

## НІТРАТЕРГІЧНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ДІАБЕТИЧНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ

Демидов В.М., Демидов С.М.

*Одеський національний медичний університет*

Поширеність цукрового діабету (ЦД) в світі наростає [1-3]. Сьогодні фахівці, що працюють в області ендокринології та суміжних галузях медичної науки, констатують тривожний факт: захворювання на ЦД носить характер пандемії. Лише в такій забезпеченій і соціально захищеній країні, як США, щорічно реєструються 600 тис. нових випадків захворювання [4]. Вважається, що число хворих на ЦД становить 10% числа людей в популяції. В Україні до категорії хворих на ЦД відносять за статистичними даними на 2000 рік приблизно 5 млн. чоловік [5, 6].

Цукровий діабет - надзвичайно поширене захворювання, якому супутні зменшення тривалості життя, зниження його якості, висока та рання інвалідизація, а також висока вартість багаторічних лікувально-діагностичних заходів [7-9]. Високу актуальність проблеми підкреслює частий розвиток ускладнень ЦД, прогресуюча інвалідизація пацієнтів з ускладненими формами ЦД, "омолодження" контингенту хворих на ЦД, а також недостатньо ефективні результати лікування самого захворювання і його ускладнень [10, 11]. Це ще раз примушує повернутися до детального дослідження і ширшого вивчення та обговорення питань, пов'язаних з терапією даного захворювання. Очевидно, що при складанні схем лікування ЦД необхідно враховувати патогенетичні механізми захворювання.

Значною небезпекою для хворих є не стільки саме захворювання, скільки його ускладнення, одним із яких є діабетична периферична полінейропатія (ДПП) [5, 12-14]. На конференції з проблем ДПП було дано таке визначення цього захворювання: ДПП - це описовий термін, що позначає будь-яке порушення з боку нервової системи, що виявляється клінічно або субклінічно, викликане ЦД за відсутності інших причин розвитку периферичної нейропатії. Нейропатичні порушення включають симптоми з боку соматичних та/чи вегетативних відділів периферичної нервової системи.

ДПП - одне з найчастіших ускладнень ЦД. Поширеність її, за даними різних авторів складає 15,5-47,6 % [12, 15, 16], проте в залежності від методик обстеження хворих частота виявлення ДПП варіює від 10 до 100 %. Серед всіх уражень периферичної нервової системи, що зустрічаються у клінічній практиці, ДПП займає провідне місце. Частота розвитку цього ускладнення підвищується з віком хворих, а також у міру збільшення тривалості перебігу ЦД. Клінічно значущі прояви ДПП виявляються більш ніж у 50 % пацієнтів при тривалості захворювання 10-15 років, у 7 % хворих на інсуліннезалежний ЦД - при встановленні діагнозу.

Патогенез ДПП є багатофакторним. Патогенетичні механізми цієї патології різні, проте, виділяється переважний патологічний вплив гіперглікемії й оксидативного стресу, а також стрес-спричинені

ураження невральної та периневральної тканини [5, 10, 17, 18]. Додатково, в патогенезі ДПП важливої ролі набувають взаємодії різних чинників, до яких варто віднести метаболічні зрушення на ендотеліальному рівні, які згодом сприяють формуванню порушень перфузії нерва [11, 19, 20].

Основним фактором розвитку ДПП вважається гіперглікемія, яка запускає каскад метаболічних та судинних порушень, що викликають розвиток ДПП. У зв'язку з цим першочерговим завданням повинне бути зниження рівня глюкози до величин, близьких до норми. Багаторічні дослідження показали, що інтенсивна терапія ЦД з підтримкою рівня глюкози, близькою до нормоглікемії, значно знижує вірогідність розвитку ДПП [9, 21]. Відсоток виникнення ДПП був вищим в групі з традиційним веденням ЦД у порівнянні з групою, що одержувала інтенсивну терапію.

Разом з тим й при інтенсивній терапії ЦД у частини хворих розвивалася ДПП. Це, швидше за все, свідчить про те, що навіть незначні та короточасні коливання глюкози крові можуть призводити до розвитку ДПП, та підкреслює необхідність додаткової терапії ДПП, зокрема, можливо, профілактичної.

При гіперглікемії безліч процесів аутоокислення глюкози, посилене утворення кінцевих продуктів надмірного глікування білків (AGEs), активація переокисного окислення ліпідів, NO-синтази призводить до надмірного утворення вільних радикалів, молекул, які містять, як правило, атом кисню з непарними електронами та мають підвищену реактентну здатність. Вільні радикали порушують діяльність клітинних структур, в першу чергу ендотелію, викликаючи ендоневральну гіпоксію та призводячи до розвитку ДПП. Активність антиоксидантної системи організму (пастки вільних радикалів ферменти супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіону та інші) при ЦД знижена, що, можливо, пов'язано з генетичними факторами [17, 22-24]. Це призводить до формування феномену оксидантного стресу з порушенням балансу анти- та прооксидантних систем на користь останніх [4, 10, 11, 14, 17, 24].

За умов оксидантного стресу пригнічується синтез оксиду азоту (NO), основного регулятора розслаблення судинної стінки, та активується ядерний фактор (NF-κB), що ініціює виділення субстанцій, що погіршують кровотік, наприклад, ендотеліну-1 [25, 26]. Роль оксидантного стресу в розвитку ДПП зараз вважається однією з ведучих. Тому логічним є застосування препаратів, яким притаманні антиоксидантна дія, що ми зробили в своїх дослідженнях, взявши в якості одного з препаратів альфа-ліпоєву кислоту (ЛК) - природний ліпофільний антиоксидант [27-30]. Можливості ЛК зменшувати окислювальний стрес при ЦД доведено низкою досліджень [11, 18, 19, 31]. В експери-

ментах показано, що важливою позитивною якістю ЛК є її вплив не тільки на зменшення проявів оксидантного стресу, тобто на судинний компонент, але й на збільшення вмісту у нерві нейротрофічних факторів, наприклад, фактора росту нерву. На клінічному матеріалі показано, що введення ЛК нормалізує знижений при ЦД вміст NO та збільшує синтез захисних пептидів групи теплового шоку [23, 31-34].

Спроби виявити генетичну основу ДПП успіхом не увінчалися. При дослідженні антигенів головного комплексу гістосумісності не виявлено відмінностей між здоровими та хворими на ДПП. Разом з тим, виявлено зниження активності  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази еритроцитів у здорових осіб - представників деяких етнічних груп, у порівнянні з таким у хворих на ДПП.

Ці дані побічно можуть свідчити про можливу генетичну обумовленість окремих ферментних дефектів у хворих на ДПП, хоча прямих доказів цього немає. Захворювання виявляється мультифокальною дегенерацією периферичних нервів. Структурні ушкодження відбуваються в аксоні, мієліновій оболонці, навколишній сполучній тканині та ендоневральних капілярах. Внаслідок цих пошкоджень порушуються аксоплазматичний транспорт, процеси деполяризації мембран та функції нервових волокон. Відновлення структури та функції нервових волокон залежить від багатьох факторів, зокрема від рівня фактору росту нервів, виражене зниження якого виявляють у тварин з експериментальним ЦД та полінейропатією.

Серед найпоширеніших та підтверджених сучасних теорій патогенезу ДПП виділяють дві - метаболічну та судинну.

Метаболічна теорія в існуючому трактуванні заснована на гіпотезі глюкозотоксичності, що пояснює розвиток уражень нервової системи внаслідок токсичного впливу високих концентрацій глюкози на нервову тканину, що спостерігається при недостатньому метаболічному контролі. Підтвердженням цієї гіпотези є те, що клінічні та морфологічні прояви ДПП ідентичні у хворих на ЦД I-го та II-го типів - формах захворювання, кардинально відмінних за етіологією та патогенетичним механізмом розвитку [10]. Обидві форми ЦД характеризуються хронічною гіперглікемією.

Як правило, наявність та вираженість хронічних ускладнень ЦД залежить від його тривалості та ступеня компенсації метаболічних порушень. Переконливі докази на користь цієї гіпотези одержані при проведенні широкомасштабних проспективних досліджень (DCCT, UKPDS), метою яких було вивчення впливу якості метаболічного контролю на виникнення та перебіг хронічних ускладнень ЦД [9, 21]. Встановлено, що нормалізація вуглеводного обміну знижує ризик виникнення та прогресування хронічних ускладнень ЦД, у тому числі й полінейропатії.

Токсичний вплив глюкози у високих концентраціях на нервову тканину може творитися декількома шляхами. Один з них пов'язаний з активацією процесу глікозильовування білків, що полягає в приєднанні молекул глюкози до аміногруп білків. Внаслідок цього ушкоджуються білкові молекули, що являються структурними компонентами клітинних

і базальних мембран, білків-ферментів, рецепторних білків або білків, що знаходяться в системі циркуляції. Це приводить до порушення їх функції та зміни різних метаболічних, транспортних та інших життєво важливих процесів, що забезпечуються цими білками в клітинах [10].

Іншим механізмом є здатність глюкози у присутності металів зі змінною валентністю утворювати кетоальдегіди, вільно-радикальні форми кисню. Гідроксильні радикали також здатні змінювати структуру білка з утворенням перехресних з'єднань між білковими молекулами та втратою їх функції. Цей шлях можна розглядати як універсальний механізм клітинного ушкодження, який лежить в основі багатьох патологічних станів, у тому числі й ДПП. Його активації у більшості хворих на ЦД сприяє зниження захисної функції природних антиоксидантних систем організму [5, 10, 35].

Третім шляхом реалізації токсичної дії глюкози є активація її обміну за альтернативними шляхами, зокрема - сорбітоловому. Надходження глюкози в мозок, периферичні нерви, ендотелій судин, кристалик, сітчатку, клітини ниркових клубочків - інсуліннезалежний процес [12, 17].

За умов гіперглікемії надходження глюкози в нервову тканину різко підвищується, що сприяє активації внутрішньоклітинного ферменту - альдозоредуктази, яка бере участь в перетворенні глюкози на сорбітол, що надалі, за участю ферменту сорбітол-дегідрогенази перетворюється на фруктозу. Відбувається внутрішньоклітинне накопичення сорбітолу та фруктози, яке підвищує осмолярність цитоплазми нервових клітин, що обумовлює розвиток набряку та їх деструкцію надалі [35-37].

Роль активації сорбітолового шунту в розвитку полінейропатії доведена результатами численних експериментальних досліджень. Непрямим підтвердженням цієї гіпотези є те, що застосування інгібіторів альдозоредуктази покращує функцію нервових волокон у тварин з експериментальним ЦД та полінейропатією. Активація сорбітолового шляху обміну глюкози має й інші негативні наслідки. При виникненні реакцій, забезпечуваних альдозоредуктазою, споживається велика кількість відновленої форми NADH, необхідного для нормального функціонування глутатіонової антиоксидантної системи. Наслідком цього є підвищення рівня продуктів вільнорадикального окислення, що надають пошкоджуючої дії на клітини та тканини [38].

Згідно теорії судинних ушкоджень, патогенез ДПП розглядається з позиції недостатності *vasa nervorum*. Це одна з перших теорій патогенезу ДПП. Факти, підтверджені її правомочність, одержані в численних як експериментальних, так і клінічних дослідженнях [15].

Результати експериментальних і клінічних спостережень дозволяють виявити системний характер функціональних змін при ЦД, що свідчить про опосередкування патологічного процесу гуморальними механізмами регуляції [39, 40]. Результати, що наведені в наукових виданнях, дозволяють висловити гіпотезу про наявність раніше невідомої ланки в патогенезі ЦД - йдеться про залучення до розвитку даного захворювання та його ускладнень NO [41, 42].

NO викликає розслаблення гладких м'язів не

тілки в стінці судин, але й у стінці шлунково-кишкового тракту. NO функціонує в центральній та вегетативній нервовій системі. По еферентних нервах цей агент регулює діяльність органів дихальної системи, шлунково-кишкового тракту та сечостатевої системи. Відмічається вплив NO й на функціонування секреторних тканин та клітин. Регуляторна дія NO у всіх цих системах забезпечується його генерацією з L-аргініну [43].

У даний час ідентифіковані три ізоформи NO-синтази (NOS), які названі згідно з тим типом клітин, де вони були вперше знайдені [44]: NOS-1 - нейрональна або мозкова; NOS-2 - індукцибельна або макрофагальна; NOS-3 - ендотеліальна. Ізоформи NOS є продуктами різних генів. Ген першої з них розташований в 7-й, другий - в 12-й та третій - в 17-й хромосомах [45].

Хоча всі ізоформи NOS каталізують утворення NO, кожна з них має свої особливості як в механізмі дії і локалізації, так і в біологічному значенні для організму. Тому вказані ізоформи прийнято також підрозділяти на конститутивну та індукцибельну синтази оксиду азоту. Конститутивна NOS, яка включає дві ізоформи (NOS<sub>1</sub> і NOS<sub>3</sub>), постійно знаходиться в цитоплазмі (тобто є інгредієнтною), залежить від концентрації кальцію та кальмодуліну, а також сприяє виділенню невеликої кількості NO на короткий період у відповідь на рецепторну та фізичну стимуляцію.

Фермент істотно інактивується при низьких концентраціях вільного кальцію і максимально активний при його вмісті близько 1 ммоль.

Кінцевими продуктами метаболізму NO являються нітрити та нітрати, за концентрацією яких судять про активність процесу синтезу NO [17, 41, 43, 45].

Зокрема, показано, що кількість NOS-позитивних нейронів в спінальних гангліях шурів із стрептозотонин (СТЗ)-індукованим ЦД істотно зменшена [46], що також свідчить про можливу участь NO у формуванні периферичних полінейропатій.

Відомою є роль NO у формуванні запальних реакцій [47, 48]; показано, що NO продукується активованими макрофагами [49]. При цьому цитостатичні та цитотоксичні ефекти макрофагів при запаленні реалізуються значною мірою через систему NO - шляхом активації NO-синтази, яка перетворює аргінін в NO [43]. Синтезований NO при гострому запаленні сприяє розвитку вазодилатації (найчастіше локальної), локальному пошкодженню паренхіми органу, що піддався запаленню, та його подальшій ішемізації [50]. Вказані ефекти NO сприяють також розвитку гострого запального ураження паренхіми підшлункової залози (ПЗ); загальновідомо, що такий ланцюговий процес передує формуванню ЦД, будучи одним з найважливіших патогенетичних чинників даного захворювання.

У дослідженнях [17, 23] показано, що у хворих на ЦД І-го типу з ДПП до початку лікування вміст нітритів та нітратів в плазмі був знижений майже в 2 рази. Після курсу лікування концентрація стабільних метаболітів NO в плазмі повністю нормалізувалася. Автори роблять висновок, що найранішні порушення ендотеліальної функції та вазодилатації

пов'язані переважно з зниженням синтезу та вивільнення ендотеліального NO. При ЦД в ендотелії розвивається дефіцит субстрату NO-синтази L-аргініну, його заповнення частково нормалізує синтез ендотеліального NO.

У розвитку ендотелійзалежних порушень тону судин вносить внесок і характерне для ЦД посилення продукції ендотеліальних констрикторних факторів – ендотеліну-1, тромбоксану A<sub>2</sub>, простагландину F<sub>2</sub>. Всі названі процеси призводять до розвитку абсолютного або відносного дефіциту оксиду азоту, необхідного для нормальної регуляції судинного тону.

Багато авторів приходять до висновку, що вирішальне значення при розвитку ЦД та його ускладнень можуть мати такі функції оксиду азоту, як модулювання під його впливом просвіту судин з формуванням ішемії судин/органів та подальшим розвитком мікроангіопатій [26, 41-43, 46, 47]. Ймовірно, що можлива блокада синтезу NO може привернути увагу хоча б в експериментальних умовах, оскільки при цьому можливо буде всебічно дослідити як лікувальні, так і профілактичні ефекти деяких препаратів, здатних гальмувати активність індукцибельної форми NO-синтази.

Відзначене є важливим за декількома аспектами. По-перше, показаними є переважні ефекти дії NO на судинний тонус, що пояснює його участь в опосередкуванні судинних патологічних реакцій. По-друге, відомо, що судинні порушення формуються також і у хворих на ЦД під впливом гіперглікемії. Існують декілька теорій, що пояснюють ушкоджуючі ефекти гіперглікемії на стінки судин. Вони включають неферментативне глікозування позаклітинних і внутрішньоклітинних протеїнів; метаболізм глюкози поліоловим шляхом зі зміною концентрації сорбітолу та міоїнозиту; збільшення синтезу діацилглицеролу із гліколітичних інтермедіаторів з подальшою активацією протеїнкінази C; підвищене вільнорадикальне окислення протеїнів та ліпідів, тощо [51, 52].

За нашою думкою, незадовільний стан проблеми діагностики, лікування та наслідків ДПП пов'язаний з недостатнім вивченням патогенетичних механізмів як самого ЦД, на тлі якого розвиваються всі подальші ускладнення, так і ДПП. Інтерес викликає розгорнута останніми роками жвава дискусія відносно патогенетичної ролі активації імунної системи та, переважно, системи прозапальних цитокінів при ЦД. Так, виявлено, що при самому ЦД та при його ускладненнях, наприклад, діабетичній нейропатії, відмічається надмірна активація імунної системи, що призводить до фази гіперзапалення з підвищеною продукцією інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, фактору некрозу пухлини-альфа (ФНП), простагландинів, інтерферону [2, 17, 39, 49, 53-55]. Внаслідок цього «запускається» медіаторний каскад, що змінюється стадією імунопаралічу, розвитком синдрому поліорганної недостатності та інших системних ускладнень [23, 30, 56]. Якщо до цих даних додати ще й вплив активації синтезу NO [57, 58], то це, на наш погляд, є підтвердженням реальної картини формування синдрому поліорганної недостатності у хворих на ЦД.

**Висновки.** Отже, NO є одним з найважливіших ключових медіаторів та кінцевих ефекторів

опосередкування патологічних ефектів за умов ДПП. Вважаємо, що блокування ефектів NO є експериментальним обґрунтуванням можливості клінічної апробації ефектів препаратів, гальмую-

чих активність індуктивної форми NO-синтази з профілактичною метою для попередження формування загрозливих життю ускладнень та ускладнених форм перебігу ЦД.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Балаболкин М.И. Эндокринология / М.И. Балаболкин. – М.: Универсум Паблишинг, 1998. – С. 367 – 470.
2. Дедов И.И. Введение в диабетологию. Руководство для врачей / И.И. Дедов, В.В. Фадеев. – М., Берг. –1998. –175 с.
3. Зелинский Б. А. Лечение сахарного диабета и его осложнений / Б.А. Зелинский, А.А. Зелинский. –Одесса: ОКФА, 1996. –157 с.
4. Oxidative stress participates in the breakdown of neuronal phenotype in experimental diabetic neuropathy / [Hounsom L., Corder R., Patel J., Tomlinson D.R.] // Diabetologia. –2001. – Vol. 44, N 4. – P. 424 - 428.
5. Ефимов А. Диагностика, лечение и профилактика сахарного диабета и диабетических ангионейропатий / А. Ефимов, Н. Зуева, Н. Скробонская // Ліки. – 2004. – N 7 - 8. –С. 41 - 45.
6. Синдром стопи діабетика. Клініка, діагностика, лікування, профілактика. Методичні рекомендації / [Шидловський В.О., Ляпіс М.О., Чонка І.І., Герасимчук П.О.]. –Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. –15 с.
7. Светухин А.М. Комплексное лечение больных с синдромом диабетической стопы / А.М. Светухин, М.В. Прокудина // Хирургия. – 1998. - № 10. – С. 64 - 67.
8. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year / [Maimberg K., Ryden L., Effendic S. et al.]// J. Am. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 26. – P. 57 - 65.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 837 - 853.
10. Ефимов А.С. Клиническая диабетология / А.С. Ефимов, Н.А. Скробонская. –К.: Здоров'я, –1998. –320 с.
11. Evans J.L. Alpha-lipoic acid: a multifunctional antioxidant that improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes / J.L. Evans, I.D. Goldfine // Diabetes Technol. Ther. –2000. –Vol. 2, N 3. – P. 401 - 413.
12. Балаболкин М.И. Диабетическая невропатия / М.И. Балаболкин, В.М. Кремнинская // Журн. неврол. психиатрии. –2000. -№1 0. – С. 57 - 64.
13. Маньковский Б.Н. Диабетическая нейропатия: клинические проявления и терапия / Б.Н. Маньковский // Лікування та діагностика. –1999. - № 1. – С. 37 - 41.
14. Diabetic neuropathies / [Vinik A.I., Park T.S., Stansberry K.B., Pittenger G.L.] // Diabetologia. – 2000. – Vol. 43, N 8. – P. 957 - 973.
15. Arezzo J.C. The use of electrophysiology for the assessment of diabetic neuropathy / J.C. Arezzo // Neurosci. Res. Commun. – 1997. – Vol. 21. – P. 13 - 23.
16. Cameron N.E. Mechanisms underlying impaired nerve perfusion and endoneurial oxygenation in experimental diabetes / N.E. Cameron, M.A. Cotter // Diabetic neuropathy: New concepts and insights. /N. Hotta, D. A. Green, J. D. Ward, et al. (eds.). –Amsterdam: Elsevier, 1995. –P.3-15.
17. Функционирование эндогенных защитных систем у пациентов с инсулин-зависимым сахарным диабетом и полиневропатией: влияние антиоксидантной терапии / [Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.И др.] // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2000. – Т. 130, № 10. – С. 986 - 990.
18. The effect of gamma-linolenic acid-alpha-lipoic acid on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats / [Biessels G.J., Smale S., Duis S.E. et al.] // J. Neurol. Sci. – 2001. – Vol. 182, N 2. – P. 99 - 106.
19. Effects of alpha-lipoic acid on microcirculation in patients with peripheral diabetic neuropathy / [Haak E., Usadel K.H., Kusterer K. et al.] // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2000. – Vol. 108, N 3. – P. 168 - 174.
20. Effects of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy / [Stevens M.J., Obrosova I., Cao X. et al.] // Diabetes. – 2000. – Vol. 49, N 6. – P. 1006 - 1015.
21. DCCT Research Group The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // Ann. Intern. Med. – 1995. – Vol. 122, N 8. – P. 561 - 568.
22. Аметов А.С. Диабетическая полинейропатия - настоящее и будущее / А.С. Аметов, И.А. Строков // Рос. мед. вести. – 2001. – Т. 4, № 1. – С. 35 - 40.
23. Эффективность внутривенного введения трометаловой соли тиоктовой (α-липоевой) кислоты при диабетической невропатии / [Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. и др.] // Журн. неврол. психиат. им. С.С.Корсакова. – 1999. – Т. 99, № 6. – С. 18 - 22.
24. Sies H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants / H. Sies. –London:Academic Press, 1991. –181 p.
25. Advanced glycation end product-induced activation of NF-kB is suppressed by α-lipoic acid in cultured endothelial cells / [Bierhaus A., Chevion S., Chevion M. et al.] // Diabetes. – 1997. – Vol. 46. – P. 1481 - 1490.
26. Kihara M. Impaired vasoreactivity to nitric oxide in experimental diabetic neuropathy / M. Kihara, P.A. Low // Experim. Neurol. – 1995. – Vol. 132. – P. 180 - 185.
27. Вивчення комбінованого вживання сандостатину і альфа-ліпоевої кислоти, а також ліпосомального сандостатину на функціональну активність периферичних нервів у щурів із стрептозоточин-індукованим діабетом / [Демидов В.М., Марков В.О., Москальова С.В., Лупанов К.В.] // Хірургія України. – 2002. - № 3. – С. 15 - 17.
28. Марков В.О. Антиоксидантні ефекти нової схеми комплексного лікування осіб із ускладненим перебігом цукрового діабету / В. О. Марков // Вісник морської медицини. – 2002. - № 1. – С. 31 - 35.
29. Марков В.О. Нові підходи у комплексному лікуванні цукрового діабету: вплив альфа-ліпоевої кислоти і сандостатину на покращення показників гомеостазу у осіб із ускладненим перебігом хвороби / В. О. Марков // Одеський медичний журнал. – 2002. - № 2. – С. 60 - 63.
30. Торбинський А.М. Вплив ліпоевої кислоти та сандостатину на відновлення показників гомеостазу та імунітету в осіб із гнійно-запальним перебігом цукрового діабету / А.М. Торбинський, В.О. Марков // Галицький лікарський вісник. – 2002. – Т. 9, № 3. – С. 266 - 267.
31. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy / [Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al.] // Diabetes Care – 1995. – Vol. 18. – P. 1160 - 1167.
32. Павловський М.П. Застосування альфа-ліпоевої кислоти у комплексному лікуванні хворих із нейропатичною формою діабетичної стопи / М.П. Павловський, Ю.О. Маркевич // Одеський медичний журнал. – 2001. - № 4. – С. 60 - 62.
33. Effects of α-lipoic acid on neurovascular function in diabetic rats interaction with essential fatty acids / [Cameron N.E., Cotter M.A., Horrobb D.H. et al.] // Diabetologia. – 1998. – Vol. 41. – P. 390 - 399.
34. Cameron N.E. Effect of alpha-lipoic acid on vascular responses and nociception in diabetic rats / N.E. Cameron, A.M. Jack, M.A. Cotter // Free Radic. Biol. Med. – 2001. – Vol. 31, N 1. – P. 125 - 135.
35. Bowen Jones D. Non-insulin-dependent diabetes mellitus: an overview / D. Jones Bowen, G.V. Gill // Textbook of Diabetes. - Pickup J.C., Williams G. eds./ . –2nd ed. Oxford: Blackwell Science, 1997. – Ch.17. – P. 1 - 13.
36. Campbell I.L. Reduction in insulinitis following administration of IFN-gamma and TNF-alpha in the NOD mouse /

- I.L. Campbell, L. Oxbrow, L.C Harrison // J. Autoimmun. – 1991. – Vol. 4, N 2. – P. 249 - 262.
37. **Ceriello A.** The emerging role of post-prandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications / A. Ceriello // Diabet. Med. – 1998. – Vol. 15. – P. 188 - 193.
38. Islet amyloid, increased A-cells, reduced B-cells and exocrine fibrosis: quantitative changes in the pancreas in type 2 diabetes / [Clark A., Wells C.A., Buley I.D. et al.] // Diabetes Res. – 1988. – Vol. 9. – P. 151 - 159.
39. **Pampfer S.** Dysregulation of the cytokine network in the uterus of the diabetic rat / S. Pampfer // Am. J. Reprod. Immunol. – 2001. – Vol. 45, N 6. – P. 375 - 381.
40. **Prud'homme G.J.** Anticytokine gene therapy of autoimmune diseases / G. J. Prud'homme, B.R. Lawson, A.N. Theofilopoulos // Expert Opin. Biol. Ther. – 2001. – Vol. 1, N 3. – P. 359 - 373.
41. **Реутов В.П.** Физиологическая роль цикла окиси азота в организме человека и животных / В.П. Реутов, Е.Г. Сорокина, Л.М. Каюшин // Физиология человека. – 1994. – Т. 20, № 3. – С. 165 - 174.
42. **Cho C.H.** Current roles of nitric oxide on gastrointestinal disorders / C.H. Cho // J. Physiol. (Paris). – 2001. – Vol. 95. – P. 253 - 256.
43. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / [Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косичин Н.С.]. – М. : Наука, 1998. – 159 с.
44. Nitric oxide synthase isozymes, characterization, purification, molecular cloning and function / [Forstermann U., Closs E.L., Pollock J.S. et al.] // Hypertension. – 1994. – Vol. 23. – P. 1121 - 1131.
45. **Журавлева И.А.** Роль окиси азота в кардиологии и гастроэнтерологии / И.А. Журавлева, И.А. Мелентьев, Н.А. Виноградов // Клини. мед. – 1997. – Т. 75, № 4. – С. 18 - 21.
46. **Gross S.S.** Nitric oxide: Pathophysiological mechanisms / S. S. Gross, M. S. Wolin // Annu. Rev. Physiol. – 1995. – Vol. 57. – P. 737 - 769.
47. **Nakaki T.** Physiological and clinical significance of NO (nitric oxide) / T. Nakaki // Keio J. Med. - 1994. – Vol. 43. – P. 15 - 26.
48. **Nathan C.** Nitric oxide synthases: roles, tolls and controls / C. Nathan, Q. Xie // Cell. – 1994. - Vol. 79. – P. 915 - 918.
49. Evidence for cytokine-inducible nitric oxide synthesis from L-arginine in patients receiving interleukin-2 therapy / [Hibbs J.D., Westenfelder C., Taintor R. et al.] // J. Clin. Invest. – 1992. - Vol. 89. – P. 867 - 877
50. **Umans J.G.** Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure / J.G. Umans, R. Levi // Ann. Rev. Physiol. – 1995. - Vol. 57. – P. 771 - 790.
51. **Unger R.H.** Diabetic hyperglycemia: link to impaired glucose transport in pancreatic beta cells / R.H. Unger // Science. – 1991. – Vol. 251. – P. 1200 - 1205.
52. **Yki-Jarvinen H.** Glucose toxicity / H. Yki-Jarvinen // Endocr. Rev. – 1992. – Vol. 13. – P. 415 - 431.
53. **Демидов В.М.** Антидіабетичні ефекти алпростану у щурів / В.М. Демидов, С.В. Москальова // Одеський медичний журнал. – 2002. - № 3. – С. 17 - 20.
54. **Busse R.** Induction of nitric oxide synthase by cytokines in vascular smooth muscle cells / R. Busse, A. Mulsch // FEBS Lett. – 1990. - Vol. 275. – P. 87 - 90.
55. Antidiabetogenic effect of pentoxifylline is associated with systemic and target tissue modulation of cytokines and nitric oxide production / [Stosic-Grujicic S., Maksimovic D., Badovinac V. et al.] // J. Autoimmun. – 2001. – Vol. 16, N 1. – P. 47 - 58.
56. **Stevens M.J.** Nitric oxide as a potential bridge between the metabolic and vascular hypothesis of diabetic neuropathy / M. J. Stevens // Diabet Med. – 1995. – Vol. 12. – P. 292 - 295.
57. NO-опосередковані патогенетичні механізми стрептозототин-викликаного діабету у щурів / [Марков В.О., Лупанов К.В., Гоцуляк Н.М., Бондарев А.І.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 436 - 439.
58. **Демидов В.М.** Роль ендогенного окису азота в патогенезі периферичної полінейропатії при цукровому діабеті у щурів / В.М. Демидов., К.В. Лупанов, С.М. Розумна // Одеський медичний журнал. - 2003. - № 1. – С. 30 - 33.

**Демидов В.М., Демидов С.М.** Нитратергические патогенетические механизмы диабетической полинейропатии // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 70-74.

Приведены данные литературы и собственных исследований, раскрывающие многосторонние аспекты патогенеза диабетической полинейропатии. К числу основных звеньев патогенеза данного осложнения сахарного диабета относят гипергликемию, метаболические и сосудистые нарушения, а также гуморальные изменения, среди которых выделяют усиление активности системы эндогенного оксида азота и усиление синтеза иммуноцитоклинов. Авторы заключают, что применение препаратов, блокирующих активность ключевого фермента синтеза оксида азота, представляет собой экспериментальное обоснование целесообразности клинического тестирования данной группы фармакологических средств и является перспективным направлением в экспериментальной эндокринологии с целью разработки новых схем лечения диабетической полинейропатии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая нейропатия, патогенез, гипергликемия, оксид азота, иммуноцитоклины.

**Демидов В.М., Демидов С.М.** Нітратергічні патогенетичні механізми діабетичної полінейропатії // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 70-74.

Приведені дані літератури і власних досліджень, що розкривають багатобічні аспекти патогенезу діабетичної полінейропатії. До основних ланок патогенезу цього ускладнення цукрового діабету відносять гіперглікемію, метаболічні і судинні порушення, а також гуморальні зміни, серед яких виділяють посилення активності системи ендогенного окису азоту й посилення синтезу імуноцитоклінів. Автори роблять висновок, що застосування препаратів, блокуючих активність ключового ферменту синтезу окису азоту, є експериментальним обґрунтуванням доцільності клінічного тестування цієї групи фармакологічних сполук і є перспективним напрямом в експериментальній ендокринології з метою розробки нових схем лікування діабетичної полінейропатії.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетична полінейропатія, патогенез, гіперглікемія, окис азоту, імуноцитокіни.

**Demidov V.M., Demidov S.M.** Diabetic polyneuropathy nitratergic pathogenetic mechanisms // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 70-74.

Literature and own data are given that shows diabetic polyneuropathy pathogenesis multiply aspects. Hyperglycemia, metabolic and vessel failures together with the humoral changes including both NO and immunocytokines synthesis increasing are considered to be the main pathogenetic launches of the named diabetic complication. The conclusion was made that NO activity blockade with the help of the pharmacological compounds is the experimental background for their perspective clinical using and has the importance from the point of view of the perspective direction in the experimental endocrinology for the diabetic polyneuropathy treatment new schemes performing out.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic neuropathy, pathogenesis, hyperglycemia, nitric oxide, immunocytokines.

Надійшла 16.03.2012 р.

Рецензент: проф. Т.В.Мироненко