ არტერიებში სისხლის დროს, როდესაც სისხლი მოძრაობს შედარებით მაღალი სიჩქარით, დეფორმაციის შედეგად ერთ-როციტები იღებენ ელიფსურ ფორმას, ასწორებენ მათ გრძელ ღერძს დინების მიმართულებით. მიუხედავად იმისა, რომ მთლიანი სისხლის 40-50% შედგება ერთროციტებისაგან, მსხვილ არტერიაში ისინი მოძრაობენ თითქმის წყლის წვეთების მსგავსად, რაც იწვევს შედარებით მცირე ხახუნის ძალას.

გლუკოზის მომატებული დონე ტრადიციულად ასოცირდება ინსულინის რეზისტენტობის სინდრომთან ან ინსულინის მიმართ მგრძნობელობის დაკარგვასთან. დადგენილია, რომ ინსულინის მგრძნობელობა უარყოფითად იყო დაკავშირებული სისხლის საერთო სიბლანტის მაჩვენებელთან. სისხლის საერთო სიბლანტის მაჩვენებელი, სავარაუდოდ, ასახავს უამრავ მეტაბოლურ პარამეტრს, რომელსაც აკონტროლებს ინსულინი (მაგალითად, მოცირკულირე ლიპიდები, გლიკემია, წყლისა და იონების სტატუსი, არტერიული წნევა და სიმსუქნე). შესაბამისად, ინსულინის უკმარისობა ან ინსულინის მიმართ მგრძნობელობის გაუარესება ცვლის სისხლის სიბლანტეს და აძნელებს მაკრო- და მიკროცირკულაციას. სისხლის სიბლანტე არის ძირითადი ბიოლოგიური პარამეტრი, რომელიც მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს სისხლის ნაკადზე როგორც მსხვილ არტერიებში, ასევე მიკროცირკულაციაში [Meiselman HJ], et al., 2007]. არასტაბილური სტენოკარდიის დროს სისხლის გაზრდილმა სიბლანტემ შეიძლება მნიშვნელოვანი როლი შეასრულოს მიოკარდიუმის იშემიის შემდგომ გამწვავებაში ჟანგბადის მიწოდების შემცირების შედეგად. გარდა ამისა, გაზრდილმა სიბლანტემ შეიძლება გაზარდოს ენდოთელიუმის კედლის დამაზიანებელი მოქმედება, რაც უარყოფითად იმოქმედებს ენდოთელიუმის ფუნქციაზე და ამით ხელს უწყობს

ანთებით პროცესს. არსებობს საკმარისი მტკიცებულება, რომ შაქრიანი დიაბეტის დროს მომატებული სისხლის სიბლანტე არის დიაბეტური მიკროანგიოპათიის პათოგენური ფაქტორი, რომელიც ცვლის მიკროცირკულაციას და იწვევს ქსოვილების არასაკმარის კვებას. გაზრდილი სისხლის სიბლანტე შეიძლება იყოს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი დიაბეტური რეტინოპათიის ეტიოლოგიაში [McMillan DE., 1974; Merimee TJ., 1990; Williamson TH, 1996]. დიაბეტური რეტინოპათიისათვის დამახასიათებელია გაფართოებული ვენები, მიკროანევრიზმები, სისხლჩაქცევები. დიაბეტური მიკროანგიოპათიის ეტიოლოგია შეიძლება დაკავშირებული იყოს მიკროცირკულაციის დარღვევასთან, რაც იწვევს კაპილარულ სისხლძარღვებში ჟანგბადისა და საკვები ნივთიერებების მიწოდების ხანგრძლივ შემცირებას [Skovborg F, 1966; Cicco G, Pirrelli A., 1999; Chmiel B, Cierpka L., 2003; Linderkamp O, 2006].

დადგენილია, რომ შაქრიანი დიაბეტის დროს სისხლის სიბლანტე იცვლება [Skovborg F, 1966; Dintenfass L., 1977; Schmid-Schönbein H, Volger E., 1976]. შაქრის დონის გაზრდის გამო სისხლის ოსმოლარობის მატების შედეგად იზრდება კაპილარების კედლის განვლადობა, რაც განაპირობებს ჰემატოკრიტის და შემდგომში სისხლის სიბლანტის ზრდას [Skovborg F, 1966]. გამოთქმულია მოსაზრება [Lowe GD, et al., 1980], რომ ჰიპერგლიკემიამ შეიძლება გამოიწვიოს ოსმოსური დიურეზი და, შესაბამისად, შეიძლება შეამციროს პლაზმის მოცულობა და გაზარდოს ჰემატოკრიტი. მიკროსისხლძარღვთა განვლადობის ზრდის შედეგად შესაძლებელია პლაზმის მოცულობის შემცირება და, შესაბამისად, ჰემატოკრიტის გაზრდა [Langer L, et al., 1971] . ჰემატოკრიტის მომატება დაკავშირებულია თვალის ბადურაში სისხლის მიმოქცევის შენელებასთან [Lowe GD, et al., 1980; Barnes AJ, et al., 1977; Peduzzi M, et al, 1984].

ჩვენი კვლევის შედეგები მიუთითებს სისხლის პლაზმის სიბლანტის მატებაზე გლუკოზის მეტაბოლიზმის დარღვევის მქონე პაციენტების ყველა ჯგუფში (ინსულინრეზისტენტობა, პრედიაბეტი, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2) (ფიგურა 3), რამაც შეიძლება გამოიწვიოს გულ-სისხლძარღვთა გართულებების განვითარება და დაავადების პროგრესირება.

სისხლის სიბლანტის რეგულაციაში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ერითროციტების დეფორმაციის უნარს. ერითროციტების დეფორმაციის დაქვეითება ხელს უწყობს სისხლის სიბლანტის და, შესაბამისად, მსხვილ სისხლძარღვებში ნაკადის წინააღმდეგობის ზრდას.

იმის გამო, რომ ერითროციტების ზომა, როგორც წესი, არის დაახლოებით 8 მკმ (ხოლო კაპილარული სისხლძარღვების სანათური არის 4-8 მკმ [Zimny S, et al., 2001; Cho YI, et al., 2008]), ერითროციტების დეფორმაცია უფრო მნიშვნელოვანი ხდება მიკროცირკულაციაში. გაიტონმა და ჰოლმა დაადგინეს, რომ კაპილარული სისხლძარღვების მინიმალური სანათური, 4-9 მკმ-ია [Guyton AC, et al., 1997], ხოლო სხვა კვლევებში ეს დიამეტრი 4-6, 4-8 და 5-7 მკმ [Ross J Jr. 1991; Renkin EM., 1989; Gaehtgens P., 1980; Lipowsky HL, et al., 1989]. იმის გათვალისწინებით, რომ წითელი უჯრედების ზომა, როგორც წესი, დაახლოებით 8 მკმ-ია, ერითროციტების დეფორმაციამ შეიძლება ღრმა გავლენა მოახდინოს მიკროცირკულაციაზე.

პერფუზიისთვის მნიშვნელოვანია, რომ ჟანგბადის მისაწოდებლად ერითროციტებმა გაიარონ კაპილარებში. გარდა ამისა, ვარაუდობენ, რომ დაქვეითებული პერფუზია ქსოვილის დონეზე, როგორც შაქრიანი დიაბეტის გართულება, უპირველეს ყოვლისა, გამოწვეულია ერითროციტების შემცირებული დეფორმაციით [Huisjes R, et al., 2018; Le Devehat C, et al., 1994; Zimny S, et al., 2001].

ერითროციტების დეფორმაციის ძირითად განმსაზღვრელ ფაქტორებს მიეკუთვნება უჯრედის ფორმა (მაგალითად, ზედაპირისა და მოცულობის თანაფარდობა), უჯრედის მემბრანისა და მისი ციტოჩონჩხის მექანიკური თვისებები და უჯრედშიდა სიბლანტე, რომელიც დაკავშირებულია უჯრედის ჰემოგლობინის საშუალო კონცენტრაციასთან [Stoltz JF, et al., 1999; Chien S., 1987]. ჰიპერგლიკემია შაქრიანი დიაბეტის გადამწყვეტი მახასიათებელია. მემბრანული ცილების დარღვეულმა გლიკირებამ შეიძლება უარყოფითად იმოქმედოს ჰემოგლობინზე და ერითროციტების მემბრანის ცილებზე, რაც ვლინდება მემბრანის განვლადობის შემცირებით [Watala C, et al., 1985]. დადგინდა, რომ გლიკოზირებული ჰემოგლობინის მაღალი შემცველობა აგრეთვე

იწვევს ერთროციტების დეფორმაციის დაქვეითებას [Niwa T, et al., 1997; Yamaguchi M, et al., 1998].

ჩვენი კვლევის შედეგები აჩვენებს, რომ ერთროციტების დეფორმაციის ინდექსის (ERDI) სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გაუარესება გამოვლინდა უკვე გლუკოზის მეტაბოლიზმის დარღვევის ადრეულ ეტაპზე (ინსულინრეზისტენტობა და პრე-დიაბეტი), შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში ამ პარამეტრის ცვლილებები კიდევ უფრო ძლიერი იყო (ფიგურა 2). ერთროციტების დეფორმაცია დამოკიდებულია ციტოპლაზმის სიბლანტეზე (განისაზღვრება უჯრედების მოცულობით და ჰემოგლობინის თვისებებით), ერთროციტების ზედაპირის ფართობის მოცულობასთან თანაფარდობაზე (განისაზღვრება ოსმოსური წნევის ბალანსით შიდა და უჯრედგარე სივრცეებს შორის და რეგულირდება მემბრანის იონური არხების მეშვეობით) და მათი მემბრანის ელასტიურობაზე [Baskurt OK, Meiselman HJ., 2003]. ერთროციტების მემბრანის ელასტიურობა დამოკიდებულია მემბრანის ლიპიდების შემცველობაზე, ცილა-ცილა, ცილა-ლიპიდი ურთიერთქმედებაზე და ციტოჩონჩხის სტრუქტურაზე.

ერთროციტების მემბრანაში  $\alpha$ - და  $\beta$ -სპექტრინის მოლეკულების ძირითადი სამკუთხა კომპლექსი, დაკავშირებული მე-3 ზოლის ცილასთან (B3p), ანკირინთან და 4.1 ზოლის ცილასთან, უზრუნველყოფს სისხლის წითელი უჯრედების ერთდროულად როგორც გარკვეულ სტაბილურობას, ასევე დეფორმაციის უნარს [Reithmeier RA, et al., 2016]. ერთროციტების ფორმა და მათი დეფორმაციის უნარი დაკავშირებულია მე-3 ზოლის ცილასთან (B3p) [Gabreanu GR, Angelescu S., 2016] (მოლეკულური მასა 90 - 100 kDa), რომელიც არის ერთროციტების მემბრანის ყველაზე გავრცელებული ინტეგრალური ცილა (შეადგენს ცილების დაახლოებით 25%) და მთავარი შემკავშირებელი ციტოჩონჩხსა და ლიპიდურ ბიშრეს შორის. მე-3 ზოლის ცილა არის ანიონური არხი, რომელიც პასუხისმგებელია ერთროციტის შიგნით იონების ბალანსზე და აირების ცვლაზე ( $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ) ერთროციტების მემბრანების გავლით, და ამით არეგულირებს როგორც ერთროციტების, ასევე მთელი სხეულის ჰომეოსტაზს.

როგორც ჩვენი კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, ინსულინრე-ზისტენტობის მქონე პაციენტებში ერთროციტულ მემბრანაში მე-3 ზოლის ცილის შემცველობა (90-100kDa) სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ჯანმრთელი პირების ერთროციტულ მემბრანებში მე-3 ზოლის ცილის დონისგან. პრედიაბეტის მქონე პაციენტებში მე-3 ზოლის ცილის შემცველობა მცირდება 24%-ით ჯანმრთელი პირებისთვის დამახასიათებელ დონესთან შედარებით, ხოლო შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში 11%-ით დაქვეითებულია ჯანმრთელი პირებისთვის დამახასიათებელ დონესთან შედარებით. ანუ, სხვადასხვა ხარისხის ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის მქონე პაციენტებში ერთროციტულ მემბრანაში მე-3 ზოლის ცილის შემცველობა (90-100kDa) ქვეითდება ჯანმრთელი პირებისთვის დამახასიათებელ დონესთან შედარებით, ამ დროს ვლინდება მე-3 ზოლის ცილის ოლიგომერული ფორმა (oB3p, მოლეკულური მასა 180kDa). მე-3 ზოლის ცილის ოლიგომერული ფორმის (oB3p) შემცველობა მაქსიმალურია პრედიაბეტის მქონე პაციენტებში.

ფიზიოლოგიურ პირობებში ერთროციტების მემბრანაში შეერთების კომპლექსები აკავშირებს მე-3 ზოლის ცილას მემბრანის ციტოჩონჩხთან და ხელს უშლის მე-3 ზოლის ცილის დიდი აგრეგატების (ოლიგომერების) წარმოქმნას. მე-3 ზოლის ცილის კლასტერიზაცია და მაღალი მოლეკულური მასის აგრეგატების (ოლიგომერების) ფორმირება იწყება ერთროციტების მემბრანის ჟანგვითი დაზიანების პირობებში მე-3 ზოლის ცილის დიმერიზაციის გზით დისულფიდური ჯვარედინი კავშირების წარმოქმნის მეშვეობით [Pantaleo A., et al., 2009]. მე-3 ზოლის ცილის პოსტტრანსლაციური ცვლილებები, რომლებიც განსაზღვრავს მისი კლასტერიზაციის შესაძლებლობებს, რეგულირდება თიროზინის ფოსფორილირებით (ფოსფოთიროზინკინაზების (PTKs) ან ფოსფოთიროზინფოსფატაზების (PTP) მიერ), რაც, როგორც ჩანს, ხელს უწყობს ჟანგვით-მოდულირებულ მე-3 ზოლის ცილის კლასტერიზაციას [Pantaleo A., et al., 2009; Bordin L., Brunati AM, et al., 2002].

ვარაუდობდნენ, რომ მე-3 ზოლის ცილა წარმოადგენს ერთროციტული მემბრანის რედოქს სენსორს, რომელიც რეგულირდება ფოსფორილირებით: ოქსიდაციური

სტრესის პირობებში მე-3 ზოლის ცილის სწრაფი Tyr-ფოსფორილირება გავლენას ახდენს მის ურთიერთქმედებებზე ციტოჩონჩხის ცილებთან და იწვევს მემბრანული ციტოჩონჩხის სტრუქტურაში მთელ რიგ ცვლილებებს, რაც ვლინდება ერითროციტების მემბრანის რეზისტენტობისა და დეფორმაციის ცვლილებებით, იწვევს მის დესტაბილიზაციას და საბოლოოდ ჰემოლიზს [de Oliveira S., Saldanha C., 2010]. მე-3 ზოლის ცილის (B3p) ჰიპერფოსფორილირება დაფიქსირდა პროოქსიდაციური ჰემოლიზური დარღვევების, მალარიის, შაქრიანი დიაბეტის ტიპი 1 და ტიპი 2-ის, თალასემიის დროს და ეს ფენომენი მჭიდრო კავშირშია ჰემიქრომების წარმოქმნასთან [Pantaleo A., et al., 2012].

ამავე დროს უნდა აღინიშნოს, რომ გლიკოზირებული ჰემოგლობინი (HbA1c) გავლენას ახდენს ჰემოგლობინის მემბრანულ ცილებთან და, მათ შორის მე-3 ზოლის ცილასთან, ჯვარედინი კავშირის წარმოქმნაზე, იწვევს ცვლილებებს ციტოჩონჩხის მატრიქსში და აქვეითებს მე-3 ზოლის ცილის კლასტერიზაციის უნარს [Morabito R, et al., 2020; Buys AVet al., 2013], რითაც ამცირებს ერითროციტების ოსმოსურ წინააღმდეგობას, რაც მათ უფრო მგრძობიარეს ხდის ჰემოლიზის მიმართ.

მაშასადამე, როგორც ჩანს, ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის დროს ერითროციტების მემბრანების მოდიფიკაციის პროცესში ჩართულია ორივე მექანიზმი - ჰიპერგლიკემია და ოქსიდაციური სტრესი. პრედიკტის მქონე პაციენტებში სისხლის შრატში განსაკუთრებით დაბალი საერთო არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური აქტივობის და მალონის დიალდეჰიდის მაღალი შემცველობა (ჟანგვითი სტრესის შედარებით მაღალი ინტენსივობა) და ერითროციტების მემბრანაში მე-3 ზოლის ცილის ოლიგომერული ფორმის მაღალი შემცველობა ჟანგვითი მექანიზმის პრევალირებაზე მიუთითებს.

ოქსიდაციური სტრესი ვლინდება ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის ადრეულ სტადიებზე (პრედიკტი), რაც ციტოჩონჩხის ცილების მოდიფიკაციას და მე-3 ზოლის ცილის კლასტერიზაცია-ოლიგომერიზაციის მექანიზმის პრევალირებას განაპირობებს. ხოლო შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს გლიკემიისა და გლი-



კოზირებული ჰემოგლობინის განსაკუთრებით მაღალი დონის პირობებში ჭარბობს გლიკოლიზირების მექანიზმი, რომელიც ზღუდავს მე-3 ზოლის ცილის კლასტერიზაციას და ამცირებს ოლიგომერული მე-3 ზოლის ცილის შემცველობას, მაგრამ გავლენას ახდენს მის კავშირზე ციტოჩონჩხის ცილებთან, ხელს უწყობს ციტოჩონჩხის ცილოვანი კომპლექსების შემდგომ დაზიანებას და იწვევს ოსმოსური რეზისტენტობისა და დეფორმაციის უნარის მკვეთრ დაქვეითებას ინსულინრეზისტენტობისა და პრედიაბეტის მქონე პაციენტებთან შედარებით.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, შაქრიანი დიაბეტის გართულებების განვითარების პროფილაქტიკისთვის რეკომენდებულია ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის მაკორეგირებელ პრეპარატებთან ერთად ანტიოქსიდანტების გამოყენება.

ამრიგად, ერთროციტების ოსმოსური რეზისტენტობისა და დეფორმაციის ინდექსის დაქვეითება ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის შედეგია და ეს პარამეტრი შეიძლება გამოყენებულ იქნეს როგორც მგრძნობიარე მარკერი ჰიპერგლიკემიის ადრეული სტადიების (პრედიაბეტი) გამოსავლენად.

ჩვენი კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტების სისხლში მნიშვნელოვნად იზრდება ერთროციტების აგრეგაციის დონე. ითვლება, რომ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტების ერთროციტები უფრო ადვილად წარმოქმნიან აგრეგაციებს, ვიდრე ჯანმრთელი პირების და ერთროციტების აგრეგაცია მიიჩნევა ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვან ჰემორეოლოგიურ პარამეტრად. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ შაქრიანი დიაბეტის დროს ერთროციტების გაძლიერებული აგრეგაციით განპირობებული შეცვლილი რეოლოგიური დინამიკა სისხლძარღვთა გართულებების ძირითად მიზეზს წარმოადგენს (ვინაიდან ერთროციტების აგრეგაციები ვერ გადაადგილდებიან კაპილარებში) [Kim S., et al., 2006; Yalcin O, et al., 2004; Sun C, Munn LL., 2006]. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში ქვედა კიდურებში პერიფერიულ სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების ტენდენცია გაცილებით უფრო მაღალია, ვიდრე ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევების არმქონე პირებში, რასაც, როგორც

ვარაუდობენ, ერთროციტების გაძლიერებული აგრეგაცია უწყობს ხელს [Lowe GD., 1986; Maser RE, et al., 1991; Osmundson PJ, et al., 1990].

ერთროციტების აგრეგაცია წარმოადგენს სისხლის სიბლანტის მატების ძირითად მიზეზს (სისხლის სიბლანტე ჯანმრთელ ადამიანებში არის დაახლოებით 20 cP დაბალი სიჩქარის გრადიენტის ( $1 \text{ s}^{-1}$ ) და დაახლოებით 4 cP მაღალი სიჩქარის გრადიენტის ( $300 \text{ s}^{-1}$ ) პირობებში). სისხლის სიბლანტის 5-ჯერადი ზრდა, დაფიქსირებული დაბალი სიჩქარის გრადიენტის დროს, განპირობებულია ერთროციტების აგრეგაციის ეფექტით. ერთროციტების აგრეგაციის ხელშემწყობი ფაქტორია აგრეგაციისა და დაშლის ხელშემწყობ ძალებს შორის ბალანსის დარღვევა. აგრეგაციის დროს წარმოიქმნება ერთროციტების შექცევადი სამგანზომილებიანი კომპლექსები. ეს პროცესი განპირობებულია როგორც პლაზმური, ასევე უჯრედული ფაქტორებით.

შესაბამისად, არსებობს ერთროციტების აგრეგაციის მექანიზმის ორი მოდელი: [Rampling MW, et al., 2004] განლევის მოდელი და ხიდაკების მოდელი. განლევის მოდელის თანახმად ერთროციტების აგრეგაციები წარმოიქმნება ერთროციტების ზედაპირთან პლაზმის ცილების (ფიბრინოგენის, თრომბოსპონდინისა და ფონ ვილენბრანდის ფაქტორის) და სხვა მაკრომოლეკულების მიერ წარმოქმნილი ოსმოსური წნევის შედეგად სისხლის შრატის მომატებული სიბლანტის პირობებში [Nader Eet al., 2019], რაც იწვევს ოსმოსური გრადიენტის წარმოქმნასა და სითხის განდევნას უჯრედშორისი სივრციდან და, მაშასადამე, უჯრედსა და გარემომცველ სითხეს შორის აფინობის დაქვეითებას [Baskurt OK, Meiselman HJ., 2003].

ხიდაკების მოდელის თანახმად ერთროციტების აგრეგაციები წარმოიქმნება მიმდებარე ერთროციტების ზედაპირებზე ადსორბირებული სისხლის შრატის ცილებისა (ფიბრინოგენი) და სხვა მაკრომოლეკულების მიერ ერთროციტების მემბრანის გარე ზედაპირთან ხიდაკების წარმოქმნის შედეგად. მემბრანის ზედაპირის მუხტი და გლიკოკალიქსი ასევე შეიძლება მონაწილეობდეს „ჯვარედინი ხიდების“ ფორმირებაში [Baskurt OK, et al., 1998]. ერთროციტების აგრეგაციების ფორმირების ერთ-ერთი მიზეზი შეიძლება იყოს ოქსიდაციური სტრესი [Cimen MY., 2008].

ერთროციტების კომპლექსების დეზაგრეგაციულ ძალებს მიეკუთვნება სითხის წინააღმდეგობის ძალები, უჯრედებს შორის ელექტროსტატიკური განზიდვის ძალები და უჯრედული მემბრანის ელასტიური თვისებები [Chien S, Sung LA., 1987; Meiselman HJ., 1993].

ერთროციტების აგრეგაცია გავლენას ახდენს სისხლის ნაკადის ინტენსივობაზე, ქსოვილის პერფუზიის ხარისხზე. ეს პროცესი კომპლექსურია და დამოკიდებულია სისხლძარღვთა გეომეტრიაზე. ერთროციტების აგრეგაციები, როგორც წესი, წარმოიქმნება შენელებული სისხლის ნაკადის ადგილებში, როგორცაა ვენები ან ბიფურკაციები. ბიფურკაციებში მთელი სისხლი რეცირკულირებს და გადადის სტაგნაციის მდგომარეობაში ბიფურკაციის გარე კედელთან არასასურველი წნევის გრადიენტის გამო. სწორედ ბიფურკაციის ადგილას შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში ერთროციტებს ახასიათებს გაზრდილი ადჰეზია სისხლძარღვთა ენდოთელიუმთან [Wautier JL., 1992], რაც აძლიერებს ათეროსკლეროზული ფოლაქების განვითარების რისკს. ერთროციტების აგრეგაციის გაზრდა იწვევს ამ ზონებში სისხლის სიბლანტის მკვეთრ ზრდას. ერთროციტების აგრეგაციები იშლება სისხლის ნაკადის სიჩქარის ზრდასთან ერთად (არტერიებსა და არტერიოლებში). თუმცა დადასტურდა, რომ ზოგჯერ ერთროციტების აგრეგაციები შეიძლება შენარჩუნდეს მსხვილ არტერიებში, რაც ხელს უწყობს ამ სისხლძარღვებში ერთროციტების ღერძულ მიგრაციას, რაც, თავის მხრივ, ზრდის უჯრედებისგან თავისუფალი შრის სიგანეს (Fahraeus-Lindqvist ეფექტი) [Baskurt OK, et al., 1998], ამცირებს სისხლის დინამიურ სიბლანტეს, ნაკადის რეზისტენტობას, სისხლძარღვთა კედელზე ზეწოლას, რაც იწვევს ენდოთელური აზოტის ოქსიდის სინთაზას აქტივობის დაქვეითებას, აზოტის ოქსიდის წარმოქმნის შემცირებასა და ვაზოდilatაციის დაქვეითებას. ერთროციტების აგრეგაციის ზრდამ და დილატაციის დაქვეითებამ შეიძლება უარყოფითად იმოქმედოს პაციენტის კლინიკურ მდგომარეობაზე, ხელი შეუწყოს სისხლის მომარაგების გაუარესებას, ქსოვილებში ჟანგბადის მიწოდების შეფერხებას [Tuck ML, 2003 Knapp M, et al., 2019]. მეორე მხრივ, ოქსიდაციური სტრესის პირობებში სისხლძარღვთა ენდოთელიუმში შესაძლებელია

ინდუქციური აზოტის ოქსიდის სინთაზას აქტივაცია და აზოტის ოქსიდის გაძლიერებული წარმოქმნა [Baskurt OK, et al., 1998].

ჩვენი კვლევის შედეგების მიხედვით ინსულინრეზისტენტობისა და პრედიაბეტის ჯგუფების შესწავლილ პაციენტების სისხლში გამოვლინდა აზოტის ოქსიდის მკვეთრი მომატება, რაც კორელირებს ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციასთან და შეიძლება განპირობებული იყოს ინდუქციური აზოტის ოქსიდის სინთაზას (iNOS) აქტივაციით. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის ჯგუფის პაციენტების სისხლში გამოვლენილი აზოტის ოქსიდის შემცველობის დაქვეითების მიზეზი სწორედ ერითროციტების გაზრდილი აგრეგაციის შედეგად ენდოთელური აზოტის ოქსიდის სინთაზას ფუნქციის გაუარესება, აზოტის ოქსიდის ოქსიდაციური დეგრადაცია და პეროქსინიტრიტად გარდაქმნაა.

ამრიგად, ჩვენი კვლევის შედეგებმა გამოავლინა გარკვეული ურთიერთდამოკიდებულება სისხლის რეოლოგიურ პარამეტრებსა და ოქსიდაციური სტრესის ინტენსივობას შორის ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის სხვადასხვა ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტებში.

ნახშირწყლოვანი მეტაბოლიზმის დარღვევის და ორგანიზმში ჭარბი გლუკოზის დაგროვების შედეგად ერითროციტებში, რომლებიც მუდმივად ექვემდებარება გლუკოზის მეტაბოლიტების ზემოქმედებას, ინიცირებული ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაცია განაპირობებს ცილების გლიკირებას, მემბრანების ლიპიდების პეროქსიდაციას, მათი სტრუქტურების (მემბრანული ცილების, ლიპიდური ბიშრეს, ციტოქრომჩხის სტრუქტურების) მოდიფიკაციას (მათ შორის მე-3 ზოლის ცილის ფოსფორირებას) [Kumar, R., 2012; Gabreanu GR, Angelescu S., 2016; Zadhuse F, et al., 2015; Kim YK, Lee JMJ, 2022]. ოქსიდაციური სტრესის მიერ ინიცირებული ლიპიდური პეროქსიდაცია და ერითროციტების მემბრანული ცილების მოდიფიკაცია იწვევს მემბრანის ელასტიურობის, განვლადობის, დეფორმაციის დარღვევას, გავლენას ახდენს ერითროციტების ოსმოსურ ბალანსზე და აქვეითებს მათ დეფორმაციის უნარს, რაც იწვევს მიკროცირკულაციის დარღვევას [Richards RS, et al., 2007], ხელს უწყობს ერითრო-

ციტების აგრეგაციის უნარისა და სისხლის სიბლანტის ცვლილებებს, რაც ზემოქმედებას ახდენს ნაკადის ინტენსივობაზე მსხვილ სისხლძარღვებში. სისხლის რეოლოგიური თვისებები მნიშვნელოვანია მაკრო და მიკროვასკულურ ცირკულაციაში სისხლის ნორმალური ნაკადის შენარჩუნებისათვის. სისხლის სიბლანტის მომატება, ერთროციტების დეფორმაციის დარღვევა და ერთროციტების ჰიპერაგრეგაციების წარმოქმნა იწვევს კაპილარული სისხლის ნაკადის დაქვეითებას, რაც ორგანოებისა და ქსოვილების იშემიისა და ჰიპოქსიის მიზეზს წარმოადგენს.

ზემოთ აღწერილი სისხლის რეოლოგიური ცვლილებები შეიძლება გახდეს სისხლის ნაკადის შენელების, შეშუპების, სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის კედლების დაზიანებისა და სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების (ანგიოპათია, ინსულტი, ინფარქტი) მიზეზი [Jung F, et al., 2011]. დადასტურებულია, რომ შაქრიანი დიაბეტის დროს წარმოქმნილი მიკრორეოლოგიური დარღვევების კომპლექსი მონაწილეობს ამ დაავადების გვიანი სისხლძარღვოვანი გართულებების განვითარების პათოგენეზში. შაქრიანი დიაბეტის გართულებების სიმძიმე კორელაციაშია რეოლოგიური პარამეტრების გაუარესებასთან.

ჩვენი კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე შეიძლება დავასკვნათ, რომ პაციენტებში რეოლოგიური დარღვევების დონე იზრდება ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის გაღრმავებასა და ოქსიდაციური სტრესის ინტენსივობის ზრდასთან ერთად და აღწევს მაქსიმუმს გამოხატული შაქრიანი დიაბეტის დროს, რაც იწვევს დაავადების შემდგომ გამწვავებას, ორგანოებისა და სისტემების დაზიანებას. ჰემორეოლოგიური დარღვევებისა და ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაცია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს შეიძლება განხილული იყოს როგორც დაავადების დამძიმების შესაძლო მარკერი.

ამრიგად, სისხლის რეოლოგიური თვისებების დარღვევა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის პათოგენეზში, ვლინდება დაავადების ადრეულ სტადიებზე და შემდგომში დომინირებს დაავადების პროგრესირების პროცესში. შაქრიანი დიაბეტის ჰემორეოლოგიური თვისებურებების შემდგომი შესწავლა

მნიშვნელოვანია დაავადების პათოგენეზის უფრო სრულყოფილი გაგების და გრძელვადიან პერსპექტივაში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის გართულების პროფილაქტიკისა და კორექტირების ეფექტური გზების მოსაძებნად.

## 6. დასკვნები

1. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის სხვადასხვა ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტების სისხლის შრატში დაფიქსირდა არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობის (TAA) დაქვეითება და მალონის დიალდეჰიდის (MDA) მომატებული შემცველობა, რაც ოქსიდაციური სტრესისა და მემბრანული ლიპიდების პეროქსიდაციული პროცესების ინტენსიფიკაციაზე მიუთითებს. ეს ცვლილებები მაქსიმალურია პრედიაბეტის მქონე პაციენტებში.
2. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის დროს (ინსულინრეზისტენტობა, პრედიაბეტი, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2) პაციენტების სისხლში გამოვლინდა რეოლოგიური თვისებების ცვლილებები:
  - ერითროციტების დეფორმაციის ინდექსის (ERDI) სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გაუარესება გამოვლინდა უკვე გლუკოზის მეტაბოლიზმის დარღვევის ადრეულ ეტაპზე (ინსულინრეზისტენტობა და პრედიაბეტი), შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში ამ პარამეტრის ცვლილებები ძლიერდება;
  - პრედიაბეტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტების სისხლში მნიშვნელოვნად იზრდება ერითროციტების აგრეგაციის დონე;
  - ყველა ჯგუფის პაციენტებში გამოვლენილია სისხლის პლაზმის სიბლანტის გაზრდა.
3. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის სხვადასხვა ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტებში გამოვლენილია ურთიერთდამოკიდებულება სისხლის რეოლოგიურ პარამეტრებსა და ოქსიდაციური სტრესის ინტენსივობას შორის. პაციენტებში რეოლოგიური დარღვევების დონე იზრდება ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვე-

ვის გაღრმავებასთან და ოქსიდაციური სტრესის ინტენსივობის ზრდასთან ერთად და მაქსიმუმს აღწევს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს, რაც იწვევს დაავადების შემდგომ გამწვავებას. ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაცია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს შეიძლება განხილული იყოს როგორც დაავადების დამძიმების შესაძლო მარკერი.

4. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის სხვადასხვა ხარისხის დარღვევების მქონე პაციენტებში (ინსულინრეზისტენტობა, პრედიაბეტი და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2) ერთთროციტების ოსმოსური რეზისტენტობა შემცირებულია ჯანმრთელი პირებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით, კორელირებს ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის სიმძიმესთან და არის განსაკუთრებით დაბალი შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში.
5. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის მქონე პაციენტების ერთთროციტებში მემბრანული მე-3 ზოლის ცილა (B3p) (90-100kDa) განიცდის ოლიგომერიზაციას, რაც ვლინდება მე-3 ზოლის ცილის მონომერის (90-100kDa) შემცველობის დაქვეითებით ჯანმრთელი პირებისთვის დამახასიათებელ დონესთან შედარებით (ინსულინრეზისტენტობის მქონე პაციენტებში სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა, პრედიაბეტის მქონე პაციენტებში მცირდება 24%-ით, ხოლო შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში 11%-ით დაქვეითებულია ჯანმრთელი პირებისთვის დამახასიათებელ დონესთან შედარებით) ოლიგომერული ფორმის (oB3p, 180kDa) გამოჩენით. ერთთროციტული მე-3 ზოლის ცილის ოლიგომერული ფორმის (oB3p) (180-200 kDa) შემცველობა მაქსიმალურია პრედიაბეტის მქონე პაციენტებში.
6. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის დროს ერთთროციტების მემბრანული ცილების მოდიფიკაციისა და მე-3 ზოლის ცილის კლასტერიზაცია-ოლიგომერიზაციის პროცესში ჩართულია ჰიპერგლიკემიისა და ოქსიდაციური სტრესის მექანიზმები. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის ადრეულ სტადიებზე (პრედიაბეტი) სისხლის შრატის ჟანგვითი სტრესის ამსახველი მაჩვენებლების (საერთო არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური აქტივობა და მალონის დიალ-

დეჰიდი) განსაკუთრებით მაღალი მნიშვნელობები ერთროციტების მემბრანაში მე-3 ზოლის ცილის ოლიგომერიზაციაში ჟანგვითი მექანიზმის პრევალირების შესახებ მეტყველებს, ხოლო შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს გლიკემიისა და გლიკოზირებული ჰემოგლობინის განსაკუთრებით მაღალი დონის პირობებში ჭარბობს გლიკოლიზირების მექანიზმი, რომელიც ზღუდავს მე-3 ზოლის ცილის კლასტერიზაციას, მაგრამ გავლენას ახდენს მის კავშირზე ციტოქონჩხის ცილებთან და იწვევს ოსმოსური რეზისტენტობისა და დეფორმაციის ინდექსის მკვეთრ დაქვეითებას ინსულინრეზისტენტობისა და პრედიაბეტის მქონე პაციენტებთან შედარებით.

7. ერთროციტების ოსმოსური რეზისტენტობისა და დეფორმაციის ინდექსის დაქვეითება ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის შედეგია და ეს პარამეტრი შეიძლება გამოყენებულ იქნეს როგორც მგრძნობიარე მარკერი ჰიპერგლიკემიის (პრედიაბეტი) ადრეული სტადიების გამოსავლენად.
8. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის დროს პაციენტების სისხლის შრატში გამოვლინდა აზოტის ოქსიდის შემცველობის ცვლილებები. ინსულინრეზისტენტობისა და პრედიაბეტის ფონზე აზოტის ოქსიდის შემცველობის მკვეთრი მატება კორელირებს ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციასთან და შეიძლება განპირობებული იყოს ინდუქციური აზოტის ოქსიდის სინთაზას (iNOS) აქტივაციით, ხოლო შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს სისხლის შრატში აზოტის ოქსიდის შემცველობის დაქვეითების მიზეზი, სავარაუდოდ, დაკავშირებულია ერთროციტების გაზრდილი აგრეგაციის შედეგად ენდოთელური აზოტის ოქსიდის სინთაზას ფუნქციის გაუარესებასთან, აზოტის ოქსიდის ოქსიდაციურ დეგრადაციასა და პეროქსინიტრიტად გარდაქმნასთან.



## 7. პრაქტიკული რეკომენდაციები

შაქრიანი დიაბეტის გართულებების განვითარების პროფილაქტიკისთვის რეკომენდებულია ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის მაკორეგირებელ პრეპარატებთან ერთად ანტიოქსიდანტების გამოყენება.

ერთროციტების ოსმოსური რეზისტენტობისა და დეფორმაციის ინდექსის დაქვეითება ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის შედეგია და ეს პარამეტრი შეიძლება გამოყენებულ იქნეს როგორც მგრძნობიარე მარკერი ჰიპერგლიკემიის ადრეული სტადიების (პრედიაბეტი) გამოსავლენად.

## 8. ბიბლიოგრაფია

1. Abbott DH, Bacha F. Ontogeny of polycystic ovary syndrome and insulin resistance *in utero* and early childhood. *Fertil Steril*. 2013;100:2–11.
2. Abuladze K, Katsadze M, Pavliashvili N, Mantkava M, Sanikidze T. (2022). Alteration of the Erythrocyte's Resistance in Rats with Experimental Diabetes. *International Journal of Applied Sciences: Current and Future Research Trends*, 2022, 13(1), 51-57.
3. Adams SH, Hoppel CL, Lok KH, et al.. Plasma acylcarnitine profiles suggest incomplete long-chain fatty acid beta-oxidation and altered tricarboxylic acid cycle activity in type 2 diabetic African-American women. *J Nutr*. 2009;139(6):1073–1081.
4. Akimoto T, Pohnert SC, Li P, et al., Exercise stimulates Pgc-1alpha transcription in skeletal muscle through activation of the p38 MAPK pathway. *J Biol Chem*. 2005;280(20):19587–19593.
5. Alberti K. The clinical implications of impaired glucose tolerance. *Diab Metab* 2002; 19: 708–723.
6. Alghazeer R, Alghazir N, Awayn N, Ahtiwesh O, Elghamsi S. Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense in patients with type 1 diabetes mellitus. *Ibnosina J. Med. Biomed. Sci*. 2018;10(6):198.
7. American Diabetes Association, “Standards of medical care in diabetes–2012,” *Diabetes Care*, vol. 35, Supplement 1, pp. S11–S63, 2012.
8. An X, Salomao M, Guo X, Gratzner W, Mohandas N. Tropomyosin modulates erythrocyte membrane stability. *Blood*. 2007;109(3):1284-1288.
9. Anderson EJ, Lustig ME, Boyle KE, et al.. Mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. *J Clin Invest*. 2009;119(3):573–581.
10. Antonella P, Ferru E, Pau MC, Khadjavi A, Mandili G, Mattè A, Spano A, De Franceschi L, Pippia P, and Turrini F. Research Article Band 3 Erythrocyte Membrane Protein Acts as

- Redox Stress Sensor Leading to Its Phosphorylation by p72 Syk. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016, 2016:6051093.
11. Aoki T. A Comprehensive Review of Our Current Understanding of Red Blood Cell (RBC) Glycoproteins. *Membranes (Basel)*, 2017, 7(4), 56.
  12. Aouacheri O, Saka S, Krim M, Messaadia A, Maida I. The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus. *Can. J. Diabetes*. 2015;39(1):44-49\
  13. Araki E, Lipes MA, Patti ME, et al.. Alternative pathway of insulin signaling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. *Nature*. 1994;372(6502):186–190.
  14. Asmann YW, Stump CS, Short KR, et al.. Skeletal muscle mitochondrial functions, mitochondrial DNA copy numbers, and gene transcript profiles in type 2 diabetic and nondiabetic subjects at equal levels of low or high insulin and euglycemia. *Diabetes*. 2006;55(12):3309–3319.
  15. Atabek ME, Vatansev H, Erkul I. Oxidative stress in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004; 17:1063–1068. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*. 1991; 40:405–412.
  16. Avogaro A, Fadini GP, Gallo A, Pagnin E, de Kreutzenberg S. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(Suppl 1):S39–S45.
  17. Babu and M. Singh, “Influence of hyperglycemia on aggregation, deformability and shape parameters of erythrocytes,” *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, vol. 31, no. 4, pp. 273–280, 2004.
  18. Bakker SJ, IJzerman RG, Teerlink T, Westerhoff HV, Gans RO, Heine RJ. Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction, and beta-cell failure? *Atherosclerosis*. 2000;148(1):17–21.
  19. Barbero, G., Carta, F., Giribaldi, G., Mandili, G., Crobu, S., Ceruti, C., Fontana, D., Destefanis, P. and Turrini, F. Protein/RNA coextraction and small two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis for proteomic/gene expression analysis of renal cancer biopsies. *Anal. Biochem*. 2006: 349, 62–71.

20. Barnes AJ, Locke P, Dormandy TL, Dormandy JA. Blood viscosity and metabolic control in diabetes mellitus. *Clin Sci Mol Med*. 1977; 52:24–5.
21. Barry E., Roberts S., Oke J., Vijayaraghavan S., Normansell R., Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ (Online)*. 2017;356: i6538.
22. Bashan N, Kovsan J, Kachko L, Ovadia H, Rudich A. Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species. *Physiol Rev*. 2009;89:27–71.
23. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics, *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 435-50.
24. Baskurt OK, Temiz A, Meiselman HJ. Effect of superoxide anions on red blood cell rheologic properties. *Free Radic Biol Med* 1998; 24(1): 102-10.
25. Bedrad K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2007; 87:245–313.
26. Befroy DE, Petersen KF, Dufour S, et al. Impaired mitochondrial substrate oxidation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2007;56(5):1376–138141.
27. Bhise SS, Rao JR, Mahabaleshwar VH, Katyare SS. Compositional alterations in erythrocyte membranes in Type II diabetes *Indian Journal of Experimental Biology*. 2020 58. 671-679.
28. Bigagli E, Lodovici M. Circulating oxidative stress biomarkers in clinical studies on type 2 diabetes and its complications. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, Vol. 171, No. 2, June, 2021 REVIEWS 187 tions. *Oxidative Med. Cell. Longev*. 2019; 2019:5953685.
29. Block G, Dietrich M, Norkus EP, Morrow JD, Hudes M, Caan B, Packer L. Factors associated with oxidative stress in human populations. *Am J Epidemiol*. 2002; 156:274–285.
30. Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest*. 1994;93(6):2438–2446.
31. Boden G, Jadali F, White J, et al. Effects of fat on insulin-stimulated carbohydrate metabolism in normal men. *J Clin Invest*. 1991;88(3):960–966.

32. Bonnefond A, Froguel P. Rare and common genetic events in type 2 diabetes: what should biologists know? *Cell Metab.* 2015;21(3):357–368.
33. Bookchin RM, Gallop PM. Structure of hemoglobin A1c: nature of the N-terminal beta chain blocking group. *Biochem Biophys Res Commun.* 1968. 32(1):86-93. 8.
34. Bordin L., Brunati AM, Donella-Deana A, Baggio B, Toninello A, Clari G. Band 3 is an anchor protein and a target for SHP-2 tyrosine phosphatase in human erythrocytes. *Blood.* 2002; 100(1):276–282.
35. Brown AE, Walker M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(8):75.
36. Bruning JC, Winnay J, Bonner-Weir S, Taylor SI, Accili D, Kahn CR. Development of a novel polygenic model of NIDDM in mice heterozygous for IR and IRS-1 null alleles. *Cell.* 1997;88(4):561–572.
37. [Buys AV.](#), [Van Rooy M-J](#), [Soma P](#), [Van Papendorp D](#), [Lipinski B.](#), [Etheresia Pretorius.](#) Changes in red blood cell membrane structure in type 2 diabetes: a scanning electron and atomic force microscopy study, [Cardiovascular Diabetology](#), 2013, 12.
38. Cagliero E, Maiello M, Boeri D, Roy S, Lorenzi M. Increased expression of basement membrane components in human endothelial cells cultured in high glucose. *J Clin Invest.* 1988;82(2):735–738.
39. Calderón-Salinas JV, Muñoz-Reyes EG, Guerrero-Romero JF, Rodríguez-Morán M, Bracho-Riquelme RL, Carrera-Gracia MA, Quintanar-Escorza MA. Eryptosis and oxidative damage in type 2 diabetic mellitus patients with chronic kidney disease. *Mol Cell Biochem.* 2011. 357(1-2):171-9.
40. Camera E, Picardo M. Analytical methods to investigate glutathione and related compounds in biological and pathological processes. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002;781(1-2):181–206.
41. Camporez JP, Jornayvaz FR, Lee HY, et al. Cellular mechanism by which estradiol protects female ovariectomized mice from high-fat diet-induced hepatic and muscle insulin resistance. *Endocrinol.* 2013;154(3):1021–1028.

42. Camporez JP, Wang Y, Faarkrog K, Chukijrungrat N, Petersen KF, Shulman GI. Mechanism by which arylamine N-acetyltransferase 1 ablation causes insulin resistance in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(52): E11285–E11292.
43. Cassidy J.T. Diabetes in Fiji. *N. Z. Med. J.* 1967; 66:167–172.
44. Cerasi E., Luft R., Efendic S. Decreased Sensitivity of the Pancreatic Beta Cells to Glucose in Prediabetic and Diabetic Subjects: A Glucose Dose-Response Study. *Diabetes*. 1972;21:224–234.
45. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, Boemi M, Giugliano D. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008;57(5):1349–1354.
46. Ceriello A, Testa R, Genovese S. Clinical implications of oxidative stress and potential role of natural antioxidants in diabetic vascular complications. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2016;26(4):285-292.
47. Chan MM, Wooden JM, Tsang M, et al. Hematopoietic protein-1 regulates the actin membrane skeleton and membrane stability in murine erythrocytes. *PLoS One*. 2013;8(2) e54902.
48. Chandra K, Singh P, Dwivedi S, Jain SK. Diabetes mellitus and oxidative stress: a co-relative and therapeutic approach. *J. Clin. Diagn. Res*. 2019;13(5):BE07-BE12.
49. Cheng Z, Guo S, Copps K, et al.. Foxo1 integrates insulin signaling with mitochondrial function in the liver. *Nat Med*. 2009;15(11):1307–1311.
50. Chennamsetty I, Coronado M, Contrepolis K, et al.. Nat1 deficiency is associated with mitochondrial dysfunction and exercise intolerance in mice. *Cell Rep*. 2016;17(2):527–540.
51. Chiarugi P, Pani G, Giannoni E, Taddei L, Colavitti R, Raugei G, Symons M, Borrello S, Galeotti T, Ramponi G. Reactive oxygen species as essential mediators of cell adhesion: the oxidative inhibition of a FAK tyrosine phosphatase is required for cell adhesion. *J Cell Biol*. 2003; 161:933–944.
52. Chien S, Sung LA. Physiochemical basis and clinical implications of red cell aggregation. *Clin Hemorheol Microcirc*. 1987; 7:71–91.

53. Chien S. Red cell deformability and its relevance to blood flow. *Annu Rev Physiol.* 1987; 49:177–92.14,15.
54. Chistyakova OV, Sukhov IB, Shpakov AO. The role of oxidative stress and antioxidant enzymes in the development of diabetes mellitus. *Ross. Fiziol. Zh.* 2017;103(9):987-1003.
55. Chmiel B, Cierpka L. Organ preservation solutions impair deformability of erythrocytes in vitro. *Transplant Proc.* 2003;35(6):2163–4.
56. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al.. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271–281.
57. Cho SJ, Roman G, Yeboah F, Konishi Y. The road to advanced glycation end products: a mechanis perspective. *Curr Med Chem.* 2007. 14(15):1653-71.
58. Cho YI, Mooney MP, Cho DJ. Hemorheological Disorders in Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2(6):1130-1138.
59. Chrzczanowicz J, Gawron A, Zwolinska A, et al. Simple method for determining human serum 2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl (DPPH) radical scavenging activity - possible application in clinical studies on dietary antioxidants. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2008; 46: 342–349.
60. Cicco G, Pirrelli A. Red blood cell (RBC) deformability, RBC aggregability and tissue oxygenation in hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1999;21(3-4):169–77.
61. Cimbalević B., A. Vasiljević, S. Cimbalević et al., “Interrelationship of antioxidative status, lipid peroxidation, and lipid profile in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients,” *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 85, no. 10, pp. 997–1003, 2007.
62. Cimen MY. Free radical metabolism in human erythrocytes. *Clin Chim Acta* 2008; 390: 1-11.
63. Cline GW, Petersen KF, Krssak M, et al.. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 1999;341(4):240–246.

64. Constable SH, Favier RJ, McLane JA, Fell RD, Chen M, Holloszy JO. Energy metabolism in contracting rat skeletal muscle: adaptation to exercise training. *Am J Physiol.* 1987;253(2 Pt 1):C316–322.
65. Contreras-Zentella ML, Sánchez-Sevilla L, Suárez-Cuenca JA, et al., The role of oxidant stress and gender in the erythrocyte arginine metabolism and ammonia management in patients with type 2 diabetes, *PLoS One*, vol. 14, no. 7, p. e0219481, 2019.75.
66. Cusi K, Kashyap S, Gastaldelli A, Bajaj M, Cersosimo E. Effects on insulin secretion and insulin action of a 48-h reduction of plasma free fatty acids with acipimox in nondiabetic subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(6):E1775–E1781.
67. Czech MP, Lawrence JC Jr, Lynn WS. Evidence for the involvement of sulfhydryl oxidation in the regulation of fat cell hexose transport by insulin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1974; 71:4173–4177.
68. Dagogo-Jack S. Pitfalls in the use of HbA1(c) as a diagnostic test: the ethnic conundrum, *Nat Rev Endocrinol.* 2010. 6(10):589-93. Shepard JG, Airee A, Dake AW, McFarland MS, Vora A. Limitations of A1c Interpretation. *South Med J.* 2015. 108(12):724-9.10,11.
69. D'Autreaux B, Toledano MB. ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(10):813–8241.
70. Davi G, Chiarelli F, Santilli F, Pomilio M, Vigneri S, Falco A, Basili S, Ciabattone G, Patrono C. Enhanced lipid peroxidation and platelet activation in the early phase of type 1 diabetes mellitus: role of interleukin-6 and disease duration. *Circulation.* 2003;107:3199–3203.
71. Davi G, Ciabattone G, Consoli A, Mezzetti A, Falco A, Santarone S, Pennese E, Vitacolonna E, Bucciarelli T, Costantini F. et al. In vivo formation of 8-iso-prostaglandin F2alpha and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation.* 1999; 99:224–229.
72. De Oliveira S, Saldanha C. An overview about erythrocyte membrane. *Clin Hemorheol Microcirc.*2010. 44(1):63-74.



73. Debevec T, Millet GP, Pialoux V. Hypoxia-Induced Oxidative Stress Modulation with Physical Activity. *Front Physiol.* 2017 Feb 13;8:84.
74. DeFronzo R.A. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 2009; 58:773–795.
75. DeFronzo R.A. Lilly lecture 1987. The triumvirate: Beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes.* 1988; 37:667–687.
76. DeFronzo R.A., Tripathy D. Skeletal Muscle Insulin Resistance Is the Primary Defect in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:S157–S163.
77. Del Guerra S, Lupi R, Marselli L, Masini M, Bugliani M, Sbrana S, Torri S, Pollera M, Boggi U, Mosca F, Del Prato S, Marchetti P. Functional and molecular defects of pancreatic islets in human type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005;54:727–735.
78. Diabetes UK. *Diabetes in the UK 2010: Key Statistics on Diabetes.* Diabetes UK; London, UK: 2010.
79. Dimas AS, Lagou V, Barker A, et al.. Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycemic traits reveals mechanistic heterogeneity. *Diabetes.* 2014;63(6):2158–2171.
80. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2656–2668.
81. Dintenfass L. Blood viscosity factors in severe nondiabetic and diabetic retinopathy. *Biorheology.* 1977;14(4):151–7.
82. Dong XC, Copps KD, Guo S, et al. Inactivation of hepatic Foxo1 by insulin signaling is required for adaptive nutrient homeostasis and endocrine growth regulation. *Cell Metab.* 2008;8(1):65–76.
83. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest.* 1999;103(2):253–259.
84. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002;82:47–95.

85. Du Y, Miller CM, Kern TS. Hyperglycemia increases mitochondrial superoxide in retina and retinal cells. *Free Radic Biol Med.* 2003;35(11):1491–1499.
86. Durante W, Sen AK, Sunahara FA. Impairment of endothelium-dependent relaxation in aortae from spontaneously diabetic rats. *Br J Pharmacol.* 1988;94(2):463–468.
87. El-Assaad W, Buteau J, Peyot ML, Nolan C, Roduit R, Hardy S, Joly E, Dbaibo G, Rosenberg L, Prentki M. Saturated fatty acids synergize with elevated glucose to cause pancreatic beta-cell death. *Endocrinology.* 2003; 144:4154–4163.
88. Erion DM, Shulman GI. Diacylglycerol-mediated insulin resistance. *Nat Med.* 2010;16(4):400–402.
89. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2002; 23:599–622.
90. Evans JL, Goldfine ID. Alpha-Lipoic acid: a multi-functional antioxidant that improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2000; 2:401–413.
91. Facchini FS, DoNascimento C, Reaven GM, Yip JW, Ni XP, Humphreys MH. Blood pressure, sodium intake, insulin resistance, and urinary nitrate excretion. *Hypertension.* 1999; 33:1008–1012.
92. Ferru E., Pantaleo A., Carta F. et al., Thalassemic erythrocytes release microparticles loaded with hemichromes by redox activation of p72Syk kinase. *Haematologica*, 2014, 99(3), 570–578.
93. Fiorentino TV, Prioletta A, Zuo P, Folli F. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des.* 2013;19(32):5695-703.
94. Fowler VM. Tropomodulin: a cytoskeletal protein that binds to the end of erythrocyte tropomyosin and inhibits tropomyosin binding to actin. *J Cell Biol.* 1990;111(2):471-481.
95. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114:1752–1761.

96. Gabreanu GR, Angelescu S. Erythrocyte membrane in type 2 diabetes mellitus. *Discoveries* 2016; 4(2):1-12.
97. Gabunia T, Turabelidze-Robaqidze S, Sujashvili R, Ioramashvili I, Gogebashvili N, Sanikidze T. ALTERATIONS OF RBC MEMBRANE PROTEINS IN DIABETIC PATIENTS WITH AND WITHOUT PERIODONTITIS. *Georgian Med News*. 2015, 248:39-45.
98. Gaehtgens P. Flow of blood through narrow capillaries: rheological mechanisms determining capillary hematocrit and apparent viscosity. *Biorheology*. 1980;17(1-2):183-9.
99. Gassaway BM, Petersen MC, Surovtseva YV, et al.. PKCepsilon contributes to lipid-induced insulin resistance through cross talk with p70S6K and through previously unknown regulators of insulin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(38): E8996-E9005.
100. Gawlik K, Naskalski JW, Fedak D, Pawlica-Gosiewska D, Grudzień U, Dumnicka P, Małecki MT, Solnica B. Markers of antioxidant defense in patients with type 2 diabetes. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2016;2016:2352361.
101. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014; 43:75-10.
102. Ghasemi-Dehnoo M, Amini-Khoei H, Lorigooini Z, Rafeian-Kopaei M. Oxidative stress and antioxidants in diabetes mellitus. *Asian Pac. J. Trop. Med*. 2020;13(10):431-438.
103. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ. Res*. 2010;107(9):1058-1070.
104. Gillery P. A history of HbA1c through Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med*. 2013. 51(1):65-74.
105. Goh SY, Cooper ME. Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008. 93(4):1143-52.
106. Goldberg M.D., Marine N., Ribeiro F., Campbell G.D., Vinik A.I., Jackson W.P. Prevalence of glycosuria and diabetes among Indians and Bantu. *S. Afr. Med. J*. 1969; 43:733-738.

107. Goodpaster BH, He J, Watkins S, Kelley DE.. Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5755–576127.
108. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes.* 2001; 50:2444–2450.
109. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, et al. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes.* 1999;48(6):1270–1274.
110. Grisham MB. Reactive oxygen species in immune responses. *Free Radic Biol Med.* 2004; 36:1479–1480.
111. Gutterman DD, Miura H, Liu Y. Redox modulation of vascular tone: focus of potassium channel mechanisms of dilation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:671–678.
112. Guyton AC, Hall JE. *Human Physiology and Mechanisms of Disease.* 6th Ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1997.
113. Gyawali P., R. S. Richards, and E. U. Nwose, “Erythrocyte morphology in metabolic syndrome,” *Expert Review of Hematology*, vol. 5, no. 5, pp. 523–531, 2014.
114. Harmon JS, Gleason CE, Tanaka Y, Poitout V, Robertson RP. Antecedent hyperglycemia, not hyperlipidemia, is associated with increased islet triacylglycerol content and decreased insulin gene mRNA level in Zucker diabetic fatty rats. *Diabetes.* 2001; 50:2481–2486.
115. Hasts I., Olivia I., Effect on the erythrocytes of the  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATP-ase activity. *J. Molecular and Cellular Biochemistry*, 1989, Vol. 1, p. 87-93.
116. Higaki Y, Mikami T, Fujii N, Hirshman MF, Koyama K, Seino T, Tanaka K, Goodyear LJ. Oxidative stress stimulates skeletal muscle glucose uptake through a phosphatidylinositol-3-kinasedependent pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;294: E889–E897.
117. Hoch E, Florez JC, Lander ES, Jacobs SBR. Gain-of-function claims for type-2-diabetes-associated coding variants in SLC16A11 are not supported by the experimental data. *Cell Rep.* 2019;29(3):778–780.

118. Hoehn KL, Salmon AB, Hohnen-Behrens C, et al. Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(42):17787–17792.
119. Holmquist WR, Schroeder WA. A new N-terminal blocking group involving a Schiff base in hemoglobin A1c. *Biochemistry*. 1966. 5(8):2489-503.
120. Hughes VA, Fiatarone MA, Fielding RA, et al.. Exercise increases muscle GLUT-4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Physiol*. 1993;264(6 Pt 1): E855–862.
121. Huisjes R, Bogdanova A, van Solinge WW, Schiffelers RM, Kaestner L, van Wijk R. Squeezing for Life – Properties of Red Blood Cell Deformability. *Front. Physiol*. 2018; 9:656.
122. Huisjes R, et al., 2018; Le Devehat C, Khodabandehlou T, Vimeux M. Relationship between hemorheological and microcirculatory abnormalities in diabetes mellitus. *Diabete Metab*. 1994;20(4):401–4.
123. Ibrahim W, Tatumi V, Yeh CC, Hong CB, Chow CK. Effects of dietary carnosine and vitamin E on antioxidant and oxidative status of rats. *Int J Vitam Nutr Res*. 2008;78(4-5):230–237.
124. Ighodaro OM. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed. Pharmacother*. 2018; 108:656-66.
125. Ihara Y, Toyokuni S, Uchida K, Odaka H, Tanaka T, Ikeda H, Hiai H, Seino Y, Yamada Y. Hyperglycemia causes oxidative stress in pancreatic beta-cells of GK rats, a model of type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999;48:927–932.
126. Ingelsson E, Langenberg C, Hivert MF, et al. Detailed physiologic characterization reveals diverse mechanisms for novel genetic Loci regulating glucose and insulin metabolism in humans. *Diabetes*. 2010;59(5):1266–1275.
127. Inouye M, Hashimoto H, Mio T, Sumino K. Levelsof lipid peroxidation product and glycated hemoglobin A1c in the erythrocytes of diabetic patients. *Clin Chim Acta*. 1998. 276(2):163-72.
128. Inouye M, Mio T, Sumino K. Glycated hemoglobin and lipid peroxidation in erythrocytes of diabetic patients. *Metabolism*. 1999. 48(2):205-9.

129. Inouye M, Mio T, Sumino K. Link between glycation and lipoxidation in red blood cells in diabetes. *Clin Chim Acta*. 1999. 285(1-2):35-44.
130. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8th ed. International Diabetes Federation; Brussels, Belgium: 2017. pp. 9–44.
131. Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, Boden G. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and I $\kappa$ B- $\alpha$ . *Diabetes*. 2002;51(7):2005–2011.
132. Jackson W. *Advances in Metabolic Disorders*. Volume 9. Elsevier BV; Amsterdam, The Netherlands: 1978. *Epidemiology of Diabetes in South Africa*; pp. 111–146.
133. Jais A, Brüning JC. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017; 127:24–32.
134. Jasik CB, Lustig RH. Adolescent obesity and puberty: the “perfect storm” *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1135:265–279.
135. Jiang M, Ding Y, Su Y, Hu X, Li J, Zhang Z. Arginase-flotillin interaction brings arginase to red blood cell membrane. *FEBS Lett*. 2006. 580(2 29):6561-4.
136. Jiang M, Jia L, Jiang W, Hu X, Zhou H, Gao X, LuZ, Zhang Z. Protein disregulation in red blood cell membranes of type 2 diabetic patients. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003. 309(1):196-200.
137. Jung F, Mrowietz C, Hiebl B, Franke RP, Pindur G, Sternitzky R. Influence of rheological parameters on the velocity of erythrocytes passing nailfold capillaries in humans. *Clin, Hemorheol. Microcirc.*, 2011; 48(1): 129-39.
138. Kalfa TA, Pushkaran S, Mohandas N, et al. Rac GTPases regulate the morphology and deformability of the erythrocyte cytoskeleton. *Blood*. 2006;108(12):3637-3645.
139. Kamigaki M, Sakaue S, Tsujino I, Ohira H, Ikeda D, Itoh N, Ishimaru S, Ohtsuka Y, Nishimura M. Oxidative stress provokes atherogenic changes in adipokine gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;339:624–632.
140. Kanat M., DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M.A. Treatment of prediabetes. *World J. Diabetes*. 2015; 6:1207–1222.

141. Kanda M, Ihara Y, Murata H, Urata Y, Kono T, Yodoi J, Seto S, Yano K, Kondo T. Glutaredoxin modulates platelet-derived growth factor-dependent cell signaling by regulating the redox status of low molecular weight protein-tyrosine phosphatase. *J Biol Chem.* 2006; 281:28518–28528.
142. Kaneto H, Fujii J, Myint T, Miyazawa N, Islam KN, Kawasaki Y, Suzuki K, Makamura M, Tatsumi H, Yamasaki Y, Taniguchi N. Reducing sugars trigger oxidative modification and apoptosis in pancreatic beta-cells by provoking oxidative stress through the glycation reaction. *Biochem J.* 1996; 320:855–863.
143. Kaneto H, Kajimoto Y, Miyagawa J, Matsuoka T, Fujitani Y, Umayahara Y, Hanafusa T, Matsuzawa Y, Yamasaki Y, Hori M. Beneficial effects of antioxidants in diabetes: possible protection of pancreatic beta-cells against glucose toxicity. *Diabetes.* 1999;48:2398–2406.
144. Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51(10):2944–2950.
145. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicine (Kaunas).* 2019 Aug 29;55(9):546. DOI: 10.3390/medicina55090546. PMID: 31470636; PMCID: PMC6780236.
146. Khoubnasabjafari M, Khalil A, Abolghasem J. Reliability of malondialdehyde as a biomarker of oxidative stress in psychological disorders. *Bioimpacts,* 2015; 5(3):123–127.
147. Kim JK, Gavrilova O, Chen Y, Reitman ML, Shulman GI. Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *J Biol Chem.* 2000;275(12):8456–8460.
148. Kim S, Popel AS, Intaglietta M, Johnson PC. Effect of erythrocyte aggregation at normal human levels on functional capillary density in rat spinotrapezius muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(3):H941–7.
149. Kim YK, Lee JM. Change of RBC Deformability During Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Pediatr Hematol Oncol.* 2022;44(2): e329–e333.
150. Kimoto K, Suzuki K, Kizaki T, Hitomi Y, Ishida H, Katsuta H, Itoh E, Ookawara T, Suzuki K, Honke K, Ohno H. Gliclazide protects pancreatic beta-cells from damage by hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;303:112–119.

151. Kirwan JP, Solomon TP, Wojta DM, Staten MA, Holloszy JO. Effects of 7 days of exercise training on insulin sensitivity and responsiveness in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297(1): E151–156.
152. Knapp M, Tu X, Wu R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. *Acta Pharmacol Sin.* 2019 Jan;40(1):1-8.
153. Knight JA. Reactive oxygen species and the neurodegenerative disorders. *Ann Clin Lab Sci.* 1997;27:11–25.
154. Knowles JW, Xie W, Zhang Z, et al.; RISC (Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Disease) Consortium; EUGENE2 (European Network on Functional Genomics of Type 2 Diabetes) Study; GUARDIAN (Genetics Underlying DIabetes in HispaNics) Consortium; SAPPHIRe (Stanford Asian and Pacific Program for Hypertension and Insulin Resistance) Study Identification and validation of N-acetyltransferase 2 as an insulin sensitivity gene. *J Clin Invest.* 2015;125(4):1739–1751.
155. Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A, et al.. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a <sup>1</sup>H NMR spectroscopy study. *Diabetologia.* 1999;42(1):113–116.
156. Kubota N, Kubota T, Itoh S, et al. Dynamic functional relay between insulin receptor substrate 1 and 2 in hepatic insulin signaling during fasting and feeding. *Cell Metab.* 2008;8(1):49–64.
157. Kumar, R. Biochemical changes in erythrocyte membrane in type 2 diabetes mellitus. *Indian J. Med. Sci.* 2012;66:131–135.
158. Kyrou I, Chrousos GP, Tsigos C. Stress, visceral obesity, and metabolic complications. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1083:77–110.
159. Laemmli V. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *J. Nature,* 1970;227:680–685.
160. Lambert AJ, Brand MD. Reactive oxygen species production by mitochondria. In: Stuart JA, ed *Mitochondrial DNA, Methods Mol Biol.* Vol 554 2nd ed New York: Humana Press; 2009:165–181.



161. Lang KS, Duranton C, Poehlmann H, Myssina S, Bauer C, Lang F, Wieder T, Huber SM. Cation channels trigger apoptotic death of erythrocytes. *Cell Death Differ.* 2003. 10(2):249-56.
162. Langer L, Bergentz SE, Bjure J, Fagerberg SE. The effect of exercise on haematocrit, plasma volume and viscosity in diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1971;7(1):29-33~Zimny S, et al., 2001.
163. Lee HY, Choi CS, Birkenfeld AL, et al.. Targeted expression of catalase to mitochondria prevents age-associated reductions in mitochondrial function and insulin resistance. *Cell Metab.* 2010;12(6):668-674.
164. Lee HY, Lee JS, Alves T, et al., Mitochondrial-targeted catalase protects against high-fat diet-induced muscle insulin resistance by decreasing intramuscular lipid accumulation. *Diabetes.* 2017;66(8):2072-2081.
165. Li D, Harper S, Speicher DW. Initiation and propagation of spectrin heterodimer assembly involves distinct energetic processes. *Biochemistry.* 2007;46(37):10585-10594.
166. Li Y, Soos TJ, Li X, et al. Protein kinase C Theta inhibits insulin signaling by phosphorylating IRS1 at Ser (1101). *J Biol Chem.* 2004;279(44):45304-45307.
167. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135-1143. Weber C, Zernecke A, Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(10):802-815.
168. Linderkamp O, Pöschl J, Ruef P. Blood cell deformation in neonates who have sepsis. *NeoReviews.* 2006; 7:517-25.
169. Lipowsky HL, McKay CB, Seki J. "Trans time distributions of blood flow in the microcirculation" in *Microvascular Mechanics: Hemodynamics of Systems and Pulmonary Microcirculation.* Lee J, Skalak TC, eds. New York; Springer-Verlag; 1989, pp. 13-27.
170. Liu J, Mohandas N, An X. [Membrane assembly during erythropoiesis.](#) *Curr Opin Hematol.* 2011, 18(3):133-8.

171. Liu SC, Derick LH, Palek J. Visualization of the hexagonal lattice in the erythrocyte membrane skeleton. *J Cell Biol.* 1987;104(3):527-536.
172. Long YC, Cheng Z, Coppins KD, White MF. Insulin receptor substrates Irs1 and Irs2 coordinate skeletal muscle growth and metabolism via the Akt and AMPK pathways. *Mol Cell Biol.* 2011;31(3):430–441.
173. Lotta LA, Gulati P, Day FR, et al. Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. *Nat Genet.* 2017;49(1):17–26.
174. Lowe GD, Lowe JM, Drummond MM, Reith S, Belch JJ, Kesson CM, Wylie A, Foulds WS, Forbes CD, MacCuish AC, Manderson WG. Blood viscosity in young male diabetics with and without retinopathy. *Diabetologia.* 1980;18(5):359–63.
175. MacNaul KL, Hutchinson NI. Differential expression of iNOS and cNOS mRNA in human vascular smooth muscle cells and endothelial cells under normal and inflammatory conditions. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;196(3):1330–1334.
176. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:29–38.
177. Maddux BA, See W, Lawrence JC, Jr., Goldfine AL, Goldfine ID, Evans JL. Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat L6 muscle cells by micromolar concentrations of alpha-lipoic acid. *Diabetes* 2001; 50: 404-10.
178. Maillard LC. Action des acides aminés sur les sucres: formation des mélanoidines par voie méthodique. *C.R. Acad. Sci.* 1912. 154: 66–68. Finot PA. Historical perspective of the Maillard reaction in food science. *Ann N Y Acad Sci.* 2005. 1043:1-8.
179. Marchesi VT, Steers E Jr. Selective solubilization of a protein component of the red cell membrane. *Science.* 1968;159(3811):203-204.
180. Marine N., Vinik A.I., Edelstein I., Jackson W.P.U. Diabetes, Hyperglycemia and Glycosuria among Indians, Malays and Africans (Bantu) in Cape Town, South Africa. *Diabetes.* 1969; 18:840–857. doi: 10.2337/diab.18.12.840.

181. Maser RE, Wolfson SK Jr, Ellis D, Stein EA, Drash AL, Becker DJ, Dorman JS, Orchard TJ. Cardiovascular disease and arterial calcification in insulin-dependent diabetes mellitus: interrelations and risk factor profiles. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study-V. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11:958–65.
182. May JM, de Haen C. The insulin-like effect of hydrogen peroxide on pathways of lipid synthesis in rat adipocytes. *J Biol Chem.* 1979;254:9017–9021.
183. [McCarthy](#) M, [Menzel](#) S. The genetics of type 2 diabetes. [Br J Clin Pharmacol.](#) 2001;51(3): 195–199.
184. Mchedlishvili G. Basic factors determining the hemorheological disorders in the microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2004;30(3-4):179-80. PMID: 1525834].
185. McMillan DE. Disturbance of serum viscosity in diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1974;53(4):1071–9.
186. Meiselman HJ, Neu B, Rampling MW, Baskurt OK. RBC aggregation: laboratory data and models. *Indian J. Exp. Biol.* 2007;45: 9–17. PMID: 17249322.
187. Meiselman HJ. Red blood cell role in RBC aggregation: 1963–1993 and beyond. *Clin Hemorheol.* 1993; 13:575–92.
188. Menshikova EV, Ritov VB, Toledo FG, Ferrell RE, Goodpaster BH, Kelley DE. Effects of weight loss and physical activity on skeletal muscle mitochondrial function in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(4): E818–E825.
189. Merimee TJ. Diabetic retinopathy. A synthesis of perspectives. *N Engl J Med.* 1990;322(14):978–83.
190. Mihalik SJ, Goodpaster BH, Kelley DE, et al. Increased levels of plasma acylcarnitines in obesity and type 2 diabetes and identification of a marker of glucolipotoxicity. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(9):1695–1700.
191. Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry / Official Journal of the Nitric Oxide Society.* 2001; 5(1):62–71.

192. Mogensen M, Sahlin K, Fernström M, et al.. Mitochondrial respiration is decreased in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2007;56(6):1592–1599.
193. Mohanty S.A., Woolhandler S., Himmelstein D.U., Bor D.H. Diabetes and Cardiovascular Disease Among Asian Indians in the United States. *J. Gen. Intern. Med.* 2005; 20:474–478.
194. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295(14):1681–1687.
195. Morabito R, Remigante A, Spinelli S, Vitale G, Trichilo V, Loddo S, Marino A. High Glucose Concentrations Affect Band 3 Protein in Human Erythrocytes. *Antioxidants* 2020; 9, 365 13 of 18.
196. Moraes CT, Shanske S, Tritschler HJ, et al.. mtDNA depletion with variable tissue expression: a novel genetic abnormality in mitochondrial diseases. *Am J Hum Genet*. 1991;48(3): 492–501.
197. Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Steffen LM, Pankow JS, Hong CP, Sinaiko AR. Changes in insulin resistance and cardiovascular risk during adolescence: establishment of differential risk in males and females. *Circulation*. 2008; 117:2361–2368.
198. Morino K, Petersen KF, Dufour S, et al.. Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3587–3593.
199. Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes*. 2006;55(Suppl 2):S9–S15.
200. Morrow RM, Picard M, Derbeneva O, et al.. Mitochondrial energy deficiency leads to hyperproliferation of skeletal muscle mitochondria and enhanced insulin sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(10):2705–2710.
201. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*. 2009;417(1):1–13.

202. Nader E, Skinner S, Romana M, Fort R, Lemonne N, Guillot N, Gauthier A, Antoine-Jonville S, Renoux C, Hardy-Dessources MD, Stauffer E, Joly P, Bertrand Y, Connes P. Blood Rheology: Key Parameters, Impact on Blood Flow, Role in Sickle Cell Disease and Effects of Exercise. *Front. Physiol.* 2019; 10:1329.
203. Nagareddy PR, Xia Z, McNeill JH, MacLeod KM. Increased expression of iNOS is associated with endothelial dysfunction and impaired pressor responsiveness in streptozotocin-induced diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(5):H2144–H2152.
204. Newsom SA, Everett AC, Hinko A, Horowitz JF. A single session of low-intensity exercise is sufficient to enhance insulin sensitivity into the next day in obese adults. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2516–2522.
205. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al.. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature.* 2000;404(6779):787–790.
206. Niwa T, Katsuzaki T, Miyazaki S, Miyazaki T, Ishizaki Y, Hayase F, Tatemichi N, Takei Y. Immunohistochemical detection of imidazolone, a novel advanced glycation end product, in kidneys and aortas of diabetic patients. *J Clin Invest.* 1997. 99(6):1272-80.
207. O’Rahilly S, Barroso I, Wareham NJ. Genetic factors in type 2 diabetes: the end of the beginning? *Science.* 2005;307(5708):370–373. Melvin A, O’Rahilly S, Savage DB. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Curr Opin Genet Dev.* 2018; 50:60.
208. Obrosova IG, Minchenko AG, Marinescu V, Fathallah L, Kennedy A, Stockert CM, Frank RN, Stevens MJ. Antioxidants attenuate early up regulation of retinal vascular endothelial growth factor in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia.* 2001;44(9):1102–1110.
209. Ohanian V, Wolfe LC, John KM, Pinder JC, Lux SE, Gratzner WB. Analysis of the ternary interaction of the red cell membrane skeletal proteins spectrin, actin, and 4.1. *Biochemistry.* 1984;23(19):4416-4420.
210. Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *Am J Med.* 1974; 57:551–560.

211. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol.* 2010; 72:219–246.
212. Orbach Am Zelig O, Yedgar S, Barshtein G. Biophysical and Biochemical Markers of Red Blood Cell Fragility. *Transfus Med Hemother* 2017;44:183–187.
213. Osmundson PJ, O’Fallon WM, Zimmerman BR, Kazmier FJ, Langworthy AL, Palumbo PJ. Course of peripheral occlusive arterial disease in diabetes. Vascular laboratory assessment. *Diabetes Care.* 1990;13(2):143–52.
214. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007;87:315–424.
215. Palmieri B, Sblendorio V. Oxidative stress tests: overview on reliability and use. Part I *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2007;11(5):309–342.
216. Pandey KB, Rizvi SI. Markers of oxidative stress in erythrocytes and plasma during aging in humans. *Oxid Med Cell Longev.* 2010; 3(1): 2–12.
217. [Panjamaporn Sangwung](#), [Kitt Falk Petersen](#), [Gerald I Shulman](#), and . Mitochondrial Dysfunction, Insulin Resistance, and Potential Genetic Implications [Endocrinology](#). 2020 Apr; 161(4): bqaa017.
218. Pantaleo A., Ferru E, Carta F, Valente E, Pippia P, Turrini F. [Effect of heterozygous beta thalassemia on the phosphorylative response to Plasmodium falciparum infection.](#) *J Proteomics.* 2012;5,76 :251-8.
219. Pantaleo A., Ferru E., Giribaldi G., et al., “Oxidized and poorly glycosylated band 3 is selectively phosphorylated by Syk kinase to form large membrane clusters in normal and G6PD-deficient red blood cells,” *Biochemical Journal.* 2009; 418(2): 359–367.
220. Pasini E.M., M. Kirkegaard, P. Mortensen, H.U. Lutz, A.W. Thomas and M. Mann, In-depth analysis of the membrane and cytosolic proteome of red blood cells, *Blood.* 2006, 108(3), 791–801.
221. Patra M, Chaitali M, Abhijit C. Probing Conformational Stability and Dynamics of Erythroid and Nonerythroid Spectrin: Effects of Urea and Guanidine Hydrochloride. *PLOS ONE* 2015, 10(1), e0116991.

222. Peduzzi M, Melli M, Fonda S, Codeluppi L, Guerrieri F. Comparative evaluation of blood viscosity in diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. 1984;7(1):15–9.
223. Pereira RO, Tadinada SM, Zasadny FM, et al.. OPA1 deficiency promotes secretion of FGF21 from muscle that prevents obesity and insulin resistance. *EMBO J*. 2017;36(14):2126–2145.
224. Perry RJ, Camporez JG, Kursawe R, et al. Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Cell*. 2015;160(4):745–758.
225. Perseghin G, Price TB, Petersen KF, et al. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med*. 1996;335(18):1357–1362.
226. Pesciotta EN, Sriswasdi S, Tang HY, Mason PJ, Bessler M, Speicher DW. A label-free proteome analysis strategy for identifying quantitative changes in erythrocyte membranes induced by red cell disorders. *J Proteomics*. 2012;76(Spec No):194-202.
227. Pessler D, Rudich A, Bashan N. Oxidative stress impairs nuclear proteins binding to the insulin responsive element in the GLUT4 promoter. *Diabetologia*. 2001; 44:2156–2164.
228. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, et al.. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*. 2003;300(5622):1140–1142.
229. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350(7):664–671.
230. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest*. 2002;109(10):1345–1350.
231. Petersen MC, Madiraju AK, Gassaway BM, et al. Insulin receptor Thr1160 phosphorylation mediates lipid-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest*. 2016;126(11):4361–4371.
232. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133–2223.

233. Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13:572–587.
234. Petropoulos IK., Margetis P, Antonelou MH., Koliopoulos JX., Gartaganis SP., Margaritis LH., Papassider IS.. Structural alterations of the erythrocyte membrane proteins in diabetic retinopathy *Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2007, 245(8), 1179-88.
235. Phielix E, Schrauwen-Hinderling VB, Mensink M, et al. Lower intrinsic ADP-stimulated mitochondrial respiration underlies in vivo mitochondrial dysfunction in muscle of male type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2008;57(11):2943–2949.
236. Piagnerelli M., K. Zouaoui B, M. Vanhaeverbeek, and Vincent J. L., Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Medicine,* 2003, 29(7),1052–1061.
237. Piconi L, Quagliaro L, Da Ros R, Assaloni R, Giugliano D, Esposito K, Szabo C, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly(ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost.* 2004;2(8):1453–1459.
238. Pieper GM, Siebeneich W, Moore-Hilton G, Roza AM. Reversal by L-arginine of a dysfunctional arginine/nitric oxide pathway in the endothelium of the genetic diabetic BB rat. *Diabetologia.* 1997;40(8):910–915.
239. Pilegaard H, Saltin B, Neufer PD. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1alpha gene in human skeletal muscle. *J Physiol.* 2003;546(Pt 3):851–858.
240. Pitocco D, Zaccardi F, Di Stasio E, Romitelli F, Martini F, Scaglione GL, Speranza D, Santini S, Zuppi C, Ghirlanda G. Role of asymmetric-dimethyl-l-arginine (ADMA) and nitrite/nitrate (NOx) in the pathogenesis of oxidative stress in female subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;86(3):173–176.
241. Pitocco D, Zaccardi F, Di Stasio E, Romitelli F, Santini SA, Zuppi C, Ghirlanda G. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes. *Rev Diabet Stud.* 2010 Spring;7(1):15-25.
242. Poitout V, Robertson RP. Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29(3):351–366.



243. Poon-King T., Henry M., Rampersad F. Prevalence and natural history of diabetes in trinidad. *Lancet*. 1968; 291:155–160.
244. Powell DJ, Hajduch E, Kular G, Hundal HS. Ceramide disables 3-phosphoinositide binding to the pleckstrin homology domain of protein kinase B (PKB)/Akt by a PKCzeta-dependent mechanism. *Mol Cell Biol*. 2003;23:7794–7808.
245. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. 2018. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):51-54.
246. Pruidze N, Khetsuriani R, Sujashvili R, Ioramashvili I, Arabuli M, Sanikidze T. [ALTERATIONS OF PROPERTIES OF RED BLOOD CELLS MEMBRANES PROTEINS OF DIFFERENT AGE AND SEX VOLUNTEERS](#). *Georgian Med News*. 2015, 244-245, 110-115.
247. Rabol R, Petersen KF, Dufour S, Flannery C, Shulman GI. Reversal of muscle insulin resistance with exercise reduces postprandial hepatic de novo lipogenesis in insulin resistant individuals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(33):13705–13709.
248. Raghav A, Ahmad J. Glycated serum albumin: a potential disease marker and an intermediate index of diabetes control. *Diabetes Metab Syndr*. 2014. 8(4):245-51.
249. Rahbar S. The discovery of glycated hemoglobin: a major event in the study of nonenzymatic chemistry in biological systems. *Ann N Y Acad Sci*. 2005.1043:9-19.
250. Ramachandran A., Snehalatha C., Shetty A.S., Nanditha A. Trends in prevalence of diabetes in Asian countries. *World J. Diabetes*. 2012; 3:110–117.
251. Rampling MW, Meiselman HJ, NeuB, Baskurt OK. Influence of cell-specific factors on red blood cell aggregation. *Biorheology*. 2004; 41, 91–112.
252. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*. 1963;1(7285):785–789.
253. Raygor V, Abbasi F, Lazzeroni LC, et al.. Impact of race/ethnicity on insulin resistance and hypertriglyceridaemia. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):153–159.
254. Reaven G. Insulin resistance and coronary heart disease in nondiabetic individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:1754–1759.

255. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*. 2002; 106:286–288.
256. Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng CY, Wu MS, Chen YD. Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes*. 1988;37(8):1020–1024.
257. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*. 1995; 75:473–486.
258. Reid JP, Bertram AK, Topping DO, Laskin A, Martin ST, Petters MD, Pope FD, Rovelli G. The viscosity of atmospherically relevant organic particles. *Nat Commun*. 2018 Mar 6;9(1):956. DOI: 10.1038/s41467-018-03027-z. PMID: 29511168; PMCID: PMC5840428.
259. Reinehr T. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: a Critical Approach Considering the Interaction between Pubertal Stage and Insulin Resistance. *Curr Diab Rep*. 2016; 16:8.
260. Reithmeier RA, Casey JR, Kalli AC, Sansom MS, Alguel Y, Iwata S. Band 3, the human red cell chloride/bicarbonate anion exchanger (AE1, SLC4A1), in a structural context. *Biochim. Biophys. Acta* 2016,1858, 1507–1532.
261. Reznick RM, Zong H, Li J, et al. Aging-associated reductions in AMP-activated protein kinase activity and mitochondrial biogenesis. *Cell Metab*. 2007;5(2):151–156.
262. Rhee EP, Cheng S, Larson MG, et al. Lipid profiling identifies a triacylglycerol signature of insulin resistance and improves diabetes prediction in humans. *J Clin Invest*. 2011;121(4):1402–1411.
263. Richards RS, Wang L, Jelinek H. Erythrocyte oxidative damage in chronic fatigue syndrome. *Arch Med Res* 2007; 38 (1): 94-8.
264. Ritov VB, Menshikova EV, He J, Ferrell RE, Goodpaster BH, Kelley DE. Deficiency of subsarcolemmal mitochondria in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(1):8–14.42.
265. Robertson R, Zhou H, Zhang T, Harmon JS. Chronic oxidative stress as a mechanism for glucose toxicity of the beta cell in type 2 diabetes. *Cell Biochem Biophys*. 2007;48(2-3):139–146.

266. Robertson RP, Zhang HJ, Pyzdrowski KL, Walseth TF. Preservation of insulin mRNA levels and insulin secretion in HIT cells by avoidance of chronic exposure to high glucose concentrations. *J Clin Invest.* 1992; 90:320–325.
267. Roden M, Price TB, Perseghin G, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest.* 1996;97(12):2859–2865.
268. Roglic G., Unwin N., Bennett P.H., Mathers C., Tuomilehto J., Nag S., Connolly V., King H. The burden of mortality attributable to diabetes: Realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care.* 2005;28:2130–2135.
269. Rosen P, Ballhausen T, Bloch W, Addicks K. Endothelial relaxation is disturbed by oxidative stress in the diabetic rat heart: influence of tocopherol as antioxidant. *Diabetologia.* 1995;38(10):1157–1168
270. Ross J Jr. “Cardiovascular system” in Best and Taylor’s *Physiological Basis of Medical Practice.* 12th Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991. Renkin EM. “Microcirculation and exchange” in *Textbook of Physiology.* 21st Ed. Patton HD, Fuchs AF, Hille B, Scher AM, Steiner R, eds. Philadelphia: W. B. Saunders; 1989, pp. 860–78.
271. Rothman DL, Magnusson I, Cline G, et al. Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92(4):983–987.
272. Rudich A, Tirosh A, Potashnik R, Hemi R, Kanety H, Bashan N. Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes* 1998; 47: 1562-1569.
273. Rusu V, Hoch E, Mercader JM, et al.; MEDIA Consortium; SIGMA T2D Consortium Type 2 diabetes variants disrupt function of SLC16A11 through two distinct mechanisms. *Cell.* 2017;170(1):199–212.e20.
274. Saad M.F., Knowler W.C., Pettitt D.J., Nelson R.G., Mott D.M., Bennett P.H. The Natural History of Impaired Glucose Tolerance in the Pima Indians. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319:1500–1506.

275. Said AS, Rogers SC, Doctor A. [Physiologic Impact of Circulating RBC Microparticles upon Blood-Vascular Interactions](#). *Front Physiol.* 2018. 12;8, 1120.
276. Sakaguchi M, Fujisaka S, Cai W, et al.. Adipocyte dynamics and reversible metabolic syndrome in mice with an inducible adipocyte-specific deletion of the insulin receptor. *Cell Metab.* 2017;25(2):448–462.
277. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2017; 127:1–4. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006; 444:860–867.
278. Samuel VT, Liu ZX, Qu X, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem.* 2004;279(31):32345–32353.
279. Samuel VT, Liu ZX, Wang A, et al. Inhibition of protein kinase Cepsilon prevents hepatic insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2007;117(3):739–745.
280. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet.* 2010; 375:2267–2277.
281. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell.* 2012;148(5):852–871.
282. Schmid-Schönbein H, Volger E. Red-cell aggregation and red-cell deformability in diabetes. *Diabetes.* 1996;25(2 SUPPL):897–902.
283. Schrauwen-Hinderling VB, Kooi ME, Hesselink MK, et al.. Impaired in vivo mitochondrial function but similar intramyocellular lipid content in patients with type 2 diabetes mellitus and BMI-matched control subjects. *Diabetologia.* 2007;50(1):113–120.
284. Scott RA, Fall T, Pasko D, et al. Common genetic variants highlight the role of insulin resistance and body fat distribution in type 2 diabetes, independent of obesity. *Diabetes.* 2014;63(12):4378–4387.
285. Sellu D.P., Lynn J.A. The Southall diabetes survey: Prevalence of known diabetes in Asians and Europeans. *BMJ.* 1985; 291:1347–1348.
286. Seymour CA, Byrne CD. Triglycerides and disease. *Postgrad Med J.* 1993;69(815):679–695.

287. Shaw J., Sicree R., Zimmet P. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010; 87:4–14.
288. Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, et al. Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity. *Diabetes.* 2003;52(8):1888–1896.
289. Shulman GI, Rothman DL, Jue T, Stein P, DeFronzo RA, Shulman RG. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N Engl J Med.* 1990;322(4):223–228.
290. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106:171–176.
291. Sicree R. The Global Burden of Diabetes. *Diabetes Atlas.* International Diabetes Federation; Brussels, Belgium: 2003.
292. Sidorenko SV, Ziganshin RH, Luneva OG, Deev LI, Alekseeva NV, Maksimov GV, Grygorczyk R, Orlov SN. [Proteomics-based identification of hypoxia-sensitive membrane-bound proteins in rat erythrocytes.](#) *Proteomics.* 2018, 30;184:25-33.
293. Simi B, Sempore B, Mayet MH, Favier RJ. Additive effects of training and high-fat diet on energy metabolism during exercise. *J Appl Physiol (1985).* 1991;71(1):197–203.
294. [Singh](#) VP., [Bali](#) A, [Singh](#) N, [Jaggi](#) AS. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. [Korean J Physiol Pharmacol.](#) 2014, 18(1): 1–14.
295. Sivitz WI, Yorek MA. Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 2010;12(4):537–577.
296. Skovborg F, Nielsen AV, Schlichtkrull J, Ditzel J. Blood-viscosity in diabetic patients. *Lancet.* 1966;1(7429):129–31.
297. Skovborg F, Nielsen AV, Schlichtkrull J, Ditzel J. Blood-viscosity in diabetic patients. *Lancet.* 1966;1(7429):129–31.
298. Smith ML, Hua XY, Marsden DL, et al. Diabetes and mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS): radiolabeled polymerase chain reaction

- is necessary for accurate detection of low percentages of mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(9):2826–2831.
299. Steck TL. The organization of proteins in the human red blood cell membrane. A Review. *J Cell Biology.* 1974, 62(1), 1-19.
300. Stoltz JF, Singh M, Riha P. Hemorheology in Practice. Amsterdam: IOS; 1999, pp. 27–50.
301. Storz P. Reactive oxygen species in tumor progression. *Front Biosci.* 2005; 10:1881–1896.
302. Straface, R. Rivabene, R. Masella, M. Santulli, R. Paganelli and W. Malorni, “Structural changes of the erythrocyte as a marker of non-insulin-dependent diabetes: protective effects of *N*-acetylcysteine,” *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 290, no. 5, pp. 1393–1398, 2002.
303. Strohmayer EA, Krakoff LR. Glucocorticoids and cardiovascular risk factors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011; 40:409–417.
304. Stump CS, Short KR, Bigelow ML, Schimke JM, Nair KS. Effect of insulin on human skeletal muscle mitochondrial ATP production, protein synthesis, and mRNA transcripts. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(13):7996–8001.
305. Sui Z, Nowak RB, Bacconi A, et al. Tropomodulin3-null mice are embryonic lethal with anemia due to impaired erythroid terminal differentiation in the fetal liver. *Blood.* 2014; 123(5):758-767.
306. Sun C, Munn LL. Influence of erythrocyte aggregation on leukocyte margination in postcapillary expansions: a lattice Boltzmann analysis. *Physica A.* 2006;362(1):191–Lowe GD. Blood rheology in arterial disease. *Clin Sci (Lond).* 1986;71(2):137–46.
307. Sundaresan M, Yu ZX, Ferrans VJ, Irani K, Finkel T. Requirement for generation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> for platelet-derived growth factor signal transduction. *Science.* 1995; 270:296–299.
308. Svegliati-Baroni G, Candelaresi C, Saccomanno S, Ferretti G, Bachetti T, Marzioni M, De Minicis S, Nobili L, Salzano R, Omenetti A. et al. A model of insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis in rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and n-3 polyunsaturated fatty acid treatment on liver injury. *Am J Pathol.* 2006; 169:846–860.

309. Szendroedi J, Schmid AI, Chmelik M, et al. Muscle mitochondrial ATP synthesis and glucose transport/phosphorylation in type 2 diabetes. *Plos Med.* 2007;4(5): e154.
310. Szendroedi J, Yoshimura T, Phielix E, et al. Role of diacylglycerol activation of PKC $\theta$  in lipid-induced muscle insulin resistance in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(26): 9597–9602.
311. Tabák A.G., Herder C., Rathmann W., Brunner E.J., Kivimäki M. Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. *Lancet.* 2012;379:2279–2290.
312. Tajiri Y, Moller C, Grill V. Long term effects of aminoguanidine on insulin release and biosynthesis: evidence that the formation of advanced glycosylation end products inhibits beta-cell function. *Endocrinology.* 1997; 138:273–280.
313. Takahashi S Uchino H, Shimizu T, Kanazawa A, Tamura Y, Sakai K, Watada H, Hirose T, Kawamori R, Tanaka Y. Comparison of glycated albumin (GA) and glycated hemoglobin (HbA1c) in type 2 diabetic patients: usefulness of GA for evaluation of shortterm changes in glycemic control. *Endocr J.* 2007.54(1):139-44.
314. Taksali SE, Caprio S, Dziura J, Dufour S, Calí AM, Goodman TR, Papademetris X, Burgert TS, Pierpont BM, Savoye M, Shaw M, Seyal AA, Weiss R. High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype. *Diabetes.* 2008; 57:367–371.
315. Tan Cimbalević B., A. Vasiljević, S. Cimbalević et al., “Interrelationship of antioxidative status, lipid peroxidation, and lipid profile in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients,” *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 85, no. 10, pp. 997–1003, 2007.
316. Tanaka Y, Gleason CE, Tran PO, Harmon JS, Robertson RP. Prevention of glucose toxicity in HIT-T15 cells and Zucker diabetic fatty rats by antioxidants. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96:10857–10862.
317. Tancredi M., Kosiborod M., Dahlqvist S., Rosengren A., Svensson A.-M., Pivodic A., Gudbjörnsdóttir S., Wedel H., Clements M., Lind M. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373:1720–1732.

318. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;286(3): R431–R444.
319. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013; 93:359–404.
320. Telen M.J., Erythrocyte adhesion receptors: blood group antigens and related molecules, *Transfusion Medicine Reviews.* 2005, 19(1), 32–44.
321. Tensen M.D. Diet effects on fatty acid metabolism in lean and obese humans. Review // *Am. J. of clinical nutrition.* 1998; 67:531S-534S.
322. The DECODE Study Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397–405.
323. Thomas T, Stefanoni D, Dzieciatkowska M, Issaian A, Nemkov T, Hill RC, Francis RO, Hudson KE, Buehler PW, Zimring JC, Hod EA, Hansen KC, Spitalnik SL, D'Alessandro A.J [Evidence of Structural Protein Damage and Membrane Lipid Remodeling in Red Blood Cells from COVID-19 Patients.](#) *Proteome Res.* 2020. 6;19(11):4455-4469.
324. Tirosch A, Potashnik R, Bashan N, Rudich A. Oxidative stress disrupts insulin-induced cellular redistribution of insulin receptor substrate-1 and phosphatidylinositol 3-kinase in 3T3-L1 adipocytes. A putative cellular mechanism for impaired protein kinase B activation and GLUT4 translocation. *J Biol Chem.* 1999;274(15):10595–10602.
325. Tuck ML Nitric oxide in diabetes mellitus. *J Hypertens.* 2003 Jun;21(6):1081.
326. Turpin C, Catan A, Guerin-Dubourg A, Debussche X, Bravo SB, Alvarez E, et al. (2020) Enhanced oxidative stress and damage in glycated erythrocytes. *PLoS ONE* 15(7): e0235335.
327. Udler MS, Kim J, von Grotthuss M, et al.; Christopher D. Anderson on behalf of METASTROKE and the ISGC. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: A soft clustering analysis. *Plos Med.* 2018;15(9): e1002654.



328. Valdivia PA, Zenteno-Savin T, Gardner SC, Aguirre AA. Basic oxidative stress metabolites in eastern Pacific green turtles (*Chelonia mydas agassizii*) *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2007;146(1-2):111–117.
329. van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA (Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet*. 1992;1(5):368–371.
330. van Tienen FH, Praet SF, de Feyter HM, et al. Physical activity is the key determinant of skeletal muscle mitochondrial function in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3261–3269.
331. Vernochet C, Mourier A, Bezy O, et al. Adipose-specific deletion of TFAM increases mitochondrial oxidation and protects mice against obesity and insulin resistance. *Cell Metab*. 2012;16(6):765–776.
332. Wang Y, Yang P, Yan Z, Liu Z, Ma Q, Zhang Z, Wang Y, Su Y. The Relationship between Erythrocytes and Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2021, Article ID 6656062, 9 p.
333. Watala C, Zawodniak M, Bryszewska M, Nowak S. Nonenzymatic protein glycosylation. I. Lowered erythrocyte membrane fluidity in juvenile diabetes. *Ann Clin Res*. 1985;17(6):327–30.
334. Wautier JL. Blood cell–vessel wall interactions. *Clin Hemorheol Microcirc*. 1992;12:55–8.
335. Weykamp C, “HbA1c: a review of analytical and clinical aspects,” *Annals of Laboratory Medicine*, vol. 33, no. 6, pp. 393–400, 2013.
336. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27:1047–1053.
337. William H. Herman. The global agenda for the prevention of type 2 diabetes. *Nutr Rev*. 2017;75(Suppl 1):13–18.
338. Williamson RC, Toye AM. [Glycophorin A: Band 3 aid](#). *Blood Cells Mol Dis*. 2008 41(1), 35-43.

339. Williamson TH, Rumley A, Lowe GD. Blood viscosity, coagulation, and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion: a population-controlled study. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(3):203–8.
340. Wolosowicz M, Prokopiuk S, Kaminski TW. Recent Advances in the Treatment of Insulin Resistance Targeting Molecular and Metabolic Pathways: Fighting a Losing Battle. *Medicine* 2022, 58, 472.
341. World Health Organization. Global Report on Diabetes. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2016.
342. Wredenberg A, Freyer C, Sandstrom ME, et al. Respiratory chain dysfunction in skeletal muscle does not cause insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;350(1):202–207.
343. Wredenberg A, Wibom R, Wilhelmsson H, et al.. Increased mitochondrial mass in mitochondrial myopathy mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(23):15066–15071.
344. Wright DC, Han DH, Garcia-Roves PM, Geiger PC, Jones TE, Holloszy JO. Exercise-induced mitochondrial biogenesis begins before the increase in muscle PGC-1alpha expression. *J Biol Chem.* 2007;282(1):194–199.
345. Yalcin O, Uyuklu M, Armstrong JK, Meiselman HJ, Baskurt OK. Graded alterations of RBC aggregation influence in vivo blood flow resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(6):H2644–50.
346. Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, Kaneda Y, Guzmán M, Brownlee M. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *J Biol Chem.* 2001;276(27):25096–25100.
347. Yamaguchi M, Nakamura N, Nakano K, Kitagawa Y, Shigeta H, Hasegawa G, Ienaga K, Nakamura K, Nakazawa Y, Fukui I, Obayashi H, Kondo M. Immunochemical quantification of crossline as a fluorescent advanced glycation endproduct in erythrocyte membrane proteins from diabetic patients with or without retinopathy. *Diabet Med.* 1998.15(6):458-62.

348. Yamashiro S, Gokhin DS, Kimura S, Nowak RB, Fowler VM. Tropomodulins: pointed-end capping proteins that regulate actin filament architecture in diverse cell types. *Cytoskeleton (Hoboken)*. 2012;69(6):337-370.
349. Yang W., Lu J., Weng J., Jia W., Ji L., Xiao J., Shan Z., Liu J., Tian H., Ji Q., et al. Prevalence of Diabetes among Men and Women in China. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362:1090–1101.
350. Yasmina S, Djebara S, Lelubre C, Boudjeltia KZ, Biston P, Piagnerelli M. Alterations of the Erythrocyte Membrane during Sepsis. *Critical Care Research and Practicem*, 2012;2012:702956.
351. Yerby B, Deacon R, Beaulieu V, Liang J, Gao J, Laurent D. Insulin-stimulated mitochondrial adenosine triphosphate synthesis is blunted in skeletal muscles of high-fat-fed rats. *Metab.* 2008;57(11):1584–1590.
352. Yu C, Chen Y, Cline GW, et al.. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem.* 2002;277(52):50230–50236.
353. Zadhose F, Sadeghi M, Pourfarzam M. Biochemical changes in the blood of type 2 diabetes with and without metabolic syndrome and their association with metabolic syndrome components. *J Res Med Sci.* 2015; 20(8):763-70.
354. Zhang DX, Gutterman DD. Mitochondrial reactive oxygen species-mediated signaling in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292:H2023–H2031.
355. Zhang Q, Tang N, Schepmoes AA, Phillips LS, Smith RD, Metz TO. Proteomic profiling of nonenzymatically glycated proteins in human plasma and erythrocyte membranes. *J Proteome Res.* 2008.7(5):2025-3214.
356. Zhang Q, Monroe ME, Schepmoes AA, Clauss TR, Gritsenko MA, Meng D, Petyuk VA, Smith RD, Metz TO. Comprehensive identification of glycated peptides and their glycation motifs in plasma and erythrocytes of control and diabetic subjects. *J Proteome Res.* 2011. 10(7):3076-88.

357. Zhao HJ, Wang S, Cheng H, Zhang MZ, Takahashi T, Fogo AB, Breyer MD, Harris RC. Endothelial nitric oxide synthase deficiency produces accelerated nephropathy in diabetic mice. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(10):2664–2669.
358. Zhao Y, Feng Z, Ding Q. Type 2 diabetes variants in the SLC16A11 coding region are not loss-of-function mutations. *Cell Rep.* 2019;29(3):781–784.
359. Zhao Y, Feng Z, Zhang Y, et al.. Gain-of-function mutations of SLC16A11 contribute to the pathogenesis of type 2 diabetes. *Cell Rep.* 2019;26(4):884–892.e4.
360. Zhao Y, Wang X, Wang R, Chen D, Noviana M, Zhu H.J. [Nitric oxide inhibits hypoxia-induced impairment of human RBC deformability through reducing the cross-linking of membrane protein band 3.](#) *Cell Biochem.* 2019. 120(1):305-320.
361. Zimmet P., Taylor R., Ram P., King H., Sloman G., Raper L.R., Hunt D. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in the biracial (melanesian and indian) population of fiji: A rural-urban comparison. *Am. J. Epidemiol.* 1983; 118:673–688.
362. Zimny S, Dessel F, Ehren M, Pfohl M, Schatz H. Early detection of microcirculatory impairment in diabetic patients with foot at risk. *Diabetes Care.* 2001;24(10):1810–4.