

## ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Н. В. Худякова <sup>1</sup>, Н. В. Иванов <sup>2</sup>, И. Ю Пчелин <sup>1</sup>, А. Н. Шишкин <sup>1</sup>,  
Н. В. Ворохобина <sup>2</sup>, В. К. Байрашева <sup>3</sup>, О. Н. Василькова <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет

Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова

Россия, 191015 г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова

Россия, 194156 г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 15

<sup>4</sup> Гомельский государственный медицинский университет

Республика Беларусь, 24600 г. Гомель, ул. Ланге, 5

✉ Иванов Никита Владимирович – baltic.forum@gmail.com

*В настоящем обзоре рассмотрены современные представления об этиологии и патогенезе диабетической нейропатии. Считается, что гипергликемия играет ведущую роль в формировании неврологических осложнений при сахарном диабете. Однако достижение нормализации уровня гликемии не обеспечивает остановку их развития и прогрессирования, что указывает на недостаточность знаний о патогенетических взаимосвязях при диабетической нейропатии. Ограниченное понимание данных вопросов влечет за собой отсутствие вариантов лечения, эффективно влияющих на течение данного осложнения. На основе анализа экспериментальных и клинических исследований последних лет суммированы данные о молекулярно-биологических взаимосвязях гипергликемии с формированием неврологических осложнений при сахарном диабете. Проанализировано влияние оксидативного и нитрозативного стресса, конечных продуктов гликирования, активации полиолового и гексозаминового путей на состояние нервного волокна. Изучены основные направления и возможности патогенетического лечения диабетической нейропатии. Рассмотрена проблема наличия противоположно направленных мнений о механизмах и условиях реализации неврологических эффектов гипергликемии у пациентов при сахарном диабете. Сформулировано и обосновано с позиций клинической значимости направление дальнейших исследований.*

**Ключевые слова:** диабетическая нейропатия, этиопатогенез, патогенетическое лечение.

## DIABETIC NEUROPATHY: MOLECULAR MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND POSSIBILITIES FOR PATHOGENETIC THERAPY

N. V. Hudyakova <sup>1</sup>, N. V. Ivanov <sup>2</sup>, I. Yu Pchelin <sup>1</sup>, A. N Shishkin <sup>1</sup>,  
N. V. Vorokhobina <sup>2</sup>, V. K. Bayrasheva <sup>3</sup>, V. N. Vasilkova <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State University

7-9 Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov

41 Kirochnaya St., 191015 Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> National Almazov Medical Research Centre

15 Parkhomenko St., 194156 Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Gomel State Medical University

5 Lange, 24600 Gomel, Belarus

✉ Ivanov Nikita – baltic.forum@gmail.com

*The present review summarizes the results of global studies and assesses contribution of hyperglycemia towards formation of neurologic complications in diabetic patients. Hyperglycemia is believed to play a leading role in the formation of neurological complications in diabetes mellitus. However, the achievement of normalization of glycemia level does not ensure the cessation of their development and progression, which indicates a lack of knowledge about the pathogenetic relationships in diabetic neuropathy. Limited understanding of these issues entails the absence of treatment options that effectively affect the course of this complication. Based on the analysis of experimental and clinical studies of recent years, data on the molecular-biological relationships of hyperglycemia with the formation of neurological complications in diabetes mellitus are summarized. The influence of the oxidative and nitrosative stress, advanced glycation end products, the activation of the polyol and hexosamine pathways on the state of the nerve fiber is analyzed. The data on molecular mechanisms of development of diabetic neuropathy are contradictory. On the basis of recent experimental and clinical data we review possibilities for pathogenetic therapy. The problem of oppositely directed effects of treatment is discussed. Clinical rationale is given for declared direction of further studies.*

**Keywords:** Diabetic neuropathy, pathogenesis, pathogenetic therapy.

Диабетическая нейропатия (ДН) – одно из наиболее частых осложнений сахарного диабета, приводящее к снижению качества жизни и инвалидизации пациентов с сахарным диабетом (СД) [1, 2]. В последние годы достигнуты значимые успехи в понимании патогенеза ДН, при этом вариантов лечения, эффективно влияющих на течение ДН

и способствующих ее обратному развитию, на сегодняшний день мало. Многочисленные исследования указывают на полиэтиологическую природу ДН [1, 3, 4]. В частности, большое значение придают генетическим, метаболическим и сосудистым факторам [3, 4, 5]. Однако не все экспериментальные данные, полученные *in vivo*, были воспроиз-

ведены у человека, в связи с чем вызывают много споров об их роли в генезе ДН и возможностях применения патогенетического лечения [4].

Основной этиологической причиной ДН на сегодняшний день считается гипергликемия (как хроническая, так и эпизодическая), запускающая каскад клеточных патологических процессов посредством активизации альтернативных путей окисления глюкозы, формирования оксидативного и нитрозативного стресса, вовлечения ростовых и сосудистых факторов [1, 6]. Патологические процессы инициируются гипергликемией, при этом даже нормализация уровня глюкозы крови не обеспечивает остановку их развития и прогрессирования, что указывает на необходимость дальнейшего изучения патогенетических взаимосвязей при ДН. Другие независимые факторы риска включают возраст, длительность нарушений углеводного обмена, курение, артериальную гипертензию, гипертриглицеридемию, повышенный индекс массы тела, потребление алкоголя, высокий рост [1].

Сегодня считается, что оксидативный и нитрозативный стресс является ключевым патогенетическим механизмом в формировании диабетических осложнений [1, 4, 6, 7]. В физиологических условиях нейроны обладают способностью нейтрализации реактивных форм кислорода и азота. Поскольку  $O_2^-$  и  $H_2O_2$  являются продуктами митохондриальной транспортной цепи, действия супероксиддисмутазы, каталазы и глутатиона достаточно для удаления этих метаболитических продуктов. Гипергликемия увеличивает митохондриальную активность и последующую продукцию  $O_2^-$  и реактивных форм азота, способствующих накоплению данных метаболитов в нейроне с формированием прогрессирующей дисфункции клеточных органелл, мембран и ядра [4]. Кроме того, свободные кислородные радикалы индуцируют активацию протеинкиназы C (PKC) и приводят к повышению PKC-опосредованной продукции реактивных форм кислорода (РФК). В свою очередь глюкозостимулированная активация PKC приводит к повышению уровней NADPH-зависимой оксидазы, усугубляющей оксидативный стресс и дегенеративные изменения нервного волокна. Однако в настоящее время патогенетические взаимосвязи между PKC и ДН требуют уточнения, поскольку при проведении исследований получены неоднозначные результаты [4,8]. При лечении ингибитором PKC рубокситаурином у пациентов с ДН не выявлено клинического улучшения. Предполагается, что данное обстоятельство может быть связано с плохим прохождением препарата через гематоневральный барьер [8]. В связи с чем требуются дальнейшие научные исследования.

Аксоны являются наиболее чувствительными структурами нейрона к метаболитическим и сосудистым нарушениям в связи с особенностями кровоснабжения и большим содержанием митохондрий, которые играют критическую роль в клеточных сигнальных путях выживания. Окислительное повреждение митохондриальной ДНК, белков и мембран инициируют митоптоз и апоптоз. Митоптоз представляет собой механизм избавления клетки от поврежденных митохондрий, ставших таковыми в результате увеличения концентрации свободных радикалов, преимущественно РФК, или неспособности эти радикалы устранять. В случае охвата всей митохондриальной сети суперпродукцией РФК клетка вступает в апоптоз. По мере нарастания дисфункции митохондрий прогрессирует аксональная дегенерация [6, 7, 9].

Кроме того, гипергликемия также способствует вов-

лечению в патогенез ДН и других метаболитических путей. Следствием неферментативного гликирования между восстанавливающими углеводами и свободными аминокислотными группами белков, липидов и нуклеиновых кислот является образование конечных продуктов гликирования (AGE), которые оказывают как внутриклеточное, так и внеклеточное действие [4].

Внеклеточное образование белковых AGE способно нарушать клеточную адгезию, а также активировать рецептор конечных продуктов гликирования (RAGE), стимуляция которого ассоциирована с транскрипцией NF- $\kappa$ B, регулирующей генную экспрессию, воспаление и апоптоз. Модуляция RAGE в нейронах индуцирует NADPH-оксидазную активность, которая также связана с оксидативным стрессом и клеточной дисфункцией [3, 4].

Одним из путей метаболизма глюкозы является ее превращение в сорбитол и фруктозу, получившие название полиолового пути. Для обеспечения реакций полиолового пути в клетках присутствует фермент альдозоредуктаза (AP), которая превращает глюкозу в сорбитол. Обычно в данную реакцию попадает не более 1% глюкозы, и она используется для получения фруктозы в процессе синтеза глюкозаминов. Полиоловый путь активируется при гипергликемиях, когда поток глюкозы в клетки увеличивается и скорость синтеза сорбитола резко возрастает [10]. Накопление сорбитола в нейронах подавляет синтез циклического спирта мио-инозитола, входящего в состав фосфолипидов и используемого при передаче гормонального сигнала, и снижает активность  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазы, что нарушает проведение нервного импульса. Избыток в клетке осмотически активных сорбитола и фруктозы удерживает воду, изменяет форму клеток и их функциональную активность. Клиническая значимость полиолового пути проявляется в инсулинонезависимых тканях, в частности, в нейронах. Избыточная работа AP приводит к расходованию NADPH в клетках, что подавляет восстановление глутатиона, используемого в антиоксидантной системе клеток и метаболитических процессах, синтез оксида азота (NO), нейтрализацию аммиака в реакции восстановительного аминирования  $\alpha$ -кетоглутарата, микросомальное окисление [4, 10]. В ряде исследований показано, что использование антиоксидантов в лечении ДН, в частности, препаратов альфа-липоевой кислоты ( $\alpha$ -ЛК), способствует нейтрализации гидроксильных и пероксильных радикалов, супероксида, а также восстановлению глутатиона [11]. На фоне внутривенного введения данного препарата в дозе 600 мг/сут в течение трех недель подтверждено улучшение электромиографических показателей и уменьшение клинических проявлений у больных с ДН [12, 13]. Терапия препаратами  $\alpha$ -ЛК была признана безопасной и рекомендована Американской диабетологической ассоциацией для применения у пациентов с ДН [1]. Однако ряд мета-анализов и обзоров последних лет не выявили значимого улучшения неврологических показателей на фоне лечения данной группой препаратов. Современные рекомендации экспертных групп специалистов Американской академии неврологии и Европейской федерации неврологических обществ не одобряют применение  $\alpha$ -ЛК при медикаментозной коррекции ДН [1, 14]. В связи с отсутствием единого консенсуса по данному вопросу необходимо уточнение патогенетических взаимосвязей и терапевтических эффектов  $\alpha$ -ЛК при ДН. Одним из перспективных вариантов патогенетической терапии ДН сегодня рассматривают коррекцию активности ферментов, катализирующих поли-АДФ-рибози-

лирование, способствующих посттрансляционной модификации белков [15]. На моделях СД у грызунов при введении ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (иPARP) или повреждении гена поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) было показано протективное действие в отношении развития экспериментальной ДН. На этих моделях также показали снижение уровней супероксидов и супернитрозинов в эпинеуральных сосудах, что свидетельствует о взаимосвязи между окислительным стрессом и PARP [15, 16]. Работы последних лет описывают роль активации PARP при ДН и обсуждают возможные варианты PARP-таргетной терапии.

Некоторые исследования указывают на дозозависимый эффект между степенью ингибирования альдозоредуктазы AP (AP) и регенерацией периферических нервов. Данные последних лет демонстрируют положительное влияние иAP на течение автономной нейропатии при СД в виде уменьшения проявлений эзофагеальной дисфункции, гастропареза, увеличения фракции выброса левого желудочка [17]. Считается, что блокировка AP, способствующая предотвращению истощения NADPH, позволяет нейронам противостоять агрессивному влиянию РФК и азота. Воздействие на полиоловый путь на сегодняшний день является одним из основных фармацевтических направлений в лечении ДН, однако большинство результатов двойных слепых плацебо-контролируемых исследований относительно эффективности применения иAP при ДН остаются спорными. Согласно данным Кохрановского метаанализа, опубликованных в 2006 г., только в 4 исследованиях из 32 выявлены достоверные различия по параметрам нервной проводимости в группе, получавшей иAP, по сравнению с контрольной группой [4, 18]. Несмотря на то, что большинство побочных реакций иAP были незначимыми и встречались редко, негативные дозозависимые эффекты наблюдались при применении сорбинила (тяжелая аллергическая реакция), зенарестата (повышение уровня креатинина) и толрестата (нарушение печеночной функции) [18], в связи с чем в настоящее время возможность широкого применения препаратов данной группы у людей обсуждается.

В ряде работ указывается о значимости генетических маркеров в генезе ДН. Пациенты с генотипом «высокой экспрессии AP» более подвержены развитию ДН по сравнению с лицами с генотипом «низкой экспрессии AP» [17]. Однако для подтверждения данных результатов необходимо проведение широкомасштабных исследований. Кроме того, вышеуказанные факты указывают на необходимость персонализированного подхода в лечении ДН с акцентом на фармакогеномику для каждого отдельного пациента.

Гексозаминовый путь – альтернативный путь окисления глюкозы, в котором под воздействием глутамин-фруктозо-6-фосфат-аминотрансферазы происходит превращение фруктозо-6-фосфата в глюкозамин-6-фосфат. Последний конвертируется в уридиндифосфат-N-ацетил глюкозамин, участвующий в ряде реакций, приводящих к нарушению генной экспрессии. Sp1 – один из факторов транскрипции, модулируемых уридиндифосфат-N-ацетил глюкозамин. Sp1 регулирует экспрессию множества генов, индуцированных гипергликемией, в частности, ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- $\beta$ 1) [4, 19]. Особый интерес к активатору плазминогена и PAI-1 основан на предположении, что нарушение фибринолиза в кровеносных сосудах мелких нервных волокон способствует ишемии нервов, ассоциированной с окислительным стрессом и симптоматикой ДН.

У экспериментальных животных PAI-1 блокирует регенерацию нервных волокон. Современные исследования подтверждают роль TGF- $\beta$  и других изоформ TGF в ДН [19].

Отдельно хотелось бы отметить, что ряд научных работ подтвердил роль кратковременных эпизодов гипергликемии в формировании ДН. В 25% случаев у пациентов с болевой формой нейропатии с инструментально подтвержденной потерей эпидермальных нервных волокон выявлено нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Ранее считалось, что ДН у лиц с НТГ имеет более легкое течение по сравнению с больными с СД, однако исследования последних лет подтверждают, что для этих пациентов характерны электромиографические (ЭМГ) признаки как аксонопатии, так и демиелинизации [1, 4, 20, 21, 22]. В качестве попытки восстановления нервного волокна при нарушениях углеводного обмена было предложено лечение нейротрофинами. Нейротрофины – белки, поддерживающие жизнеспособность нейронов посредством усиления морфологической дифференцировки и регенерации, стимулирования экспрессии нейротрансмиттеров [23, 24, 25]. Несмотря на нейропротективный эффект нейротрофинов, у пациентов с ДН действие их неоднозначное. Метод гибридизации *in situ* демонстрирует увеличение экспрессии TrkA (NGF-рецептор) и TrkC (NT-3 рецептор) в коже пациентов с СД [24, 26]. Вторая фаза клинических исследований показала нейропротективное действие рекомбинантного человеческого фактора роста нервов на течение ДН, однако третья фаза данный эффект не подтвердила [27]. Последние испытания показали, что введение рекомбинантного нейротрофического фактора головного мозга не демонстрировало значительного улучшения электромиографических показателей и нейропатических симптомов при ДН [4,28,29]. Кроме того, ряд работ показал, что дефицит С-пептида связан с формированием микрососудистых осложнений при СД-1. Доклинические исследования подтвердили влияние С-пептида на активность Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы, эндотелиальную NO-синтазу, экспрессию нейротрофинов, регулирование молекулярных механизмов, лежащих в основе дегенерации нервов у пациентов с СД-1 [27]. Малое рандомизированное двойное плацебо-контролируемое исследование, проведенное на 46 пациентах с СД-1 с удовлетворительной компенсацией, показало значимое улучшение скорости нервной проводимости сурального нерва и восприятия вибрации после 12-недельного подкожного введения С-пептида. Однако эффективность С-пептида в лечении ДН при СД-1 в других работах [28], а также при СД-2 сомнительна и не доказана [29], что требует проведения дополнительных исследований в этой области.

Ряд исследований указывает на то, что при СД-2 именно длительность и тяжесть гипергликемии связаны с тяжестью нейропатии. Выдвинуто предположение о том, что не только гипергликемия является основным патогенетическим фактором в развитии ДН у больных, но также значимую роль играет артериальная гипертензия или дислипидемия [1, 30, 31, 32, 33]. Однако при последующих исследованиях роли сосудистых факторов в генезе ДН получены неоднозначные данные. Некоторые испытания указывают на повышение скорости нервной проводимости после сосудистой реваскуляризации, но данные других авторов не подтверждают эти результаты [33]. В 2009 г. проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, оценивающее влияние стимулятора ангиогенеза (VEGF 165) на течение ДН у 39 пациентов [32]. Полученные результаты

свидетельствовали о том, что внутримышечная генная терапия VEGF может улучшить симптомы ДН, но для определения терапевтических эффектов и безопасности лечения VEGF требуется проведение более крупных исследований.

Проспективное испытание EURODIAB, в которое было включено 1172 пациента с СД-1, показало взаимосвязь ДН с потенциально модифицированными сосудистыми факторами риска, такими как гипертриглицеридемия, повышенный индекс массы тела, курение, гипертония. Полученные результаты позволили сделать вывод, что ДН ассоциирована с микрососудистой ишемией, в частности, в системе *vasa nervorum* (лат. кровеносные сосуды, несущие кровь к периферическим нервам) [34, 35]. В подтверждении этих данных было предложено провести научные работы, позволяющие утвердиться или опровергнуть данную гипотезу. В частности, было оценено влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на течение ДН. Ряд небольших исследований указывает на улучшение показателей электрофизиологического и количественного сенсорного тестирования на фоне приема трандолаприла и отсутствие вышеуказанного эффекта при приеме эналаприла [36, 37]. Также активно об-

суждается возможность нейропротективного воздействия при ДН блокаторов рецепторов ангиотензина и других сосудорасширяющих и улучшающих кровоток медикаментов [38, 39, 40]. Однако до сегодняшнего момента значимых исследований в этом направлении не проведено.

Таким образом, гипергликемия посредством влияния на метаболические, генетические, и сосудистые факторы вносит свой вклад в формирование неврологических осложнений при СД. Несмотря на отсутствие полного понимания механизмов, с помощью которых реализуются эффекты гипергликемии, ее ассоциация с формированием и прогрессированием ДН очевидна. Неоднозначность и недостаточность полученных к настоящему моменту результатов исследований требует уточнения механизмов и условий реализации неврологических эффектов гипергликемии у пациентов при СД. К настоящему моменту исследованы некоторые виды патогенетической терапии ДН, однако доказательств эффективности и безопасности в проведенных рандомизированных клинических испытаниях недостаточно, в связи с чем необходимо проведение дополнительных научных изысканий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, et al. *Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association*. Diabetes Care. **2017**;40(1):136-154. doi:10.2337/dc16-2042.
2. Azmi S, Petropoulos IN, Ferdousi M, et al. *An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy*. F1000Res. **2019** Feb 15;8. pii: F1000 Faculty Rev-186. doi:10.12688/f1000research.17118.1.
3. Худякова Н.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., и др. *Гипергомоцистеинемия и кардиоренальный анемический синдром при сахарном диабете* // Нефрология. **2015**. Т. 19. № 5. С. 20-27. [Hudiyakova NV, Pchelin IYu, Shishkin AN, et al. *Hyperhomocysteinemia and cardiorenal anemia syndrome in diabetes mellitus*. Nephrology (Saint-Petersburg). **2015**;19(6):20-27. (In Russ)]
4. Aristidis V, Rayaz AM. *Diabetic Neuropathy: Clinical Management*. Humana Press. **2007**. doi:10.1007/978-1-59745-311-0.
5. Худякова Н.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н. и др. *Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с гематологическими нарушениями и сердечно-сосудистыми осложнениями при диабетической нефропатии* // Научный аспект. **2015**. № 3(2). С. 271-81. [Hudiyakova NV, Pchelin IYu, Shishkin AN, et al. *Vzaimosvyaz' gipergomotsisteinemii s gematologicheskimi narusheniyami i serdechno-sosudistymi oslozhneniyami pri diabeticheskoi nefropatii*. Nauchnyi aspekt. **2015**;3(2):271-81. (In Russ)]
6. Avignon A, Sultan A. *PKC- $\beta$  inhibition: a new therapeutic approach for diabetic complications*. Diabetes Metab. **2006**;32(3):205-13.
7. Obrosova IG, Van Huysen C, Fathallah L, et al. *Evaluation of alpha(1)-adrenoceptor antagonist on diabetes-induced changes in peripheral nerve function, metabolism, and antioxidative defense*. FASEB J. **2000**;14:1548-1558.
8. Hohman TC, Cotter MA, Cameron NE. *ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel effects on nerve function, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase, and glutathione in diabetic rats*. Eur J Pharmacol. **2000**;397:335-341.
9. Oates PJ. *Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy*. Int Rev Neurobiol. **2002**;50:325-392.
10. Papanas N, Ziegler D. *Efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic neuropathy*. Expert Opin Pharmacother. **2014**;15(18):2721-31. doi:10.1517/14656566.2014.972935.
11. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. *Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study)*. ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. Diabetes Care. **1999**;22(8):1296-301.
12. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, et al. *New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain*. Neuron. **2017**;93(6):1296-1313. doi:10.1016/j.neuron.2017.02.005.
13. Drel VR, Lupachyk S, Shevalye H, et al. *New therapeutic and biomarker discovery for peripheral diabetic neuropathy: PARP inhibitor, nitrotyrosine, and tumor necrosis factor- $\alpha$* . Endocrinology. **2010**;151(6):2547-55. doi: 10.1210/en.2009-1342.
14. Obrosova IG, Xu W, Lyzogubov VV. *PARP inhibition or gene deficiency counteracts intraepidermal nerve fiber loss and neuropathic pain in advanced diabetic neuropathy*. Free Radic Biol Med. **2008**;44(6):972-81.
15. Oates PJ. *Aldose reductase, still a compelling target for diabetic neuropathy*. Curr Drug Targets. **2008**;9(1):14-36.
16. Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R. *Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial*. Diabetes Care. **2006**;29(7):1538-44.
17. Hussain G, Rizvi SA, Singhal S, et al. *Diabetes Metab Syndr. Serum levels of TGF- $\beta$ 1 in patients of diabetic peripheral neuropathy and its correlation with nerve conduction velocity in type 2 diabetes mellitus*. **2016**;10(Suppl1):S135-9. doi:10.1016/j.dsx.2015.10.011.
18. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Российские клинические рекомендации. Эндокринология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; **2018**. [Dedov II, Mel'nichenko GA. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Endokrinologiya*. Moscow: GEOTAR-Media; **2018**. (In Russ)]
19. American Diabetes Association *Standards of Medical Care in Diabetes-2017*. Diabetes Care. **2017**;40(1):S1-S135.
20. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetologia **2015**;58:429-444. doi: 10.1007/s00125-014-3460-0.

21. Abu El-Asrar AM, Mohammad G, De Hertogh G. *Neurotrophins and neurotrophin receptors in proliferative diabetic retinopathy*. PLoS One. **2013**;8(6):e65472. doi:10.1371/journal.pone.0065472.
22. Mutoh T, Tachi M, Yano S. *Impairment of Trk-neurotrophin receptor by the serum of a patient with subacute sensory neuropathy*. Arch Neurol. **2005**;62(10):1612-5. doi:10.1001/archneur.62.10.1612.
23. Hellweg R, Hartung HD. *Endogenous levels of nerve growth factor (NGF) are altered in experimental diabetes mellitus: a possible role for NGF in the pathogenesis of diabetic neuropathy*. J Neurosci Res. **1990**;26(2):258-67.
24. Kashyap MP, Roberts C, Waseem M, Tyagi P. *Drug Targets in Neurotrophin Signaling in the Central and Peripheral Nervous System*. Mol Neurobiol. **2018**;55(8):6939-6955. doi:10.1007/s12035-018-0885-3.
25. Verge VM, Andreassen C, Arnason TG, Andersen H. *Handb Mechanisms of disease: role of neurotrophins in diabetes and diabetic neuropathy*. Clin Neurol. **2014**;126:443-60. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00032-1.
26. Dewanjee S, Das S, Das AK, Bhattacharjee N. *Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets*. Eur J Pharmacol. **2018**;833:472-523. doi:10.1016/j.ejphar.2018.06.034.
27. Bhatt MP, Lim YC, Ha KS. *C-peptide replacement therapy as an emerging strategy for preventing diabetic vasculopathy*. Cardiovasc Res. **2014**;104(2):234-44. doi:10.1093/cvr/cvu211.
28. Wahren J, Foyt H, Daniels M, Arezzo JC. *Long-Acting C-Peptide and Neuropathy in Type 1 Diabetes: A 12-Month Clinical Trial*. Diabetes Care. **2016**;39(4):596-602. doi:10.2337/dc15-2068.
29. Qiao X, Zheng H, Zhang S. *C-peptide is independent associated with diabetic peripheral neuropathy: a community-based study*. Diabetol Metab Syndr. **2017**;9:12. doi:10.1186/s13098-017-0208-2.
30. Papanas N, Ziegler D. *Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015*. Rev Diabet Stud. **2015**;12(1-2):48-62. doi:10.1900/RDS.2015.12.48.
31. Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, et al. *Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study*. Diabetes Care. **2017**;40(9):1226-1232. doi:10.2337/dc17-0179.
32. Hulse RP, Beazley-Long N, Ved N, Bestall SM, et al. *Vascular endothelial growth factor-A165b prevents diabetic neuropathic pain and sensory neuronal degeneration*. Clin Sci (Lond). **2015**;129(8):741-56. doi:10.1042/CS20150124.
33. Qi M, Zhou Q, Zeng W, Wu L, et al. *Growth factors in the pathogenesis of diabetic foot ulcers*. Front Biosci (Landmark Ed). **2018**;23:310-317.
34. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, et al. *Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study*. EURODIAB IDDM Complications Study Group. Diabet Med. **2002**;19(11):900-9.
35. Malik RA. *Can diabetic neuropathy be prevented by angiotensin-converting enzyme inhibitors*. Ann Med. **2000**;32(1):1-5.
36. Rochette L, Ghibu S, Muresan A, Vergely C. *Can Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes*. J Physiol Pharmacol. **2015**;93(12):1021-7. doi:10.1139/cjpp-2014-0353.
37. Coppey LJ, Davidson EP, Rinehart TW. *ACE inhibitor or angiotensin II receptor antagonist attenuates diabetic neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats*. Diabetes. **2006**;55(2):341-8.
38. Javed S, Alam U, Malik RA. *Treating Diabetic Neuropathy: Present Strategies and Emerging Solutions*. Rev Diabet Stud. **2015**;12(1-2):63-83. doi: 10.1900/RDS.2015.12.63.
39. Yorek MA. *The potential role of angiotensin converting enzyme and vasopeptidase inhibitors in the treatment of diabetic neuropathy*. Curr Drug Targets. **2008**;9(1):77-84.
40. Oltman CL, Davidson EP, Coppey LJ, et al. *Treatment of Zucker diabetic fatty rats with AVE7688 improves vascular and neural dysfunction*. Diabetes Obes Metab. **2009**;11(3):223-33. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00924.x.

Поступила в редакцию 09.04.2019