

УДК 616.379-008.64-092.9:616.831.2:616.833

О.Г. Родинський,
В.А. Гузь

МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ УРАЖЕННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра фізіології
(зав. – д. мед. н. О.Г. Родинський)

Ключові слова:

експериментальний цукровий
діабет, діабетична нейропатія,
діабетична енцефалопатія

Key words: *experimental diabetes,
diabetic neuropathy, diabetic
encephalopathy*

Резюме. Представленные данные подтверждают наличие значительной заинтересованности исследователей проблемой взаимоотношений когнитивного дефицита и диабета. Наличие различных экспериментальных моделей позволяет всесторонне рассмотреть данную проблему. Существует большое количество работ по вопросу изучения патогенеза неврологических заболеваний при СД (процессы демиелинизации и свободнорадикального окисления, сосудистая дисфункция, изменения кальциевого гомеостаза, собственно гипергликемия). Общеизвестно, что лечение осложнений СД со стороны центральной и периферической нервной системы должно быть комплексным (широко используются антиоксидантная, мембраностабилизирующая терапия, анальгетические средства, с учетом полноценной компенсации основного заболевания). Однако до сих пор остаются вопросы по поводу адекватной компенсации неврологических расстройств, когнитивных нарушений. Необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования по этой проблеме с вовлечением стандартизованных методов оценки когнитивных нарушений.

Summary. Presented facts confirm investigators' great interest in the problem of interplay of cognitive deficiency and diabetes mellitus. Different experimental models allow to thoroughly examine this problem. Many works on the study of pathogenesis of neurological diseases in diabetes mellitus (processes of demyelination and free-radical oxidation, vascular dysfunction, changes of calcium homeostasis, hyperglycemia) exist. It is known, that therapy of diabetes mellitus complications from the side of central and peripheral nervous system must be complex (antioxidant therapy, membrane-stabilizing therapy, analgesic therapy, taking into account full value compensation of the main disease). However so far questions on adequate compensation of neurological disorders and cognitive disorders are remained. So, further experimental and clinical researches on this problem are necessary.

Серед ендокринної патології цукровий діабет (ЦД) та його ускладнення посідають перше місце за поширеністю (понад 50% випадків усіх ендокринних захворювань), і кожні 10 – 15 років кількість хворих на цукровий діабет подвоюється [9,10]. ЦД посідає важливе місце не тільки в структурі ендокринних хвороб, але й серед неінфекційної патології [36]. Надзвичайно велику роль в Україні у розвитку ендокринопатій в цілому і ЦД зокрема відіграла аварія на ЧАЕС [14]. На цей час вже доведено, що під впливом хронічного опроміювання система утворення інсуліну у підшлунковій залозі переходить на інший рівень функціонування зі зменшенням резистентності до діабетогенних чинників, що значно підвищує ризик розвитку ЦД [14].

Загальновізнаним є той факт, що ЦД є гетерогенним захворюванням [10,14]. В етіології і розвитку діабету виділяють три основних фактори: генетична схильність, стан імунної системи, фактори навколишнього середовища [6,7,36]. Ймовірно, люди наслідують схильність до діабету, а негенетичні фактори діють як пусковий механізм розвитку патології [36]. Схильність до захворювання на ЦД пов'язана, в першу чергу, з генами, локалізованими на короткому плечі 6-ї хромосоми, в ділянці HLA-D головного комплексу гістосумісності [36]. Описані й інші гени, відповідальні за синтез інсуліну і молекул, які складають основу для формування імунної відповіді організму [6,36]. Одним із важливих досягнень останнього десяти-

тиріччя в діабетології слід вважати дослідження імунітету при ЦД I, який у наш час визначається як аутоімунне захворювання, що супроводжується органо-специфічною деструкцією інсулінопродукуючих β -клітин [6,36,40].

Експериментальні моделі. Відомо, що морфологічним субстратом ЦД I є запалення аутоімунного характеру (аутоімунний інсуліт – AI) [15], яке локалізується в острівцях Лангерганса, призводить до деструкції β -клітин та дисфункції всіх інших клітинних типів. Велику роль у вивчення AI як морфологічного субстрату ЦД I відіграли різні експериментальні моделі.

Однією з найбільш розповсюджених моделей є лінія мишей NOD (Non-Obese Diabetic mice – діабетичні миші без ожиріння) [15]. У мишей цієї лінії спонтанно розвивається діабет, який має багато спільних імунологічних рис із ЦД I у людини. До переваг досліджень на лінії NOD відносять можливість блокади цитокінів специфічними антисироватками і вивчення подальших змін у розвитку і перебігу захворювання [15]. Іншим методом вивчення AI, який широко використовується, є алотрансплантація острівців Лангерганса між різними генетичними лініями, які містять дефект того чи іншого гена (білків гістосумісності, цитокінів та ін.), з подальшим вивченням реакцій відторгнення трансплантату [15].

Генетична схильність до ожиріння розглядається як один із основних етіологічних факторів ЦД II [7]. Ожиріння, особливо вісцеральне, відіграє важливу роль у розвитку інсулінорезистентності і пов'язаних із нею метаболічних розладів [35]. А як відомо, ЦД II характеризується саме порушенням секреції інсуліну і зниженням чутливості периферичних тканин до інсуліну [7,35,40]. Так, вісцеральні адипоцити характеризуються зниженою чутливістю до антиліполітичної дії інсуліну і підвищеною – до ліполітичної дії катехоламінів. Дана обставина призводить до активізації ліполізу вісцерального жиру і надходження великої кількості вільних жирних кислот (ВЖК) у портальну циркуляцію, а потім – у системний кровообіг [7,40]. Висока концентрація жирних кислот у портальній вені може порушувати функцію печінки і, таким чином, викликати розвиток гіперглікемії, гіперінсулінемії і дизліпідемії [40,55]. Тривала циркуляція ВЖК призводить до розвитку інсулінорезистентності у скелетних м'язах і ендотелії судин, зумовлює виникнення ендотеліальної дисфункції, погіршує опосередковану інсуліном вазодилатацію [35]. Інсулінорезистентність скелетних м'язів і переважна утилізація ними в стані

спокою ВЖК зменшують засвоєння глюкози міоцитами, в ендотелії судин знижується виділення оксиду азоту [4,9,35]. У результаті розвиваються гіперглікемія і компенсаторна гіперінсулінемія [6,8]. Крім того, ВЖК перешкоджають зв'язуванню інсуліну з гепатоцитами, що збільшує інсулінорезистентність печінки і пригнічує інгібує ефект гормону на печінковий глюконеогенез [29,37,40]. При ожирінні порушена здатність інсуліну до регуляції активності ліпопротеїнази і кліренсу тригліцеридів, внаслідок чого збільшується синтез і секреція ліпопротеїдів дуже низької щільності, порушується їх елімінація. Якщо в нормі інсулін пригнічує вивільнення ВЖК із жирових депо, то за умов інсулінорезистентності цього не відбувається, що призводить до збільшення рівня ВЖК у постпрандіальний період. Отже, порушення ліпідного обміну, у свою чергу, посилює стан інсулінорезистентності [7,8,15, 35].

Однак наявність інсулінорезистентності не є достатньою умовою для розвитку ЦД II. Цей факт знайшов своє підтвердження у низці досліджень, де не було виявлено діабету у пацієнтів із надлишковою масою тіла і супутньою інсулінорезистентністю [7]. У той же час зниження маси тіла у хворих на ЦД може супроводжуватися повним відновленням чутливості до інсуліну без абсолютного відновлення секреторної функції β -клітин. У дослідях на мишах також продемонстровано взаємозв'язок недостачі жирової тканини і розвитку інсулінорезистентності та діабету [7]. При цьому було підтверджено накопичення тригліцеридів у скелетній мускулатурі, печінці і підшлунковій залозі, що призвело до створення концепції ліпотоксичності в патогенезі ЦД II [7].

Відтворення ЦД II можливе за допомогою антидоту гепарину – протаміну, довгострокове щоденне введення якого в організм щурів сприяє розвитку стійкої депресії функції інсулярної системи [37, 38]. Це проявляється в стійкій гіперглікемії, зниженні толерантності до глюкози, появі резистентності до інсуліну (введення гепарину сприяє відновленню нормоглікемії). Широковідома важлива роль гепарину в фізіологічних реакціях організму, спрямованих на підтримання гомеостазу глюкози [37]. Так, наприклад, введення гепарину захищає від діабетогенного ефекту алоксану, знижує гіперглікемію на ранніх етапах розвитку експериментального діабету, сприяючи навіть відновленню β -клітин [37]. Інсулін у комплексі з гепарином спричиняє більш стійку гіпоглікемічну дію. І навпаки, зв'язування ендогенного

гепарину протамін-сульфатом підвищує діабетогенний ефект алоксану і діабетогенного фактору, а при зв'язуванні всього ендogenous гепарину у здорових щурів розвивається стан резистентності по відношенню до гіпоглікемічної дії як ендogenous, так і екзогенного інсуліну [37]. Результати досліджень переконують, що функціональний стан інсулярної системи тварин із викликаним хронічним дефіцитом гепарину депресовано [52]. Про це свідчить, перш за все, поява у сироватці крові діабетогенного фактору, саме який і може бути однією з причин гіперглікемії [19, 37]. Експериментальні дані переконують у доцільності моніторингу стану протизгортальної системи крові, зокрема контролю концентрації гепарину і його фізіологічної активності у крові при оцінці порушень гомеостазу глюкози, оскільки при наявності фізіологічних концентрацій гепарину у крові відбувається, з одного боку, ефективна нейтралізація діабетогенного фактору, а з іншого – забезпечується можливість повноцінної дії інсуліну. В той же час дефіцит гепарину є фактором, який сприяє накопиченню діабетогенного фактору в плазмі крові [19]. Активація протизгортальної системи крові, яка супроводжується підвищенням вмісту ендogenous гепарину, створює природний бар'єр проти діабетичної дії алоксану. У зв'язку з вищевикладеним здається доцільним використання тварин із штучно викликаним дефіцитом гепарину як перспективної моделі в дослідженні гіперглікемічних станів, зумовлених резистентністю до інсуліну [12, 19].

З огляду на дані про мультифакторність патогенезу ЦД, без сумніву, є актуальним дослідження різних експериментальних моделей інсулінової недостатності, які б на патогенетичному рівні відповідали розвитку цього захворювання у людини і могли б бути основою для пошуку нових перспективних протидіабетичних засобів, шляхів корекції когнітивних та моторних порушень, які виникають за умов ЦД різних типів.

Класичною моделлю по відтворенню ЦД I є алоксанова модель [2,8]. Введення алоксану призводить до масової загибелі β -клітин підшлункової залози. Алоксан та продукт його відновлення – діалурова кислота вступають у редокс-цикл із утворенням супероксид-радикалів [42]. Ці радикали піддаються дисмутації в перекис водню, потім за реакцією Фентона утворюються високореактивні гідроксил-радикали [42]. Дія активних сполук кисню з одночасним збільшенням внутрішньоклітинної

концентрації кальцію зумовлює швидку загибель β -клітин через некроз або активацію механізму апоптозу цих клітин [2,8,9]. У перші 2 – 4 години після введення алоксану блокує вивільнення інсуліну з клітин, що призводить до підвищення рівня глюкози в крові. Після цього починається друга фаза алоксанового токсикозу – з β -клітин, що гинуть, вивільняється велика кількість інсуліну, що спричиняє важку гіпоглікемію. Цей період триває 16 – 24 години. При дослідженні рівня глюкози через 24 години після введення алоксану спостерігається різке зниження її концентрації. Оскільки інсулін руйнується у крові досить швидко, то вже приблизно через 30 годин розвивається виражена інсулінова недостатність, що призводить до підвищення рівня глюкози [19,28].

Загибель тварин у перші дні експерименту слід розглядати як прояв гострої форми діабету, а порушення вуглеводного та ліпідного обміну – як хронічну форму захворювання [2,19,28]. Попереднє утримання щурів в умовах хронічної поліантиоксидантної недостатності, яка індукує вільнорадикальне окиснення ліпідів, підсилює діабетогенний ефект алоксану [2]. Здається цікавим і той факт, що у 20 – 25% тварин ЦД не розвивається взагалі, близько 40% тварин гине в різні строки після введення алоксану від токсичної дії препарату або гострих ускладнень ЦД, а у тварин, що вижили, розвивається діабет різного ступеня тяжкості. Не викликає сумніву і роль вегетативної регуляції у формуванні чутливості тварин до навантаження діабетогенним фактором [28]. Є дані, що висока активність парасимпатичних центрів стримує викид прозапальних цитокінів, що обмежує системні і місцеві запальні реакції у відповідь на алоксан-індуковані пошкодження тканин і, як наслідок, запобігає загибелі тварин у гострий період експерименту [19,28].

Також були проведені дослідження щодо зв'язку показників вуглеводного обміну з основним морфометричним показником стану підшлункової залози – середньою кількістю інсулінсекретуючих клітин на одиницю площі. Одержані дані свідчать про адекватність алоксанової моделі діабету, як моделі інсулінзалежного діабету [3].

Дослідниками встановлено [19], що за умов алоксанового діабету у щурів та ЦД I у людини в плазмі крові з'являється діабетогенний фактор, який є альбуміном із молекулярною масою близько 60 кДа. Діабетогенний фактор з'являється в плазмі крові наприкінці першої доби після введення алоксану і зберігається протягом

всього строку захворювання. Введення в кровотік здорових тварин очищеного препарату діабетогенного фактору з плазми крові людей, що страждають на ЦД I, призводить до високої гіперглікемії, зниження концентрації в сироватці крові імунореактивного інсуліну, резистентності до інсуліну і депресії функції протизгортальної системи крові [15,19].

Адекватною та близькою до ЦД I у людини [7] є модель стрептозотоцинового діабету [6,18]. Стрептозоточин (СЦ) – антибіотик широкого спектру дії, йому властиві протипухлинні та діабетогенні властивості, і саме ця остання особливість широко використовується для моделювання діабету у тварин [28]. Причина специфічної дії СЦ на β -клітини невідома, хоча низка досліджень свідчить про суттєве значення глюкозної частини молекули, яка забезпечує високу акумуляцію препарату в інсулярній тканині [29]. Початкові біохімічні зміни, викликані СЦ, пов'язані із високореактивними карбонісвими іонами, що утворюються під час фізіологічного розпаду метілнітрозомочевини (складова частина СЦ). Ці іони здатні алкілювати частини ДНК, що призводить до порушень її цілісності [28]. У відповідь на порушення в молекулі ДНК активується зв'язана з хроматином ядерна полі-АДФ-рібозосинтетаза, яка включається в репарацію клітинної ДНК і диференціацію клітин. Підвищення активності цього фермента за умов експозиції панкреатичних острівців із СЦ зумовлює підвищену витрату НАД, пов'язану із підвищенням репаративного синтезу ДНК. Різке зменшення кількості НАД у β -клітинах погіршує стан їх функціональної активності, в першу чергу – синтез проінсуліну, і призводить до загибелі цих клітин [6,29,40]. Показана важлива участь вільних радикалів у цьому процесі [4]. Активні похідні кисню реагують з органічними та неорганічними сполуками. З'єднуючись з воднем, утворюють його пероксиди, котрі, розпадаючись, генерують нове покоління вільних радикалів [4,9,42]. Через взаємодію з ненасиченими жирними кислотами ліпопротеїнових мембран у місцях подвійних та потрійних зв'язків виникають гідрофільні ділянки на мембрані, створюються властиві їм функції. Додаткові водневі зв'язки змінюють структуру ліпопротеїнових комплексів. Стан оксидантного стресу посилюється процесами глікозилювання [4,9,30]. Неферментативне приєднання глюкози до білків модифікує властиві їм функції. Глікозилюється гемоглобін еритроцитів, протеїни ліпопротеїнових комплексів, ферменти. Глікозилювання супероксиддисмутази (знешкод-

жування вільних радикалів кисню) послаблює першу лінію антиоксидантного захисту. Зниження активності глутатіонредуктази супроводжується зменшенням відновлення глутатіону і, відповідно, збільшенням його відновленої форми, послабленням неферментативного антиоксидантного захисту [4,9,30].

У залежності від схем введення СЦ можуть виникати різні типи діабетичного синдрому [29]. При однократному введенні великої дози розвивається гострий некроз β -клітини із зникненням з останніх інсуліну і виразною гіперглікемією через 24 – 72 години. При цьому СЦ, не викликаючи аутоімунних реакцій, здійснює прямий пошкоджуючий вплив на різні компоненти імунної системи (лімфоцити від мишей з СЦ-діабетом містять багаточисленні хромосомні порушення) [29]. На протилежність від діабету, який моделюється однократним введенням СЦ, повторне введення субдіабетогенних доз СЦ (по 40 мг на 1 кг маси тіла внутрішньовенно або внутрішньоочеревинно протягом 5 діб) індукує затриману, але прогресуючу гіперглікемію (максимум через тиждень і пізніше після останньої ін'єкції) і появу мононуклеарних запальних клітин всередині та зовні острівців (інсуліт), що сприяє подальшій деструкції β -клітин [28]. У щурів із стрептозотоциновим ЦД спостерігається лімфоцитарна інфільтрація екзокринних відділів залози, що відіграє додаткову роль в ураженні острівців Лангерганса та прогресуванні інсулінової недостатності. Відбувається порушення активності еластази в підшлунковій залозі та її інгібіторів у тканинах залози, що може призводити до ураження її екзокринної частини, що також складає важливу ланку в патогенезі ЦД [3,29].

Враховуючи вищенаведене, можна зробити висновок щодо актуальності алоксанової моделі як найбільш обгрунтованої схеми відтворення інсулінової недостатності у людини. Той факт, що алоксан (мезоксалілосечовина) утворюється в організмі за умов деяких порушень обміну речовин, свідчить про зумовленість вибору даної моделі як класичного прикладу вільнорадикальної патології. Незважаючи на високу токсичність алоксану, цілком відома вибіркова дія препарату на β -клітини підшлункової залози, що підтверджує адекватність алоксанової моделі для відтворення експериментального ЦД.

Ураження нервової системи за умов ЦД. Останнім часом відбулися певні зміни перебігу діабету, тривалості життя хворих та смертності. Життя хворих подовжилося, але діабет став однією з найголовніших причин інвалідизації і

смертності від тяжких ускладнень цього захворювання [6,10]. Так, при ЦД I переважають макроангіопатії, нейропатії, нефропатії, катаракти, ретинопатії, і фактична частота ускладнень значно перевищує зареєстровану. Аналогічна ситуація спостерігається і при ЦД II – частота ускладнень, характерних для ЦД I, менш виражена, однак частіше спостерігаються такі ускладнення, як інсульти, артеріальна гіпертонія, інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця тощо [1,11,12,16,21,22,45].

Одним із найпоширеніших ускладнень діабету є розвиток нейропатій, що призводять до довгострокових патологічних змін у нервовій системі [21,22,51]. Патогенез діабетичних нейропатій до кінця не вивчено. Основним діючим фактором вважають гіперглікемію. Згідно з однією із теорій, ураження периферичної нервової системи пов'язано з метаболічними порушеннями в нейронах та шванівських клітинах [44]. Іншим механізмом є порушення реологічних властивостей крові і мікроангіопатія *vasa nervorum* з наступним ішемічним ураженням і дегенерацією нервових волокон [23,27,44]. Велике значення надається розвитку оксидантного стресу і аутоімунним реакціям при діабетичній нейропатії [9, 30,49,57]. Згідно з думкою деяких дослідників, також існує генетична схильність до розвитку нейропатій при ЦД [27]. Клініцисти виділяють декілька підтипів діабетичної нейропатії, більшість із яких має хронічний перебіг. Є важливі відмінності не тільки проміж підтипами нейропатій, але також і в типі пов'язаного з ними діабету [27]. Так, при ЦД I ураження периферичних нервів виникає тільки через декілька років після встановлення діагнозу. При ЦД II, навпаки, нейропатія виявляється вже на момент встановлення діагнозу і має переважно сенсорний характер, однак існує висока ймовірність втягування в процес товстих рухових мієлінізованих нервових волокон [11,27,33].

Найбільш часто зустрічаються хронічні дистальні симетричні прогресуючі форми діабетичної нейропатії – сенсорна, сенсо-моторна, сенсорно-вегетативна [11,54]. Поліневропатія за цих умов може мати безсимптомний перебіг протягом довгого часу, частіше за умов ЦД I. Об'єктивні (клінічні та електрофізіологічні) докази виявляються у 65 – 80% всіх пацієнтів, які страждають на ЦД [44,54]. Електронейрографія реєструє зниження амплітуди сумарного чутливого потенціалу, нормальні або помірно уповільнені швидкості розповсюдження збудження [11, 22]. Частіше уражуються аксональні стрижні

периферичних нервів, що підтверджується результатами морфологічних досліджень, у яких виявляються зменшення щільності аксонів при моторно-сенсорних нейропатіях, ознаки аксональної дегенерації, потовщення стінок капілярів, набряк аксонів у дистальних відділах, зменшення кількості колагену, що оточує судини [12,17,27]. Клінічні прояви сенсорних нейропатій вивчені достатньо добре і характеризуються в першу чергу різноманітними сенсорними порушеннями з ознаками ураження тонких немієлінізованих волокон, які утягуються в процес у першу чергу, а пізніше – і товсті мієлінові [27,54]. За ознак ураження біль може бути різким, пронизливим, пекучим, виникає у спокої і значно знижує якість життя пацієнтів [33]. Долучення до патологічного процесу тонких немієлінізованих волокон призводить до порушення поверхневих видів чутливості (в першу чергу – больової), проявляється пекучим болем за відсутності зниження або випадіння сухожилкових рефлексів [33]. Ураження тонких немієлінізованих нервів призводить до порушення поверхневих видів чутливості. Пізніше приєднується порушення температурної і тактильної чутливості [33]. Ураження товстих мієлінізованих нервових волокон призводить до розладу глибокої чутливості – вібраційної, м'язово-суглобової, випадіння сухожилкових рефлексів [27,33]. Долучення до процесу рухових нервів відбувається, як правило, за умов довготривалого діабету і проявляється помірно вираженою дистальною м'язовою слабкістю, яка уражує нижні і значно пізніше – верхні кінцівки [33]. Стимуляційна електронейрографія виявляє зниження амплітуди M-відповідей, невелике уповільнення швидкості розповсюдження збудження [27,54]. Дослідження дистальних м'язів кінцівок демонструє денерваційні феномени – потенціали фібриляцій і позитивні гострі хвилі [41]. Відомо, що дослідження швидкості розповсюдження збудження по нервах дозволяє оцінювати функцію тільки товстих мієлінових волокон – отже, показники провідникової функції можуть бути відносно нормальними.

Патологію тонких мієлінізованих та немієлінізованих волокон, які відповідають за больовий синдром, можливо виявити тільки при проведенні специфічних порогових сенсорних тестів [27,33]. ЦД також є найчастішою причиною автономної нейропатії [1]. Дані щодо клінічної симптоматики свідчать про ушкодження симпатичних та парасимпатичних волокон, часто асоціюються із дистальною сенсо-моторною поліневропатією [33].

Із літературних джерел відомо, що гострі діабетичні невропатії практично завжди симетричні і виникають значно рідше, ніж хронічні форми [5]. За умов гострої больової діабетичної невропатії рухові порушення спостерігаються нечасто. З даних клінічних спостережень відомо, що гостра зворотня гіперглікемічна сенсомоторна невропатія клінічно проявляється парестезіями, печією, тяжким больовим синдромом у нижніх кінцівках, втратою чутливості всіх модальностей [1,5,27]. Згідно з дослідженнями, стимуляційна електронейрографія виявляє уповільнення швидкості проведення по нервах верхніх та нижніх кінцівок від помірних до тяжких [27]. Результати голчастої електроміографії знаходяться в залежності від характеру і тяжкості попередньої хронічної невропатії [33]. Асиметричні діабетичні невропатії часто мають гострий або підгострий початок. У 0,1% пацієнтів, які страждають на ЦД, розвивається попереково-крижова радикулоплексопатія, яка клінічно проявляється асиметричною слабкістю і гіпотрофією м'язів проксимальних відділів нижніх кінцівок, дистальною слабкістю в стопах [33]. Дослідження доводять наявність мультифокальної денервації параспинальних м'язів та м'язів нижніх кінцівок при електроміографії. Електронейрографія виявляє ознаки аксонопатії, зниження амплітуди М-відповідей і чутливих потенціалів. При проведенні голчастої електроміографії нерідко реєструються фасцикуляції. Морфологічні дані вказують на ознаки васкулітної радикулоплексопатії. Такий підтип діабетичної невропатії, як діабетична аміотрофія, зустрічається рідко. Голчаста електроміографія на ранніх стадіях виявляє виражену спонтанну активність м'язових волокон, часто без ознак реіннервації. Стимуляційна електронейрографія реєструє помірне збільшення термінальної латентності і незначне зниження амплітуди М-відповіді, типові для аксонального процесу [1,27,33].

Діабетична невропатія зумовлює виникнення таких больових синдромів, як спонтанний біль, алодінія, гіпералгезія [1,17,18,21,22]. Структурами, в яких відбуваються суттєві зміни передачі ноцицептивних сигналів при нейропатичних ускладненнях діабету, є синаптичні контакти між первинними (первинні аферентні нейрони, нейрони дорсальнокорінцевих гангліїв) і вторинними (релейні інтернейрони дорсального рогу спинного мозку) нейронами сомато-сенсорної ноцицептивної системи [32]. Це зумовлює високу актуальність вивчення можливих змін у сигнальних механізмах даних нейронів за умов

ЦД. Так, наприклад, в експериментах, проведених на щурах із стрептозотоциніндукованим діабетом, спостерігалась стаціонарна потенціалія синаптичної передачі між первинними та вторинними ноцицептивними нейронами, корелюючи із рівнем гіперглікемії [13,20,23]. Подібні патологічні зміни, як вважають, не були зумовлені безпосередньою дією СЦ [20]. Результати реєстрації кальцієвих сигналів, викликаних у первинних та вторинних ноцицептивних нейронах їх деполяризацією, показали, що при стрептозотоциніндукованому діабеті відбувається суттєве уповільнення кінетики повернення кальцію до базального рівня і що ступінь такого уповільнення залежить від рівня гіперглікемії. Крім того, встановлено, що в даному випадку рівень цитозольного кальцію в дорсальнокорінцевих гангліях зростає [13]. Наведені дані дозволяють підняти важливе питання щодо можливих клітинних механізмів, які є відповідальними за зміни внутрішньоклітинної передачі сигналів, що можуть бути однією з причин патологічного посилення передачі ноцицептивних імпульсів від первинних до вторинних сенсорних нейронів. Загальновизнано, що іони кальцію можуть видалятися з цитозолу шляхом захоплення їх у внутрішньоклітинні кальцієві депо (ендоплазматичний ретикулум і мітохондрії), а також шляхом виведення цих іонів у позаклітинний простір [32]. Ендоплазматичний ретикулум акумулює іони кальцію завдяки активності тапсигаргінчутливих Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаз ендоплазматичного ретикулуму SERCA. Ca^{2+} може бути видаленим у позаклітинний простір завдяки активності мембранних Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаз (PMCA) і/або натрій-кальцієвого обмінника [13,32,58]. Вищезгадане суттєве уповільнення видалення кальцію з цитоплазми нейронів при діабеті може бути спричинене порушенням функціонування даних механізмів.

Результати досліджень доводять, що за умов ЦД у нейронах дорсальнокорінцевих гангліїв та дорсального рогу відбувається суттєве зменшення вивільнення кальцію із внутрішньоклітинних депо [5]. Вважається, що це пов'язано з порушенням гомеостазу кальцію в ендоплазматичному ретикулумі і зменшенням вільного кальцію в його цистернах. Неспроможність SERCA і PMCA належним чином регулювати потоки кальцію може зумовлювати уповільнене відновлення концентрації кальцію після деполяризації мембрани і підвищення базальної концентрації кальцію в нейронах дорсальнокорінцевих гангліїв за умов діабету [13].

Отримані дослідниками дані щодо суттєвого зниження активності SERCA і PMCA в нейронах дорсальнокорінцевих гангліїв і дорсального рогу у тварин із діабетом досить близькі. Подібна схожість вказує на те, що відповідні зміни можуть бути загальними для багатьох типів нейронів центральної та периферичної нервової систем [5,13,32].

Гіперглікемія, викликаючи підсилення поліолового шляху перетворення глюкози в шванівських клітинах і дефіцит міоїнозитулу в мієлінових оболонках, "запускає" подальші процеси демієлінізації, проліферації шванівських клітин [55]. Конкурентне інгібування міоїнозитулу і підвищення активності сорбітолового шляху знижують активність Na-K-АТФази, що вторинно уповільнює процеси проведення збудження по нерву [25]. Неферментативне глікозилювання білків на тлі гіперглікемії призводить до порушення аксонального транспорту і пошкодження нерва [23,25,46].

В умовах метаболічних зсувів, пов'язаних зі станом хронічної гіперглікемії, відбувається активація сорбітол – поліолового шляху обміну з наступним розвитком гіперосмолярного "стресу" і підвищенням концентрації Na^+ . Відмічається зниження метаболізму фосфоїнозитидів і діацилгліцеролу, а також пригнічення активності протеїнкінази С і Na^+, K^+ -АТФази [55]. За цих умов відбувається набряк аксонів і інактивація натрієвої провідності, яка може зберігатись навіть після корекції біохімічних зрушень. Іншим суттєвим фактором, який впливає на швидкість проведення збудження по нервових волокнах, можуть бути структурні порушення в аксонах, що призводить до зменшення їх діаметра [17].

У хворих на ЦД основним джерелом процесів вільнорадикальної активності є стан хронічної гіперглікемії [46,50]. Продукція вільних радикалів відбувається з перетворенням глюкози в енольну форму, активуванням обміну її сорбітоловим шляхом неферментативного глікозилювання білків і утворення кінцевих похідних глікозилювання [42]. Стан оксидантного стресу виникає як через посилення утворення вільнорадикальних субстратів, так і внаслідок вичерпування механізмів антиоксидантного захисту [4,9,30].

Активні похідні кисню реагують з органічними та неорганічними сполуками. З'єднуючись з воднем, утворюють його перокси, котрі, розпадаючись, генерують нове покоління вільних радикалів, внаслідок чого процес набуває ланцюгової реакції [42]. Через взаємодію з

ненасиченими жирними кислотами ліпопротеїнових мембран у місцях подвійних та потрійних зв'язків виникають гідрофільні ділянки на мембрані, спотворюються властиві їм функції [30]. Додаткові водневі зв'язки змінюють структуру ліпопротеїнових комплексів. У хворих на ЦД стан оксидантного стресу посилюється процесами глікозилювання. Неферментативне приєднання глюкози до білків модифікує властиві їм функції. Глікозилюється гемоглобін еритроцитів, протеїни ліпопротеїнових комплексів, ферменти. Глікозилювання ферменту, знешкодження вільних радикалів кисню, супероксиддисмутази послаблює першу лінію антиоксидантного захисту. Зниження активності глутатіонредуктази супроводжується зменшенням відновлення глутатіону і, відповідно, збільшенням його окисленої форми та послабленням неферментативного антиоксидантного захисту [30].

Ці ефекти також у значній мірі базуються на метаболічних зрушеннях – неензиматичному глікозилюванні і порушенні фосфорильовання структурних протеїнів. Однією з причин погіршення транспорту нейрофіламентів може бути також зниження рівня фактору росту в нервовій тканині, характерне для діабету [1, 17].

Також слід повідомити про результати клінічного аналізу електронейроміографічних досліджень, які показали наявність у хворих низькоамплітудних, повністю розсіпаних F-хвиль, кількісний аналіз яких було унеможливлено, однак якісна оцінка привела до висновку про демієлінізуючий характер ураження дистальних сегментів рухових аксонів [11].

Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених ускладненням при ЦД I і II типів, пов'язаним із різноманітними системами організму, порушення когнітивних функцій центральної нервової системи за умов цього захворювання залишаються найменш вивченими, недостатньо узагальнені і наявні літературні джерела з цього приводу. Особливість проблеми когнітивного дефіциту при ЦД полягає в тому, що такий дефіцит може бути зумовлений не тільки основним захворюванням, але й процесом старіння, бо розповсюдженість ЦД у віковій групі населення старше 65 років особливо велика [24,25,26]. Слід брати до уваги, що в процесі старіння мозку беруть участь ті ж патогенетичні фактори, що і при розвитку діабетичних ускладнень. Найбільш важливими серед них є оксидативний стрес, накопичення кінцевих продуктів гліколізу у тканинах, в тому числі і в мозковій [30]. Крім того, як ЦД, так і старіння

призводять до гострих та хронічних судинних порушень [59]. Мозкові капіляри зазнають дегенерації в процесі старіння внаслідок значного відкладення амілоїду, витончення базальної мембрани і зниження еластичності судин [48,49,56]. З часом зміни в капілярах призводять до підвищення в них опору, що в свою чергу відбивається на мозковому кровотоці. І заключним етапом в ланці змін є порушення нейронального кальцієвого гомеостазу [5,13]. Звісно, вплив ішемії, оксидативного стресу, накопичення кінцевих продуктів гліколізу та порушень нейронального кальцієвого гомеостазу за умов ЦД і старіння різне, однак наявність патогенетичної єдності процесів пояснює чутливість людей похилого віку до негативних впливів діабету на головний мозок.

Як відомо, ЦД вирізняється різкими коливаннями рівня цукру в крові, часом дуже різкими, великому значенню яких у розвитку мозкових розладів віддає перевагу більшість дослідників [50]. Особливо небезпечними в цьому відношенні є гіпоглікемічні епізоди [50]. Гіпоглікемічні коми сприяють розвитку гострої дисметаболическої енцефалопатії, яка характеризується поєднанням розсіяної вогнищевої мікросимптоматики, вегетативної дисфункції і астеноневротичних проявів зі стійким амнестичним синдромом, який зумовлений високою виснажливістю внаслідок зниження функціональної активності срединних неспецифічних структур [16].

Наявності когнітивного дефіциту при ЦД відповідають й дані інструментальних досліджень [20,59]. Так, наприклад, на електроенцефалограмі відзначаються неспецифічні зміни біоелектричної активності головного мозку у вигляді дезорганізації основних ритмів, сглаженості зональних відмінностей, змін фотодіагностичної реактивності, появи поодиноких та групових повільних коливань. Є також дані, що свідчать про підвищення у хворих на ЦД I і II типів латентного періоду зорових, слухових і соматосенсорних потенціалів, що свідчить про порушення провідності в центральній нервовій системі. Відмічені порушення в цілому визначаються як енцефалопатії [16,17,21,22].

У порівнянні з іншими ускладненнями діабету патогенез діабетичної енцефалопатії вивчено недостатньо. Відомо лише, що це мультифакторний процес, коли в патогенезі приймає участь судинна дисфункція, яка призводить до зменшення кровосповнення нервів і мозкової тканини, порушення трофіки і прямого токсичного впливу гіперглікемії на нерви [48].

Особливим питанням у загальній проблемі ЦД є вплив інсуліну на когнітивні функції. Незважаючи на те, що інсулін не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і тому не повинен здійснювати вплив на мозок, дослідниками показано існування інсулінових рецепторів і самого інсуліну в лімбічних структурах головного мозку. Більш того, виявилось, що інсулін та інсулінові рецептори відіграють важливу роль у синаптичній передачі і можуть бути пов'язані з такими важливими функціями мозку, як харчова поведінка, навчання та пам'ять [3].

Є дані щодо високого ризику розвитку деменції у хворих на ЦД II, які отримують інсулін, яка не просто відображає ступінь тяжкості діабету, а безпосередньо пов'язана з інсулінотерапією.

Виходячи з наведених даних, можна припустити, що інсулін, в тому числі наявний в головному мозку, відіграє велику роль у патогенезі діабетичної енцефалопатії. Однак залишається неясним, чи є сама хронічна гіперінсулінемія причиною когнітивного зниження, або, як згадувалось вище, вона, навпроти, служить компенсаторним механізмом і когнітивні порушення зумовлені "інсулінорезистентністю" головного мозку. Останнє припущення підтверджується тим, що введення екзогенного інсуліну поліпшує пам'ять.

ПІДСУМОК

Наведені дані підтверджують наявність великої зацікавленості дослідників проблемою взаємовідношень когнітивного дефіциту та діабету. Наявність різних експериментальних моделей ЦД (протаїнова, стрептозотоцинова, алоксанова моделі, лінія мишей NOD, вивчення генетичної схильності до ожиріння як етіологічного чинника ЦД) дозволяє всебічно розглянути дану проблему. Існує велика кількість робіт з питання вивчення патогенезу неврологічних ускладнень за умов ЦД (процеси демієлінізації та вільнорадикального окиснення, судинна дисфункція, зміни кальцієвого гомеостазу, власне гіперглікемія та ін.), широко відомо, що лікування ускладнень ЦД із боку центральної та периферичної нервової систем повинно бути комплексним та впливати на всі ланки патогенезу, зважаючи на мультифакторність патогенезу захворювання (на наш час активно застосовується антиоксидантна, мембраностабілізуюча терапія, широко застосовуються анагетичні засоби, і, звісно, велика увага приділяється повноцінній компенсації захворювання) [44,45,51,53,59]. Однак і досі залишаються питання з приводу адекватної ком-

пенсації неврологічних розладів, когнітивних порушень. Необхідні подальші експериментальні та клінічні дослідження за цією проблемою із

додержанням стандартизованих методів оцінки когнітивних функцій.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балаболкин М.И. Диабетическая невропатия / М.И. Балаболкин, В.М. Кремниная // Журн. неврологии и психиатрии. – 2000. – № 10. – С. 57 – 64.
2. Бобырева Л.Е. Влияние фенольных антиоксидантов на развитие аллоксанового диабета у крыс / Л.Е. Бобырева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т. 60, № 3. – С. 51 – 53.
3. Борисюк М.В. Стан еластолітичної системи підшлункової залози при моделюванні цукрового діабету / М.В. Борисюк, В.С. Досенко, Ю.В. Биць // Фізіологічний журнал. – 2002. – Т. 48, № 5. – С. 17 – 21.
4. Верховляд И.Н. Содержание некоторых продуктов перекисного окисления липидов, свободных жирных кислот и активность каталазы в ряде органов и тканей крыс / И.Н. Верховляд, Б.А. Цудзевич, Ю.Б. Кудряшов // Радиобиология. – 1991. – Т. 31, № 5. – С. 668 – 672.
5. Войтенко Н. Кальциевая сигнализация при диабетической нейропатии / Н. Войтенко // Нейрофизиология = Neurophysiology. – 2004. – Т. 36, № 4. – С. 348 – 353.
6. Генетические и иммунологические аспекты сахарного диабета 1-го типа / Т.Л. Кураева, Е.В. Титович, Л.И. Зильберман [та ін.] // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, № 1. – С. 45 – 62.
7. Глоба Є.В. Сучасні уявлення про гормони жирової тканини та інші біоактивні речовини як чинники розвитку підвищеної маси тіла і цукрового діабету 2 типу (огляд літератури) / Є.В. Глоба // Ендокринологія. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 78 – 88.
8. Сельський В.М. Вплив трансплантації клітинних структур на основні показники вуглеводного обміну при експериментальному цукровому діабеті / В.М. Сельський, І.І. Зінкович, О.В. Селєзньова // Ендокринологія. – 2007. – Т. 12, № 2. – С. 276 – 286.
9. Завалишин И.А. Оксидантный стресс – общий механизм повреждения при заболеваниях нервной системы / И.А. Завалишин, М.Н. Захарова // Журн. неврологии и психиатрии. – 1996. – № 2. – С. 111 – 114.
10. Зиммет П. Быстрый рост распространенности сахарного диабета II типа и угроза эпидемии этого заболевания в будущем / П. Зиммет // Укр. медичний часопис. – 2002. – Т. 29, № 3. – С. 5.
11. Зиновьева О.Е. К оценке функционального состояния периферического нейромоторного аппарата у больных сахарным диабетом / О.Е. Зиновьева, Ф.Е. Горбачева, В.А. Парфенов // Журн. неврологии и психиатрии. – 1991. – Т. 91, № 4. – С. 18 – 20.
12. Зиновьева О.Е. Проксимальная диабетическая невропатия: особенности патогенеза и клинических проявлений, подходы к лечению / О.Е. Зиновьева, Ф.Е. Горбачева, Л.Ф. Касаткина // Неврологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 16 – 22.
13. Изменения функционирования Ca²⁺-АТФаз экзокринных клеток крыс при экспериментальном диабете / Н. Федирко, Ю. Вац, И. Кругликов [та ін.] // Нейрофизиология = Neurophysiology. – 2003. – Т. 35, № 5. – С. 386 – 391.
14. Карпенко Н.О. Зміни толерантності до глюкози у тварин при довгостроковому аліментарному надходженні радіонуклідів та зовнішньому опромінуванні у малих дозах / Н.О. Карпенко, М.Ю. Алесіна, В.В. Деревець // Ендокринологія. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 162 – 169.
15. Колесник Ю.М. Панкреатические островки: некоторые аспекты морфологии, физиологии и процессов деструкции при сахарном диабете типа 1 / Ю.М. Колесник, М.А. Орловский // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 3 – 10.
16. Коркина М.В. Диабет и когнитивное старение / М.В. Коркина, Е.В. Елфимова // Журн. неврологии и психиатрии. – 2004. – № 3. – С. 80 – 84.
17. Костюк Е.П. Характеристики проведения по афферентным нервным волокнам у мышечной стрептозототининдуцированным и генетически детерминированным диабетом / Е.П. Костюк, Н.В. Булгакова, Д.А. Василенко // Нейрофизиология = Neurophysiology. – 1996. – Т. 28, № 4/5. – С. 173 – 178.
18. Кривко Ю.Я. Зміни ультраструктури синапсів і рухових нейронів передніх рогів спинного мозку у щурів з стрептозототининдукованим діабетом / Ю.Я. Кривко // Практична медицина. – 2003. – Т. IX, № 5. – С. 91 – 96.
19. Кудряшов Б.А. Поджелудочная железа как источник естественного диабетогенного фактора при аллоксановом диабете / Б.А. Кудряшов, Ю.А. Тарасов, А.М. Ульянов // Патологическая физиология и эксперимент. терапия. – 1991. – № 2. – С. 46 – 47.
20. Маньковский Б.Н. Неврологические осложнения сахарного диабета / Б.Н. Маньковский // Журнал практичного лікаря. – Т. 98, № 6. – С. 35 – 37.
21. Маньковский Б.Н. Поражение нервной системы при сахарном диабете – клинические проявления и лечение / Б.Н. Маньковский // Журнал практичного лікаря. – 2003. – № 1. – С. 27 – 32.
22. Недзвецкий В.С. Познавательный дефицит и дисбаланс экспрессии нейроспецифических белков при стрептозототининдуцированным диабетом / В.С. Недзвецкий, П.А. Неруш // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2005. – Т. 1, № 1. – С. 35 – 39.
23. Парфенов В.А. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях / В.А. Парфенов, Ю.А. Старчина // Рус. мед. журнал. – 2008. – Т. 16, № 12. – С. 1650 – 1653.
24. Пирадов М.А. Поражение периферической нервной системы при сахарном диабете / М.А. Пирадов, Н.А. Супонева // Русский. мед. журнал. – 2006. – Т. 14, № 23. – С. 1649 – 1652.

25. Полтораки В.В. Стрептозотоциновий и вирусний інсулінзависимий цукровий діабет (аутоімунні аспекти) / В.В. Полтораки, К.О. Блох // Проблеми ендокринології. – 1989. – Т. 35, № 3. – С. 81 – 87.
26. Приступок О.М. Оксидантний стрес за наявності цукрового діабету / О.М. Приступок // Укр. медичний часопис. – 2002. – Т. 29, № 3. – С. 23 – 25.
27. Пузикова О.З. Нейрофізіологічні аспекти формування церебральних порушень у підростків при цукровому діабеті 1-го типу / О.З. Пузикова, А.А. Афонин, А.Я. Бабианець, Л.С. Михайличенко // Педіатрія. – 2007. – Т. 86, № 3. – С. 27 – 31.
28. Роль вегетативної регуляції в розвитку аллоксан-індуцированого цукрового діабету у крыс / И.И. Зинкович, И.А. Хрипаченко, Л.А. Кеденко, А.В. Савустьяненко // Ендокринологія. – 2005. – Т. 10, № 1. – С. 35 – 40.
29. Роль Ca²⁺, Mg²⁺-АТФаз в діабетиндуцированных зміненнях кальцієвого гомеостазу во входних нейронах ноцицептивної системи / Н. Федирко, Ю. Вац Ю, И. Кругликов [та ін.] // Нейрофізіологія = Neurophysiology. – 2004. – Т. 36, № 3. – С. 187 – 192.
30. Сравнительний клініко-фізіологічний аналіз болючої і безболючої форми дистальної діабетическої поліневропатії / Г.Г. Торопина, Н.Н. Яхно, А.Н. Баринів [та ін.] // Боль. – 2004. – Т. 4, № 3. – С. 26 – 32.
31. Строків І.А. Лікування діабетическої поліневропатії / І.А. Строків, А.Н. Баринів, М.В. Новосадова // Рус. медичний журнал. – 2001. – Т. 9, № 7 – 8. – С. 314 – 317.
32. Телкова І.Л. Молекулярно-клітинні ефекти інсуліну і можливі механізми розвитку інсулінорезистентності у хворих ізшемічною болізню серця / І.Л. Телкова // Успехи фізіол. наук. – 2005. – Т. 36, № 2. – С. 55 – 65.
33. Тронько Н.Д. Сучасні проблеми діабетології / Н.Д. Тронько // Журн. АМН України. – 2000. – Т. 6, № 3. – С. 55 – 65.
34. Ульянов А.М. Інсулярна система тварин при хронічному дефіциті гепарину / А.М. Ульянов, Ю.А. Тарасов // Вопр. мед. хімії. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 149 – 154.
35. Цісельський Ю.В. Корекція за допомогою інсуліну гіперглікемії та перекисного окиснення ліпідів у щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу / Ю.В. Цісельський, А.П. Левицький // Ендокринологія. – 2007. – Т. 12, № 2. – С. 287 – 291.
36. Швыркова Н.А. Лікування тварин з гіпоінсулінемією: системний аналіз / Н.А. Швыркова, И.Ю. Зарайская, А.О. Лукашев // Вестн. Рос. АМН. – 1994. – № 10. – С. 35 – 40.
37. Яковлев Г.М. Внутріклітинний метаболізм у хворих інсулінзависимим і інсуліннезависимим типами цукрового діабету / Г.М. Яковлев, Л.А. Кожемякин, Л.А. Раков // Проблеми ендокринології. – 1991. – Т. 37, № 2. – С. 11 – 14.
38. A reassessment of vascular factors in relation to intravascular coagulation / W.R. Timperley, J.D. Ward, F.E. Preston [et al.] // J. Clin. Pathol. – 1980. – Vol. 33, N 5. – P. 462 – 470.
39. Baynes J.W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes / J.W. Baynes // Diabetologia. – 1992. – Vol. 35, N 9. – P. 813-817.
40. Cameron N. Effects of antioxidants on nerve and vascular dysfunction in experimental diabetes / N. Cameron // Diabetes. Research Clinical Practice. – Vol. 45, N 2-3. – P. 137 – 146.
41. Cameron N.E. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents development of muscle and nerve dysfunction and stimulates angiogenesis in streptozotocin-diabetic rats/ N.E. Cameron, M.A. Cotter, S. Robertson // Neuroscience. – 1991. – Vol. 45, N 2. – P. 255-259.
42. Cameron N.E. Nerve blood flow in early experimental diabetes in rats: relation to conduction deficits / N.E. Cameron, M.A. Cotter, P.A. Low // Diabetologia. – 1990. – Vol. 33, N 5. – P. 311 – 318.
43. Cameron N.E. Neurovascular dysfunction in diabetic rats. Potential contribution of autoxidation and free radicals examined using transition metal chelating agents / N.E. Cameron, M.A. Cotter // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 96, N 2. – P. 1159 – 1163.
44. Central hypoxaemia in rats provokes neurological defects similar to those seen in experimental diabetes mellitus: evidence for a partial role of endoneurial hypoxia in diabetic neuropathy / W.J. Smith, L.T. Diemel, R.M. Leach [et al.] // Am. J. Physiol. – 1986. – Vol. 250, N 1. – P. 94-99.
45. Cognitive dysfunction in adults with Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications / C.M. Ryan, T.M. Williams, D.N. Finegold [et al.] // Diabetologia. – 1993. – Vol. 36, N 4. – P. 329-334.
46. Diabetic neuropathies / A.I. Vinik, M.T. Holland, J.M. Le Beau [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1992. – Vol. 55, N 7. – P. 557-561.
47. Electron microscopical studies of vessels in diabetic peripheral neuropathy / E. Williams, W.R. Timperley, J.D. Ward [et al.] // J. Clin. Pathol. – 1985. – Vol. 38, N 9. – P. 1030-1038.
48. Gabbay K.H. Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes / K.H. Gabbay, L.O. Merola, R.A. Field // N. Engl. J. Med. – 1988. – Vol. 319, N 9. – P. 542-548.
49. Hypoxic neuropathy: relevance to human diabetic neuropathy / R.A. Malik, E.A. Masson, A.K. Sharma [et al.] // Science. – 1966. – Vol. 151, №707. – P. 209 – 210.
50. Johnson P.C. Pathogenesis of diabetic neuropathy / P.C. Johnson, S.C. Doll, D.W. Cromeey // Am. J. Physiol. – 1991. – Vol. 261, N1. – P. 1 - 8.
51. Levy J. Diabetes mellitus: a disease of abnormal cellular calcium metabolism? / J. Levy, JR. 3rd Gavin, JR. Sowers // Am. J. Med. – 1994. – Vol. 96, N3. – P. 260-73.
52. Malik R.A. Endoneurial capillary abnormalities in mild human diabetic neuropathy / A. Veves, E.A. Masson // Diabetologia. – 1989. – Vol. 32, N 2. – P. 92-102.

53. McCall A.L. The impact of diabetes on the CNS / A.L. McCall // *Diabetes*. – 1992. - Vol. 41, N 5. – P. 557-570.

54. Mooradian A.D. Pathophysiology of central nervous system complications in diabetes mellitus / A.D. Mooradian // *Clin. Neurosci.* – 1997. – Vol. 6, N 4. – P. 322-6.

55. Nerve glucose, fructose, sorbitol, myo-inositol, and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy / P.J. Dyck, B.R. Zimmerman, TH Vilen [et al.] // *Diabetes*. – 1991. - Vol. 40, N 4. – P. 405-412.

56. Potential use of glutathione for the prevention and treatment of diabetic neuropathy in the streptozotocin-

induced diabetic rat / B. Bravenboer, A.C. Kappelle, F.P. Hamers [et al.] // *Brain Res.* – 1984. - Vol. 304, N2. – P. 383-386.

57. Selvarajah D. Central nervous system involvement in diabetes mellitus / D. Selvarajah, S. Tesfaye // *Curr. Diab. Rep.* – 2006. – Vol.6, N 6. – P. 431-8.

58. Small vessel disease in progressive diabetic neuropathy associated with good metabolic control / W.R. Timperley, A.J. Boulton, G.A. Davies-Jones [et al.] // *Ann. Neurol.* – 1986. - Vol. 19, N 5. – P. 450-457.

59. Tesfaye S. Vascular factors in diabetic neuropathy / S. Tesfaye, R. Malik, J.D. Ward // *Diabetologia*. – 1994. - Vol. 37, N 9. – P. 847 – 854.

