

Молекулярні механізми больових синдромів при периферичній діабетичній нейропатії: роль іонів кальцію

Хомула Є.В.^{1,2}, Войтенко Н.В.^{2,1}, Білан П.В.^{2,1}

1 - Міжнародний центр молекулярної фізіології НАНУ, Київ, Україна

2 - Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАНУ, Київ, Україна

Резюме. Периферична діабетична нейропатія (ПДН) – одне з найбільш ранніх, частих й болючих ускладнень діабету. У пацієнтів з ПДН часто проявляються зміни больової чутливості. У той же час, у значній кількості пацієнтів з ПДН больова чутливість не змінюється. Детальні молекулярні механізми подібного різноманіття больових синдромів остаточно невідомі. Однак, останні опубліковані роботи показують істотні відхилення в гомеостазі кальцію в нейронах входу соматосенсорної ноціцептивної системи, які пов'язані з багатьма симптомами діабетичної нейропатії. Основною метою даного огляду є детальний аналіз основних клітинних та молекулярних кальцій-регулюючих механізмів, що ушкоджуються при діабеті. Ключовим моментом огляду є обговорення молекулярних механізмів, що можуть лежати в основі різноманіття больових синдромів, викликаних ПДН, з фокусом на ролі іонів кальцію.

Ключові слова: діабет, діабетична нейропатія, дорсально-корінцеві ганглії (ДКГ), дорсальний ріг (ДР), нейрон, ендоплазматичний ретикулум, кальцієві канали Т-типу, Ca_v3.2, TRPV1.

Цукровий діабет трапляється у 6% населення, згідно оцінки Міжнародної федерації діабету. Ця хвороба призводить до розвитку ускладнень, які вражають різні тканини та системи органів, включно із серцевим м'язом, сітківкою ока, секреторними залозами, нирками та нервовою системою. Хронічний метаболічний стрес внаслідок гіперглікемії [1], викликаній зниженням вироблення інсуліну (діабет 1 типу) або зниженням чутливості до інсуліну (діабет 2 типу), впливає на клітинний гомеостаз практично всіх типів клітин. За даними епідеміологічних досліджень, у переважній більшості хворих на цукровий діабет в тій чи іншій формі розвивається нейропатія. Діабетична нейропатія (комплекс розладів нервової системи, пов'язаний з органічним ураженням нервової тканини внаслідок діабету) – одне з найбільш розповсюджених і важких ускладнень цукрового діабету. Найбільш ранньою та найпоширенішою формою діабетичної нейропатії є дистальна сенсорна полінейропатія, також широко відома в літературі під назвою периферична діабетична нейропатія (ПДН), яка характеризується ураженням саме периферичних нервів та проявляється болем, парестезіями, судомами, занімінням, зниженням чутливості, та загалом значно погіршує якість життя пацієнтів. ПДН розвивається приблизно у 66% пацієнтів, хворих на діабет 1 типу [2]. Серед усіх ускладнень діабету саме ПДН та пов'язані з нею симптоми виявляються найчастішою причиною звернень за медичною допомогою.

ПДН часто (40 – 50 % випадків) супроводжується різними порушеннями сприйняття болю (ноціцепції) [3], серед яких характерні на ранніх стадіях термічна та механічна гіпералгезія (підвищена больова чутливість) й тактильна аллодинія (больова реакція на не больовий стимул), що прогресує в термічну та механічну гіпоалгезію (знижену реакцію на больовий стимул) й навіть втрату больової чутливості з розвитком ПДН [4-7]. Протягом певного етапу розвитку ПДН больова чутливість може також нормалізуватися (так зване явище нормалгезії). Усі ці больові синдроми можуть бути розглянуті як різні форми ПДН [8].

Розуміння детальних молекулярних механізмів різноманіття цих синдромів дуже важливе й актуальне як з фундаментальної, так і з терапевтичної точки зору. Адже лише 33% пацієнтів з нейропатичним болем мають можливість вгамувати його за допомогою існуючих ліків, що є однією з нагальних проблем сучасної системи охорони здоров'я. При цьому біль — це не просто відчуття, але й подія, що вмикає виникнення фізіологічних почуттів відразу

Адреса для листування:
Войтенко Нана Володимирівна
Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця
вул. Академіка Богомольця, 4, Київ, 01024
nana@biph.kiev.ua

© Хомула Є.В., Білан П.В., Войтенко Н.В., 2016
© Український журнал болю, 2016
© Українська асоціація з вивчення болю, 2016



та загрози. Пацієнти з болем часто стають пригніченими та стурбованими, мають порушення сну та погану якість життя загалом.

Процес передачі ноціцептивних (больових) сигналів у хребетних починається з генерації нервових імпульсів у периферичних терміналях первинних сенсорних нейронів. Первинні сенсорні нейрони — це псевдоуніполярні клітини дорсальнокорінцевих гангліїв (ДКГ) або гангліїв черепно-мозкових нервів. Відростки цих клітин, які називаються дендронами, забезпечують рецепцію збудників і передачу сигналу до вторинних сенсорних нейронів. Вторинні сенсорні нейрони — це релейні нейрони центральної нервової системи (ЦНС), які знаходяться у желатинозній субстанції дорсального рогу (ДР) спинного мозку або ядрах Голля і Бурдаха довгастого мозку, які після модуляції отриманих сигналів забезпечують подальшу їх передачу у головний мозок. [9]. Дендрони первинних сенсорних нейронів являють собою сегментарні периферичні афентарні волокна (ПАВ), які можна поділити на швидко- і повільнопровідні. Швидкопровідні А α - і А β -волокна, що йдуть від шкіри та м'язів, передають переважно тактильну і пропріоцептивну інформацію, тоді як повільнопровідні А δ - і С-волокна забезпечують больову та температурну чутливість. У ноціцептивних ПАВ синтезується велика кількість речовин, які беруть участь у передачі та модуляції ноціцептивної інформації та формують складну картину колокалізації, комодуляції та ковивільнення [10]. Існують беззаперечні дані, що саме функціональні зміни у первинних та вторинних сенсорних нейронах є першопричиною різноманітних больових синдромів, що супроводжують ПДН [11,12].

Останнім часом встановлено ключову роль порушень кальцієвого гомеостазу в розвитку ПДН [13-20]. Кальцій є одним з найбільш важливих внутрішньоклітинних посередників. В нервових клітинах зміни у внутрішньоклітинній цитозольній концентрації Ca²⁺ ([Ca²⁺]_i), так звані кальцієві транзєнти, регулюють електричне збудження, синаптичну пластичність, вивільнення медіаторів, опосередковують довготривалі зміни у синаптичній передачі тощо [21-23]. Таким чином, зміни у деяких аспектах цитозольної регуляції [Ca²⁺]_i можуть бути основою відхилень у передачі ноціцептивних сигналів. В останніх працях, що походять з різних лабораторій, було продемонстровано, що експериментальний діабет дійсно викликає помітні зміни у гомеостазі Ca²⁺ у первинних (нейронах ДКГ) та вторинних (нейронах ДР) ноціцептивних нейронах [13,21,24-28]. Ці зміни полягають, зокрема, в стійкому збільшенні [Ca²⁺]_i у спокої, зменшенні амплітуди КСІ-індукованої деполяризації та нейромедіатор-індукованих сигналів [Ca²⁺]_i, а також

подовженні часу відновлення [Ca²⁺]_i транзєнтів. Внутрішньоклітинні кальцієві депо, такі як ендоплазматичний ретикулум (ЕР) та мітохондрії [29] разом з системами плазматичної мембрани, що регулюють концентрацію кальцію, грають ключову роль у забезпеченні кальцієвої сигналізації. Також стає зрозуміло, що Ca²⁺ може грати сигнальну роль не тільки в цитоплазмі, але й в ЕР, де він регулює синтез білків, їх супроводження і активацію притоку кальцію шляхом ємнісного входу кальцію [30-31]. Але ще важливішим є те, що останні факти свідчать про надзвичайну важливість ЕР як кальцієвого депо у швидких процесах, що відбуваються при синаптичній передачі [23, 32-34], а також у пластичності передачі у ЦНС [23, 35, 36]. Отже, стає очевидним, що порушений гомеостаз кальцію як у цитозолі, так і у просвіті ЕР може бути спільним фактором розвитку багатьох нейродегенеративних розладів, в тому числі і нейропатичного болю [35, 37], призводячи до змін у передачі ноціцептивних сигналів. При вивченні роботи внутрішньоклітинних кальцієвих депо в умовах ПДН були виявлені значні зміни у функціонуванні мітохондрій та ЕР [13, 19, 26, 27]. Результати кількох останніх досліджень доводять, що діабетична нейропатія призводить до значного зменшення виходу Ca²⁺ з внутрішньоклітинних депо у нейронах як ДКГ, так і ДР [13, 26, 27], підтверджуючи змінену мобілізацію іонів кальцію в ЕР та можливе зменшення обсягів Ca²⁺ у просвіті ЕР, що здатен виходити. З боку мітохондрій спостерігалось зниження амплітуди відповідей, індукованих аплікацією карбонілцианід-т-хлорфеногідрозону (СССР) на схилі кальцієвих транзєнтів, викликаних деполяризацією, як у первинних, так і у вторинних сенсорних нейронах [19, 39, 40]. Надлишкова акумуляція Ca²⁺ мітохондріями при діабеті може порушувати синтез АТФ та істотно змінювати співвідношення АТФ/АДФ. Також є дані про те, що під час діабету стає можливим відкриття мітохондріальних пор, що викликає швидкий та масивний викид Ca²⁺ у цитозоль. Це призводить до порушення багатьох клітинних функцій аж до розвитку апоптозу [40, 41]. Оскільки участь мітохондрій у феномені посттетанічної потенціалізації та у вивільненні нейротрансмітерів показане у багатьох роботах [42, 43], зміна цих процесів під час порушення роботи мітохондрій може давати суттєвий внесок у розвиток ПДН.

Нещодавно було запропоновано існування окремого паралельного механізму патогенезу ПДН, що полягає у незалежних від гіперглікемії функціональних змінах у мітохондріях та Ca²⁺ гомеостазі клітини [17]. Цей механізм передбачає, що тригерами дисфункції мітохондрій у нейронах є порушення сигнальних шляхів інсуліну та нейротрофіч-

ного фактору. Зниження продукції АТФ, що виникає при цьому, ще більше порушує механізми Ca^{2+} гомеостазу, особливо Ca^{2+} насосів EP та плазматичної мембрани. Експресія Ca^{2+} насосів EP дійсно знижується у сенсорних нейронах, але механізм поки що невідомий [18]. Пригнічений зворотній захват Ca^{2+} в EP призводить до зниження внутрішньоретикулярної $[\text{Ca}^{2+}]$, що в свою чергу викликає помірний стрес EP та має наслідком порушення синтезу нейрональних білків, їхньої посттрансляційної модифікації та трафікінгу. Усе це може давати внесок у розвиток дистальної аксонної дегенерації. Це незалежне від гіперглікемії порушення Ca^{2+} гомеостазу вірогідно діє разом з класичними механізмами патогенезу, опосередкованого гіперглікемією, та призводить до різноманітних функціональних та структурних порушень, що супроводжують діабетичну нейропатію.

Спроби корекції метаболічних порушень, що відбуваються при цукровому діабеті, є новим кроком у лікуванні ускладнень діабету. Блокатори кальцієвих каналів виявилися найбільш природним вибором у якості ліків проти багатьох діабетичних порушень [35, 44, 45]. Німодипін — представник родини дигідропіридинів, широко відомий як блокатор кальцієвих каналів L-типу. Він відносно легко проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр [46], внаслідок чого найчастіше використовується для вивчення впливу блокаторів кальцієвих каналів на нейрональний Ca^{2+} гомеостаз та функціонування нейронів. Останнім часом повідомлялося, що тривале лікування хворих на діабет тварин німодипіном призводить до підвищення амплітуди викликаних деполяризацією цитозольних $[\text{Ca}^{2+}]$ сигналів у нейронах ДКГ пацюків та мишей [47]. Також було показано, що німодипін може діяти не лише як блокатор кальцієвих каналів, але й підвищувати знижену при діабеті амплітуду вивільнення кальцію з EP [48]. Таким чином, принаймні у ноціцептивних нейронах ДКГ та ДР німодипін може прибирати усі відомі порушення кальцієвого гомеостазу, викликані діабетом. Більше того, у ряді недавніх робіт було показано, що тривале лікування німодипіном було ефективним в нормалізації порушеного кальцієвого гомеостазу в нейронах ДКГ і ДР на пізніх стадіях діабету у тварин. При цьому зменшувався рівень термічної гіпоалгезії [16, 49] та полегшувалися інші симптоми діабетичної нейропатії [50].

Ремоделінг потенціал- та ліганд-керованих іонних каналів [3, 11, 12] у ноціцептивних нейронах також є важливою ланкою у розвитку ПДН. Велику увагу приділяють вивченню участі нейрональних кальцій-проникних каналів. Серед іонних каналів, які модулюються при діабеті, канали TRPV1 [51, 52] та потенціал-керовані кальцієві канали, які на-

прямую задіяні у внутрішньоклітинній кальцієвій сигналізації та відіграють ексклюзивну роль в патологічній ноціцепції. Відомо про важливу роль в кальцієвій сигналізації каналів TRPV1, «молекулярних інтеграторів» больового стимулу [53-57], що асоційовані з сенсорними нейронами, які реагують на термічний больовий стимул. Показано зміни функціонування TRPV1 за умов діабету [51]. Ключова роль TRPV1 каналів у розвитку ПДН на пряму підтверджена відсутністю змін у термічній больовій чутливості діабетичних мишей з нокауту TRPV1 [52].

Важливу роль відіграють потенціалкеровані кальцієві канали (ПККК). ПККК – одна з найважливіших кальцій-регулюючих систем у первинних та вторинних ноціцептивних нейронах. Активація ПККК є ключовою для передачі больового сигналу на рівні спинного мозку [59]. На основі потенціалзалежності активації ПККК канали класифікуються у дві великі групи: високопорогові (L-, N-, P/Q- та R-типу) та низькопорогові (T-типу). У багатьох дослідженнях показана важлива роль як високо- так низькопорогових ПККК в процесі передачі болу [28, 60-64].

Існують дані про те, що кальцієві канали L-типу у ноціцептивних нейронах приймають участь в обробці ноціцептивної інформації не лише у нормальних умовах, але і в умовах патологічних змін ноціцепції та центральної сенситизації [58]. Позитивний ефект німодипіну, блокатору кальцієвих каналів L-типу, в лікуванні симптомів ПДН [16] може бути частково опосередкований явищем функціонального зв'язку між L-каналами та ріанодиноними рецепторами в аксонах нейронів [65]. Існування такого зв'язку може призводити до постійного спустошення Ca^{2+} депо EP через ріанодиноні рецептори внаслідок апрегуляції L-каналів при діабеті [24, 25, 28].

Особливу увагу приділяють кальцієвим каналам T- та N-типів [66]. Останні фармакологічні, електрофізіологічні та генетичні дослідження вказують на кальцієві канали T-типу (T-канали) [67] як одного з ключових медіаторів ноціцептивної сигналізації у первинних та вторинних сенсорних нейронах в умовах гострого [60, 68-72] та нейропатичного болу [73-76]. По-перше, дослідження з використанням *in situ* гібридизації довели наявність цих каналів як в нейронах ДКГ, так і в нейронах ДР спинного мозку. Зокрема, нейрони малого та середнього діаметру ДКГ та нейрони зовнішньої ламіни ДР експресують лише один підтип, $\text{Ca}_v3.2$, з трьох існуючих підтипів $\alpha 1$ субодиниць T-каналів [77]. Ці відкриття були підтверджені та доповнені реєстраціями низькопорогового кальцієвого струму в первинних сенсорних нейронах [78-80] та деяких



нейронах приповерхневих ламинах ДР [81, 82]. Важливо відзначити, що Т-канали в ДКГ функціонально виявлені виключно в нейронах малого та середнього розміру (а саме вони вважаються ноціцептивними), що також свідчить про їхню роль в ноціцепції [78, 80]. Унікальні властивості Т-каналів дають їм можливість бути задіяними в явищах низькоамплітудних осциляцій, післядеполяризації, нейрональній пачечній активності, зниженні порогу генерації спайків та інших процесах, які призводять до зміни збудливості нейронів і, таким чином, стійкої модуляції ноціцепції [60]. Крім того, нещодавно було показано істотність цих каналів для довготривалої потенціації синаптичної передачі між ноціцептивними первинними аферентами та приповерхневими нейронами ДР [62, 83].

Відомо, що на ранніх стадіях STZ-індукованого діабету (модель діабету I типу) у тварин [4, 6, 7], подібно до людей, переважно розвивається ПДН з термічною гіпералгезією, а на пізніх стадіях чітко ідентифікується ПДН з термічною гіпоалгезією. Більшість досліджень присвячена вивченню порушень кальцієвого гомеостазу саме на ранніх стадіях

діабету в умовах ПДН з термічною гіпералгезією. Саме за цих умов була доведена ключова роль змін у функціонуванні кальцієвих каналів Т-типу в нейронах ДКГ в розвитку гіпералгезії [72, 84, 85]. Та лише нещодавно з'явилися дані про можливу роль кальцієвих каналів Т-типу та каналів TRPV1 в опосередкуванні різноманіття больових синдромів при ПДН [8]. Це було показано на неоптидергічних ноціцептивних нейронах ДКГ, які специфічно задіяні в підтриманні нейропатичного болю [86-88], в оригінальній моделі, яка дозволила спостерігати одночасно три типи ПДН, асоційовані відповідно з термічною гіпер-, гіпо- та нормалгезією (Рис. 1А) у щурів однакового віку та терміну розвитку діабету.

Виявилося, що за умов гіпералгезії амплітуди струмів та $[Ca^{2+}]_i$ транзентів, опосередкованих активацією TRPV1 каналів, були достовірно більші, а за умов гіпо- та нормалгезії достовірно менші, ніж в контролі. Разом з тим були виявлені істотні та специфічні для кожного з типів ПДН зміни у функціонуванні Т-каналів. В той час як розвиток ПДН не викликає змін субодичного складу Т-каналів (більшість належить до підтипу $Ca_v3.2$), кількість

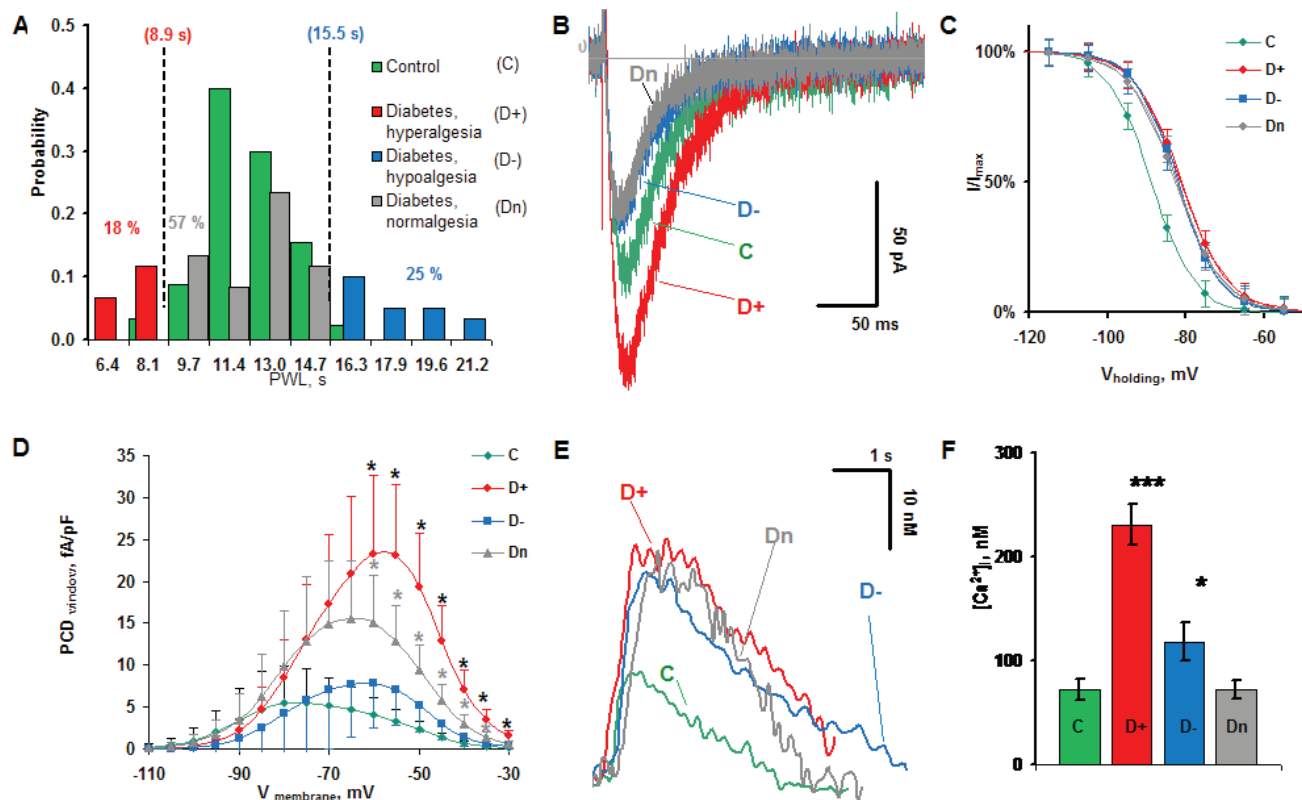


Рис. 1. Роль кальцієвих каналів Т-типу в розладах ноціцепції при STZ-діабетичній нейропатії (Khomula et al., 2013):

- A. Розподіл швидкості больової реакції raw withdrawal latency (PWL) вказує на розвиток гіпер- (D+), гіпо- (D-) та нормалгезії (Dn) у щурів з STZ-діабетом, що відображає наявність різних типів нейропатії.
 B. Репрезентативні реєстрації кальцієвого струму Т-типу в малих нейронах ДКГ.
 C. Потенціал-залежність стаціонарної інактивації Т-каналів.
 D. Потенціал-залежність віконного струму через Т-канали.
 E. Репрезентативні реєстрації транзентів $[Ca^{2+}]_i$, викликаних активацією Т-каналів.
 F. Базовий рівень $[Ca^{2+}]_i$ в малих нейронах ДКГ.

функціонально експресованих Т-каналів зменшується майже вдвічі при гіпоалгезії та нормалгезії у порівнянні з контролем, але не змінюється при гіпералгезії. У поєднанні із зсувом кривої стаціонарної інактивації в бік деполяризації, однаково для досліджуваних форм ПДН (Рис. 1С), це призводить до істотного зростання Т-струму при гіпералгезії, в той час як при гіпо- та нормалгезії відбувається зменшення Т-струму у порівнянні з контролем (Рис. 1В). Незважаючи на це, амплітуди $[Ca^{2+}]_i$ транзистів, викликаних активацією Т-каналів були більші у порівнянні з контролем в усіх трьох формах ПДН (Рис. 1Е), що обумовлено порушенням функції внутрішньоклітинних кальцій-регулюючих систем, про які йшлося вище. Іншим важливим наслідком стало збільшення (в разі у порівнянні з контролем) віконного кальцієвого Т-струму в діапазоні фізіологічних значень мембранного потенціалу спокою (-60...-50 мВ) за умов гіпералгезії та нормалгезії, але не гіпоалгезії (Рис. 1D). Віконний струм Т-типу, що є постійним джерелом входу Ca^{2+} в цитозоль, істотно впливає на внутрішньоклітинну кальцієву сигналізацію, опосередковуючи до 50% зростання $[Ca^{2+}]_i$ у стані спокою (Рис. 1F) при ПДН з гіпералгезією і потребуючи додатково до 10% АТФ (у порівнянні з 1% у контролі), що виробляється в клітині, на підтримання гомеостазу.

Таким чином:

1) термічна гіпералгезія асоційована із кооперативним збільшенням функціональної активності Т-каналів підтипу $Ca_v3.2$ та каналів TRPV1;

2) термічна нормалгезія асоційована з збільшенням функціональної активності Т-каналів підтипу $Ca_v3.2$ та зниження функціональної активності каналів TRPV1;

3) термічна гіпоалгезія асоційована із кооперативним функціональним зменшенням активності Т-каналів підтипу $Ca_v3.2$ та каналів TRPV1.

Сценарій змін у функціонуванні каналів TRPV1 та Т-каналів під час розвитку ПДН виглядає на-

ступним чином. На ранніх стадіях діабету спостерігається одночасно підвищення активності каналів TRPV1 та Т-каналів. Підвищення активності Т-каналів спочатку викликане підвищенням функціональної експресії [84, 85], а пізніше до нього приєднуються ефекти підвищення доступності каналів, викликаного зсувом кривої стаціонарної інактивації [8, 89]. Разом це призводить до сенситизації термочутливих ноціцепторів та розвитку гіпералгезії. Пізніше спостерігається зниження функціональної експресії каналів TRPV1 та Т-каналів [8]. Однак зсув кривої стаціонарної інактивації спроможний підтримати збільшення функціональної активності Т-каналів ще протягом певного часу. Таким чином, компенсація ефектів зниження активності каналів TRPV1 за рахунок збільшення активності Т-каналів призводить до розвитку нормалгезії [8]. Подальше зниження функціональної експресії Т-каналів вже не може бути скомпенсоване їх підвищеною доступністю для активації і спостерігається зниження їх функціональної активності. Разом зі зниженою активністю каналів TRPV1 [8, 52], це призводить до прогресуючої термічної гіпоалгезії.

У підсумку ці результати вказують на те, що специфічні та одночасні зміни у функціонуванні Т-каналів підтипу $Ca_v3.2$ і каналів TRPV1 у первинних ноціцепторах можуть бути в основі різноманіття больових синдромів, викликаних діабетом. Це істотно доповнює сучасні уявлення щодо механізмів ноціцепції та допомагає зрозуміти деталі молекулярних механізмів порушення больової чутливості при різних формах периферичної діабетичної нейропатії. Можливо, ці нові знання допоможуть в розробці ліків, спрямованих на полегшення стану пацієнтів, що страждають на нейропатичний біль.

Список літератури знаходиться в редакції.

Отримано 28.02.2016



Молекулярные механизмы болевых синдромов при периферической диабетической нейропатии: роль ионов кальция

Е.В. Хомула^{1,2}, Н.В. Войтенко^{2,1}, П.В. Белан^{2,1}

1 - Международный центр молекулярной физиологии НАНУ, Киев, Украина

2 - Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАНУ, Киев, Украина

Резюме. Периферическая диабетическая нейропатия (ПДН) – одно из наиболее ранних, частых и мучительных осложнений диабета. У пациентов с ПДН часто проявляются изменения болевой чувствительности. В тоже время, у существенного количества пациентов с ПДН болевая чувствительность не меняется. Детальные молекулярные механизмы подобного разнообразия болевых синдромов до конца не известны. Однако, последние опубликованные работы показывают существенные отклонения в гомеостазе кальция в нейронах входа соматосенсорной ноцицептивной системы, которые связаны

со многими симптомами диабетической нейропатии. Основной целью данного обзора является детальный анализ основных клеточных и молекулярных кальций-регулирующих механизмов, повреждаемых при диабете. Ключевым моментом обзора является обсуждение возможных молекулярных механизмов, лежащих в основе разнообразия болевых синдромов, с фокусом на роль ионов кальция.

Ключевые слова: диабет, диабетическая нейропатия, дорсально-корешковые ганглии (ДКГ), дорсальный рог (ДР), нейрон, эндоплазматический ретикулум, кальциевые каналы Т-типа, Ca_v3.2, TRPV1.

Molecular mechanisms of pain syndromes under peripheral diabetic neuropathy: role of calcium ions

E.V. Khomula^{1,2}, N.V. Voitenko^{2,1}, P.V. Belan^{2,1}

1 - International Center Of Molecular Physiology of Natl. Acad. of Sci. of Ukraine, Kyiv, Ukraine

2 - Bogomoletz Inst. of Physiol. of Natl. Acad. of Sci. of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. Peripheral diabetic neuropathy (PDN) is one of the earliest, the most frequent and troublesome complications of diabetes mellitus. Diabetic patients with PDN frequently exhibit changed pain sensation. At the same time considerable amount of patients with PDN does not exhibit any changes in pain sensitivity. Precise mechanisms of such variety of pain syndromes are still not clear. However, recent studies demonstrated that substantial abnormalities of calcium homeostasis in input neurons of the somatosensory nociceptive system are associated with many symptoms of diabetic neuropathy. The main goal of this review is to analyze

in detail the fundamental cellular and molecular calcium-regulating mechanisms that are deteriorated in diabetes. As an important endpoint of the review, possible molecular mechanisms underlying the variety of pain syndromes under PDN are discussed with emphasis on the role of Ca²⁺.

Key words: diabetes, diabetic neuropathy, dorsal-nerve root ganglia (DRG), dorsal horn (DH), neuron, endoplasmic reticulum, calcium channels, T-type, Ca_v3.2, TRPV1.