

РОЛЬ РМР22 В ОЦІНЦІ СТУПЕНЯ ДЕМІЄЛІНІЗАЦІЇ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ

**В. А. Гриб¹, Л. А. Скрипко², М. Ю. Купновицька-Сабадош¹,
Л. Д. Чудовська²**

¹Івано-Франківський національний медичний університет;
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; тел. 0997407703;
e-mail: fd@ifnmu.edu.ua

²Міська клінічна лікарня №1; 76012, м. Івано-Франківськ,
вул. Матейка, 34; e-mail: mkl1@mail.ru

Наведені результати дослідження впливу імунних чинників на прогресування та вираженість клінічних проявів діабетичної поліневропатії (ДПН) за ступенем ураження мієліну периферичних нервів у хворих на ЦД 2 типу. Обстежено 62 хворих на ЦД 2 типу із симптомними стадіями ДПН за класифікацією Р.Д. Dyckel, Р.К. Tomas (1999). За результатами ЕНМГ відмічено, що при ІА та ІІ стадіях були ознаки змішаного ураження моторних стовбурів нервів із переважанням аксонопатії, а у хворих з ІІІ стадією паралельно із поглибленням явищ аксонального ураження спостерігали інтенсивне ушкодження мієліну. Виявлено залежність рівня антитіл до периферичного мієлінового білку 22 (МР22), що є маркером ступеня демієлінізації оболонки нервів, від стану як клітинної, так і гуморальної ланки імунітету. Зроблено висновок, що імунну дисфункцію можна вважати однією із ланок патогенезу поліневропатії, особливо за рахунок аутоімунних процесів, про що свідчить високий рівень антитіл доМР22у хворих на ЦД 2 типу.

Ключові слова: поліневропатія, цукровий діабет 2 типу, периферичний мієліновий білок 22

Діабетична дистальна симетрична вегетативно-сенсорна поліневропатія (ДПН) – найчастіший варіант діабетичної нейропатії, який виявляється більш ніж у 50% хворих із цукровим діабетом (ЦД) [1]. ДПН є другою за частотою причиною нейропатичного болю. Поширеність ДПН варіює залежно від використовуваних діагностичних критеріїв. Частота нейропатії, що діагностується на підставі клінічних симптомів, становить близько 25%, а при проведенні електронейроміографічного дослідження – 100% у хворих на ЦД [3].

Наслідки ДПН, які виникають на тлі хронічних метаболічних порушень внаслідок гіперглікемії, погіршують стан пацієнтів, негативно позначаються на якості їх життя, приводячи до утворення виразок на стопах, ампутації кінцівок [12]. У ході проведення проспективних досліджень було виявлено, що ранньою несприятливою прогностичною

ознакою утворення виразкового дефекту стопи є зниження показника швидкості розповсюдження збудження руховими нервами нижніх кінцівок [1], що характеризує ураження мієліну периферичних нервів.

При початкових проявах полінейропатії у хворих на ЦД 2-го типу типовий аксональний тип ураження нервових стовбурів, а з прогресуванням захворювання в патологічний процес залучається й мієлін [2, 18]. Демієлінізація може бути вторинним процесом, що не є специфічним і спостерігається при прогресуванні аксонального ураження нервів будь-якого генезу, але, як відомо, демієлінізації периферичних нервових волокон можуть сприяти й аутоімунні процеси [10, 18]. Хоча до цих пір не зрозуміло, наскільки значимий внесок імунних порушень у процеси демієлінізації при діабеті 2-го типу.

Оксидативний стрес, що включає перекисне окиснення ліпідів, окисну модифікацію білків, а відтак і окисно-опосередковану агрегацію ключових мієлінових білків, може бути одним із можливих факторів, що визначає демієлінізацію, оскільки й ліпіди, й білки є важливими структурними елементами мієліну (70-80% ліпідів і 20-30% білків відповідно) і є сприйнятливими до окиснення [18].

Оскільки периферичний мієліновий білок 22, peripheralmyelinprotein 22 (PMP22) є одним із ключових компонентів мієлінової оболонки, синтезований шваннівськими клітинами, то показник рівня його концентрації в сироватці крові хворих міг би слугувати маркером ступеня ураження мієліну периферичних нервів [8]. Аберантна експресія гену PMP22 і мутації білку асоціюються з різними варіантами спадкових демієлінізуючих моторних та сенсорних полінейропатій: нейропатії Шарко-Марі, Дежеріна-Сотта, нейропатії з паралічами від стиснення [11]. Функція PMP22 – стабілізація контактів між мембранами клітини, а також забезпечення міжклітинних контактів, слугує фактором росту нервів і їх мієлінізації [9, 14]. PMP22 виявлений не тільки при спадкових, але й набутих поліневропатіях, зокрема й при ЦД, але його роль поки що залишається не відомою, хоча підвищення його рівня окремі автори вважають маркером демієлінізуючого процесу [7].

Метою роботи було з'ясувати можливу роль імунних чинників у розвитку та прогресуванні ДПН у хворих на ЦД 2 типу, а також ступінь ураження мієліну за рівнем антитіл до периферичного мієлінового білка 22 та встановити.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 62 хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДПН, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Середній вік становив $49,18 \pm 1,86$ років. Серед обстежених було 34 (54,2%) чоловіка та 28 (45,2%) жінок. Всі пацієнти мали середньоважку форму діабету, що визначалось його компенсацією за рівнем глікозильованого гемоглобіну, який становив $9,26 \pm 0,64\%$. В дослідження включали хворих із симптомною стадією ДПН: ІА, ІБ та ІІІ стадією за

класифікацією P.J. Dycket, P.K. Tomas (1999). ІА стадія виявлена у 30 (48,4%) пацієнтів, ІБ – у 10 (16,1%), ІІІ стадія ДПН – у 22(35,5%) хворих.

Контрольну групу склали 20 осіб без ЦД відповідного віку. Всі хворі дали поінформовану згоду на участь у дослідженні.

Пацієнтам було проведено загальноклінічне обстеження для виключення інших причин ураження периферичних нервів та клінічне неврологічне обстеження.

Електронейроміографічне (ЕНМГ) дослідження малогомілкових та великогомілкових нервів здійснювали на комп'ютерному двоканальному електронейроміографі «Нейро-ЕМГ-Микро» («Нейрософт», РФ) тричі на обох кінцівках з усередненням показників. Для оцінки функціонального стану аксонів вивчали амплітуду потенціалу максимальної рухової відповіді – М-відповіді (мВ) на стимуляцію нерва в дистальній точці, для виявлення функціонального стану мієліну – резидуальну латенцію (РЛ) (мс) та швидкість проведення збудження (ШПЗ) (м/с) нервами.

Імунний статус визначали за наступними характеристиками: імунокомпетентні клітини: CD8+ – Т-супресори, CD3+ – Т-зрілі лімфоцити, CD4+ – Т-хелпери, CD16+ – NK-натуральні кілери, CD19+ – В-лімфоцити, – визначали методом імунофлуоресценції набором моноклональних і поліклональних антитіл ООО «Сорбент» (м. Подольськ, ОКПО 13180653); рівень імуноглобулінів IgM, IgG методом радіальної імунодифузії в гелі (РІД) за Манчіні (ФГУП «НПО «Микроген», РФ). Розраховували імунорегуляторний індекс (ІРІ): CD4+/CD8+.

Визначення рівня антитіл до РМР22 в сироватці крові проводили серологічним методом імуноферментного аналізу («Elisa», США).

Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою статистичних методів аналізу із використанням STATISTICA (StatSoft, Inc.) та MSExcel. Обчислювали середню арифметичну величину (М), стандартну похибку середнього (m), рівень значущості (p) перевірки статистичних гіпотез. Кореляційний аналіз проводили шляхом використання коефіцієнта кореляції Спірмена (r).

Результати дослідження та їх обговорення.

У хворих з ІА стадією ДПН відзначалось вірогідне зниження амплітуди М-відповіді при дослідженні малогомілкових та великогомілкових нервів у порівнянні з даними ПЗО на 41,1% ($p<0,05$) та 41,28% ($p<0,05$) відповідно (табл. 1).

Паралельно спостерігали вірогідно змінені показники маркерів функціонального стану мієліну. Так, показник РЛ подовжувався щодо нормативних даних на 92% ($p<0,05$) та 81,2% ($p<0,05$), а ШПЗ зменшувалась на 15,4% ($p<0,05$) та 16,5% ($p<0,05$) відповідно. Отримані дані свідчать, що ураження моторних волокон нервів у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ІА стадією ДПН, характеризувалось змішаним характером: поряд із ураженням аксону виявлялись ознаки демієлінізації не

тільки у найбільш дистальних відділах нервових волокон, про що свідчило здовження РЛ, але й в проксимальних ділянках, на що вказувало сповільнення ШРЗ. Причому ознаки ураження мієліну у даної когорти пацієнтів спостерігалось із однаковою інтенсивністю на обох рухових нервах нижніх кінцівок.

Таблиця 1. Електронейроміографічні показники функції малогомількових та великогомількових нервів у хворих на ЦД 2-го типу за стадією поліневропатії (M±m)

ЕНМГ показники	ПЗО, n=20	Дані ЕНМГ у хворих з ДПН		
		ПА стадії, n=30	ПБ стадії, n=10	ПІ стадії, n=22
Малогомількові нерви				
Амплітуда М-відповіді, мВ	6,08±0,45	3,58±0,11*	2,08±0,21*	1,41±0,08*/*/*/**
Резидуальна латенція, мс	1,93±0,07	3,72±0,10*	4,39±0,19*/*/*	4,58±0,10*/*/*
ШПЗ руховими волокнами нерва, м/с	48,38±0,74	40,95±0,89*	33,78±1,56*/*/*	36,62±1,04*/*/*/#
Великогомількові нерви				
Амплітуда М-відповіді, мВ	6,76±0,38	3,97±0,13*	2,52±0,23*	1,92±0,13*/*/*/#
Резидуальна латенція, мс	1,97±0,04	3,57±0,16*	3,89±0,25*	4,27±0,05*/*/*
ШПЗ руховими волокнами нерва, м/с	48,70±0,55	40,67±0,62*	39,07±0,87*	36,44±0,52*/*/*/#

1. * – різниця вірогідна відносно показників практично здорових осіб (p<0,05);
2. ** – різниця вірогідна відносно показників хворих з ДПН ПА стадії (p<0,05);
3. # – різниця вірогідна відносно показників хворих з ДПН ПБ стадії (p<0,05)

Всі показники ЕНМГ тестування нервів нижніх кінцівок у хворих на ЦД 2 типу, ускладнені ДПН ПБ стадії, відрізнялись від даних групи контролю (p<0,05), а показники РЛ та ШРЗ при дослідженні малогомількових нервів вірогідно змінювались і в порівнянні з показниками пацієнтів з ПА стадією полінейропатії (p<0,05), поряд із незначною зміною амплітуди М-відповіді (p>0,05). Крім того, показник ШРЗ малогомільковими нервами був вірогідно меншим й у порівнянні з таким при ПІ стадії ДПН (p<0,05). Такі виражені зміни функціонального стану мієліну малогомількових нервів у цієї когорти хворих власне й відображають силу розгиначів стопи та пальців. Адже доведено, що саме явища демієлінізації нервів визначають ступінь парезу іннервованих ними м'язів [5].

У хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДПН ПІ стадії, помітне прогресування ураження периферичних нервів: всі показники ЕНМГ дослідження вірогідно погіршувались у порівнянні з даними хворих з ДПН ПА стадії, а деякі – з результатами тестування нервів при ПБ стадії. Як-

що взяти до уваги динаміку показників ЕНМГ мало- та великогомілко-вих нервів із зростання ступеня важкості полінейропатії, то у порівнянні з даними ПЗО амплітуда М-відповіді при III стадії ДПН зменшилась на 23,2% ($p<0,05$) та 28,4% ($p<0,05$), РЛ здовжилась більш ніж удвічі ($p<0,001$), а ШРЗ сповільнилась на 73,6% ($p<0,05$) та 74,8% ($p<0,0$) відповідно, що свідчить про змішаний тип ураження периферичних нервів ніг при ЦД 2 типу з переважанням аксонопатії.

А отримані результати ЕНМГ дослідження нервів при ІБ і III стадіях ДПН можуть вказувати на те, що перехід однієї стадії в іншу не є обов'язковим. Тобто, на нашу думку, те, що в більшості хворих з III стадією відсутній парез м'язів-розгиначів стопи, може вказувати, що вони ніби «минають» ІБ стадію. Цей феномен ще не вивчений, оскільки в літературі зустрічаються його описові, фактичні дані [3] без з'ясування природи цього стану.

Таким чином, оцінюючи динаміку змін параметрів ЕНМГ за ступенем важкості ДПН у хворих на ЦД 2 типу, слід відзначити, що ЕНМГ особливістю при ІА та III стадіях були ознаки змішаного ураження моторних стовбурів нервів з переважанням аксонопатії, а у хворих з ІБ стадією паралельно із поглибленням явищ аксонального ураження спостерігали інтенсивне ушкодження мієліну, більш виражене в малогомілкових нервах.

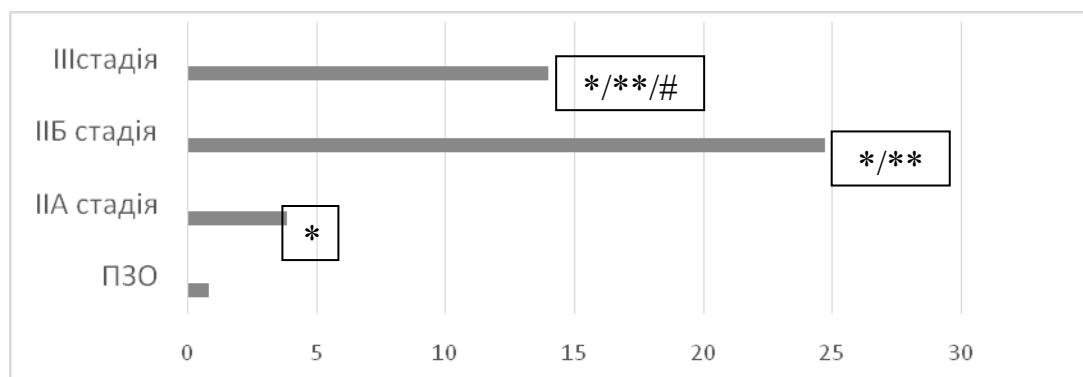


Рис. 1. Рівень антитіл до РМР22 у хворих на ЦД 2 типу залежно від стадії ДПН: * – різниця вірогідна у порівнянні з показниками ПЗО, $p<0,05$; ** – різниця вірогідна у порівнянні з показниками ІА стадії, $p<0,05$; # – різниця вірогідна у порівнянні з показниками ІБ стадії, $p<0,05$

З прогресуванням ДПН у хворих на ЦД 2 типу виявлене суттєве підвищення рівня антитіл до РМР22 у порівнянні з контрольною групою: при ІА стадії $-3,82 \pm 1,04$ нг/мл проти $0,05 \pm 0,27$ нг/мл у ПЗО ($p<0,001$) (рис. 1), при ІБ стадії ДПН – $24,75 \pm 6,89$ нг/мл ($p<0,001$), при III стадії – $13,99 \pm 1,60$ нг/мл ($p<0,001$). Помітно зростала різниця між показниками

пацієнтів з різною стадією ДПН, що підтверджувало наростаючу ступінь демієлінізації периферичних нервів при ЦД 2 типу із прогресуванням полінейропатії. Найвищий рівень антитіл до РМР22 спостерігався серед пацієнтів з ПБ стадією, що свідчило про найбільш виражений ступінь демієлінізації. Феномен вираженого прогресування явищ мієлінопатії при ПБ стадії описується і іншими авторами [4], що, враховуючи демієлінізацію моторних волокон, клінічно проявляється парезом розгиначів стоп. Власне на думку Галстяна Г.Р. (2005), ці дані можуть свідчити про те, що перехід ПА стадії в III через ПБ стадію не є обов'язковим. Отже, якимось чином ПБ та III стадії полінейропатії у хворих на ЦД 2 типу можна вважати паралельно існуючими процесами з більш вираженим ураженням мієліну при ПБ стадії. Хоча пояснення цього факту в літературі не знайдено.

При аналізі результатів імунологічного дослідження виявлено порушення в системі клітинного та гуморального імунітету (табл. 2). На ґрунті відсутньої вірогідної різниці вмісту Т-хелперів (CD4+) у досліджуваних хворих у порівнянні з ПЗО ($p > 0,05$) спостерігалось вірогідне зниження вмісту Т-супресорів (CD8+) при ПБ та III стадії ДПН у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$) та пацієнтами з ПА стадією ДПН ($p < 0,05$) без вірогідної міжгрупової різниці ($p > 0,05$). Такі зміни можуть призводити до зростання функціональної активності В-клітин, що проявилось у підвищенні синтезу Ig з прогресуванням ураження периферійних нервів у хворих на ЦД 2 типу. При визначенні НК-натуральних кілерів (CD16+) виявлено зниження вмісту цієї субпопуляції лімфоцитів у порівнянні з ПЗО: до $12,21 \pm 0,47\%$ при ПА ($p = 0,022$), $10,08 \pm 0,83\%$ при ПБ ($p < 0,001$) та $10,03 \pm 0,38\%$ при III стадії ДПН ($p < 0,001$), причому показники відрізнялись між пацієнтами з ПА стадією та хворими з ПБ і III стадією ДПН ($p < 0,05$). Зниження кількості CD16-лімфоцитів призводить не тільки до розвитку онкологічних захворювань, погіршення перебігу вірусних інфекцій й аутоімунних захворювань, але й є їх маркером. Зниження рівня CD16+ у хворих з III стадією ДПН є одним з чинників ризику утворення виразок та й ампутацій внаслідок розвитку гнійно-некротичного процесу загалом. Встановлено підвищений вміст CD19+ – В-лімфоцитів у пацієнтів із ПА стадією до $16,02 \pm 0,17\%$ ($p < 0,001$), з ПБ стадією до $18,11 \pm 0,83\%$ ($p < 0,001$) та з III стадією до $22,16 \pm 0,55\%$ ($p < 0,001$), що свідчить про активну продукцію антитіл. Зміни хелперно-супресорного співвідношення знаходили своє відображення у вірогідному зростанні імунорегуляторного індекса як показника активності процесу з прогресуванням ДПН ($p < 0,05$): найвищим він був у хворих з ПБ стадією з вірогідною різницею навіть із даними хворих з III стадією полінейропатії ($p = 0,047$).

У порівнянні з контролем спостерігали вірогідне підвищення вмісту IgG до $19,61 \pm 1,74$ г/л при ПА стадії ($p = 0,004$), $22,58 \pm 1,06$ г/л при ПБ ($p < 0,001$) та $25,67 \pm 0,56$ г/л при III стадії ДПН ($p < 0,001$) та тенденцію до

підвищення IgM у всіх обстежуваних пацієнтів ($p > 0,05$). Найвні дані про те, що імуноглобуліни в хворих на ДПН мають антимиєлінову дію, здатні фіксуватись на мієліновій оболонці нерва і, враховуючи здатність імуноглобулінів утворювати імунні комплекси і впливати на мембранну проникність, вони можуть відігравати певну роль у розвитку патологічного процесу [19].

Таблиця 2. Показники клітинного та гуморального імунітету у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДПН, % ($M \pm m$)

Показники	ПЗО, n=20	Стадії ДПН		
		ПА, n=30	ПБ, n=10	Ш, n=22
CD4+	40,10±1,13	41,76±1,02	43,47±1,16	44,81±1,23*
CD8+	27,82±0,52	28,33±0,56	24,12±0,93**/**	21,08±0,46 **/**/#
CD16+	16,54±0,77	12,21±0,47*	10,08±0,83*	10,03±0,38**/**
CD19+	10,34±0,36	16,02±0,17*	18,11±0,83**/**	22,16±0,55**/**
IPI	1,44±0,09	1,47±0,05	1,65±0,08**/**	1,92±0,04**/**/#
Ig M, г/л	1,47±0,35	1,49±0,23	1,38±0,98	1,51±0,98
Ig G, г/л	10,23±0,58	19,61±0,74*	22,58±1,06**/**	25,67±0,56**/**/#

* – різниця вірогідна у порівнянні з показниками ПЗО, $p < 0,05$;

** – різниця вірогідна у порівнянні з показниками ПА стадії, $p < 0,05$;

– різниця вірогідна у порівнянні з показниками ПБ стадії, $p < 0,05$

Оскільки виявлено, що з прогресуванням ступеня ураження периферичних нервів у хворих з ЦД 2 типу характерне відхилення всіх ланок імунної системи, для з'ясування впливу імунних зрушень на ступінь ураження нервових волокон у зазначеній когорти пацієнтів нами проведено кореляційний аналіз між показниками функціонального стану мієліну рухових нервів, вмісту антитіл до РМР22 та показниками імунного статусу у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений симптомною стадією ДПН.

Встановлено кореляційний зв'язок між маркерами функціонального стану мієліну та характеристиками імунного статусу: між показниками РЛ малогомілковими нервами та IPI ($r=0,52$; $p=0,041$); між даними ШПЗ литковими нервами та IPI ($r=-0,37$; $p=0,044$); між РЛ великогомілковими нервами та IPI ($r=0,66$; $p=0,016$), а також CD16+ ($r=-0,68$; $p=0,034$); між показниками ШПЗ великогомілковими нервами та CD16+ ($r=-0,54$; $p=0,039$), а також IgG ($r=-0,68$; $p=0,044$). Це свідчить, що у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДПН, мієлінопатія, що супроводжує аксональне ураження периферійних нервів, є також і наслідком імунних порушень. Крім того, встановлено кореляційний зв'язок між рівнем антитіл до РМР22 та CD8+ ($r=-0,62$; $p=0,030$), CD16+ ($r=-0,71$; $p=0,021$), IPI ($r=0,78$; $p=0,009$), IgM ($r=0,28$; $p=0,048$), а також IgG ($r=0,67$; $p=0,028$). Виявлений факт залежності рівня антитіл до РМР22 від стану як клітинної, так і гуморальної ланок імунного статусу досліджуваних пацієнтів, тобто ступеня руйнації мієлінових оболонок нервів, підтверджує роль імунної дисфункції при ЦД 2-го типу в патогенезі полінейропатії.

В даний час вважається доведеною аутоімунна природа цукрового діабету (ЦД) 1-го типу [15] й незаперечна участь імунопатологічних процесів у механізмі розвитку поліневропатії в цієї когорти хворих [4]. Припущення, що патогенез ЦД 2-го типу також включає в себе аутоімунні аспекти, визнається все частіше внаслідок виявлення аутоантитіл проти β -клітин, аутореактивних Т-клітин, а також виявлення цукрознижувальної ефективності деяких імуномодуючих терапевтичних опцій при ЦД 2-го типу [6]. У хворих на діабет 2-го типу імунні порушення, як правило, не є первинними, а виникають у відповідь на наявні метаболічні зрушення, які і викликають появу аутоантигенів, і саме дизімунні розлади значною мірою можуть визначати розвиток і перебіг ДПН [17]. Існує думка про формування хибного кола, в якому стійкі метаболічні зміни, зумовлені ЦД2 типу, спричиняють порушення імунної відповіді, а в подальшому через пролонгацію запалення, оксидативний стрес, цитокіновий дисбаланс – прогресування ускладнень діабету, зокрема ДПН, і наступний виток метаболічних змін [16]. Крім того, деякі автори вважають ЦД 2-го типу одним з аутоімунних патологічних станів, спираючись на докази, що аутоімунність є досить складним, багатофакторним процесом, який характеризується втратою ауто толерантності і хронічною надлишковою реактивністю В- і Т-клітин у відповідь на «сигнали» клітин із зміненим метаболізмом [1, 4]. Аутоімунні прояви виявляються при численних патологічних станах, які не підпадають під категорію аутоімунних захворювань, зокрема і ЦД 2-го типу.

Висновки

Після аналізу результатів дослідження хворих на ЦД 2 типу із симптомною стадією ДПН встановлено, що імунну дисфункцію можна вважати однією з ланок патогенезу полінейропатії. Значний внесок у розвиток цього ускладнення відбувається за рахунок аутоімунних процесів, про що свідчить високий рівень антитіл до периферичного мієлінового білку 22 у хворих на ЦД 2 типу, показник якого зростає з прогресуванням полінейропатії ($p < 0,001$), на ґрунті зниження швидкості розповсюдження збудженнями руховими нервами ($p < 0,001$), що може вважатися маркером ураження мієліну.

Література

1. Галстян Г.Р. Диабетическая нейропатия: классификация, диагностика и лечение / Г.Р. Галстян // Consilium Medicum. – 2005. – Т.7, №9. – С. 14-19.
2. Гриб В.А. Электрофизиологические особенности течения полинейропатии у больных с сахарным диабетом 2 типа / В.А. Гриб // Український медичний альманах. – 2010. – Т.13, №4 (додаток). – С. 28-31.
3. Данилова Л.И. Сахарный диабет и его осложнения: клинические варианты диабетической нейропатии: Методическое пособие / Под ред. Л.И. Даниловой, Н.Я. Ярошевич. – Минск, 2009.

4. Салтыков Б.Б. Взаимосвязь механизмов развития ангиопатии и нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа / Б.Б. Салтыков, О.Е. Зиновьева // Архивпатологии. – 2012. – №3. – С. 26-29.
5. Andreassen C.S. Muscle weakness – a progressive late complication in diabetic distal symmetric polyneuropathy / C.S. Andreassen // Diabetes. – 2005. – Vol.55. – P. 806-812.
6. Brooks-Worrell B. Immunology in the Clinic Review Series; focus on metabolic diseases: development of islet autoimmune disease in type 2 diabetes patients: potential sequelae of chronic inflammation / B. Brooks-Worrell, J.P. Palmer // ClinExpImmunol. – 2012. – Vol.167. – P. 40-46.
7. Characterisation of autoantibodies to peripheral myelin protein 22 in patients with hereditary and acquired neuropathies / M.F. Ritz, J. Lechner-Scott, R.J. Scott [et al.] // J Neuroimmunol. – 2000. – Vol.104(2). – P. 155-163.
8. Characterization of a monoclonal antibody specific for human peripheral myelin protein 22 and its use in immunohistochemical studies of the fetal and adult nervous system / N.A. Gregson, G. Zhang, J. Pritchard [et al.] // J Peripher Nerv Syst. – 2007. – Vol.12(1). – P. 2-10.
9. Developmental abnormalities in the nerves of peripheral myelin protein 22-deficient mice / S.A. Amici, W.A. Dunn, L. Notterpek // J. Neurosci Res. – 2007. – Vol.85(2). – P. 238-249.
10. Elevated Protein Carbonylation, and Misfolding in Sciatic Nerve from db/db and Sod1 (-/-) Mice: Plausible Link between Oxidative Stress and Demyelination / R.T. Hamilton, A. Bhattacharya, M.E. Walsh [et al.] // Muscle & Nerve. – 2011. – Vol.44 (6). – P. 947-956.
11. Entrapment in antimyelin-associated glycoprotein neuropathy / G.F. Catharina, C.N. Nicolette, H.J.W. John, F. Hessel // Journal of Neurology. – 2009. – Vol.256 (4). – P. 620-624.
12. Muller D. Лечение невропатических болевых синдромов. Результаты открытого исследования препарата на основе пиримидиновых нуклеотидов / D. Muller // Международный неврологический журн. – 2011. – № 1 (39). – С. 48-50.
13. Peripheral myelin protein 22 is a constituent of inter cellular junction sin epithelia / L. Notterpek, K.J. Roux, S.A. Amici [et.al.] // PNAS. – 2001. – Vol.98 (№25). – P. 14404-14409.
14. Peripheral myelin protein 22 is expressed in human central nervous system / Y. Ohsawa, T. Murakami, Miyazaki Y [et al.] // J. NeurolSci. – 2006. – Vol.15, 247(1). – P. 11-15.
15. Phillips B. Current state of type 1 diabetes immunotherapy: incremental advances, huge leaps, or more of the same? / B. Phillips, M. Trucco, N. Giannoukakis // Clin. Dev. Immunol. – 2011. – Vol.2011. – P. 432016.
16. Pittas A.G. Adipocytokines and insulin resistance / A.G. Pittas, N. Joseph, A.S. Greenberg // J Clin Endocrin Metabol. – 2004. – Vol.89. – P. 447-452.

17. Storm A. Pronounced reduction of cutaneous Langerhans cell density in recently diagnosed type 2 diabetes / A. Storm, J. Bruggenmann, I. Ziegler // *Diabetes*. – 2014. – Vol.64(3). – P. 1148-1153.
18. Rickey E. Modeling nerve conduction criteria for diagnosis of diabetic polyneuropathy / E.C. Rickey, J. William // *Muscle and Nerve*. – 2011. – Vol.44. – P. 340-345.
19. Seissler J. Autoimmune diagnostics in diabetes mellitus / J. Seissler, W.A. Scherbaum // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2006. – Vol.44, №2. – P. 133-137. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20795891>

Стаття надійшла до редакційної колегії 22.11.2014 р.

Рекомендовано до друку д.м.н., професором Герасимчуком Р.Д., д.м.н., професором Слободіним Т.М. (м. Київ)

PMP22 ROLE IN ASSESSING THE DEGREE OF DEMYELINATION IN DIABETIC POLYNEUROPATHY

V. A. Gryb¹, L. A. Skrypko², M. Y. Kupnovytska-Sabadash¹, L. D. Chudovska²

¹*Ivano-Frankivsk National Medical University; 76018, Ivano-Frankivsk, Galytska str., 2; ph. 0997407703; e-mail: fd@ifnmu.edu.ua*

²*Municipal Clinical Hospital №1; 76012, Ivano-Frankivsk, Matejko str., 34; e-mail: mkl1@mail.ru*

This research is about study of the effect of immune factor sin the progress ion and severity of diabetic polyneuropathy (DPN) clinical manifestations, and of the myelin destruction degree of peripheral nerve sin patients with type 2 diabetes mellitus (DM). The study involved 62 patients with type 2 DM with symptomatic stages of DPN according to the classification of P.J. Dyck and P.K. Tomas (1999). Based on the results of ENMG there were the following results. In case of IIA and III stages of DPN the signs of mixed motor nerve lesion with axonopathy predominance were noted. In patients with IIB stage, the extensive damage to myelin was observed parallel with the intensification of axonal lesions. The dependence of antibodies level to peripheral myelin protein 22 (MP22), which is a marker of nerves demyelination degree, from the state of a cell and hum oral immunity was revealed. It was concluded that immune dysfunction could be considered one of the pathogenetic link of polyneuropathy due to autoimmune processes. In addition, as evidence there is the high level of PMP22 antibodies in patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: *polyneuropathy, type 2 diabetes mellitus, peripheral myelin protein 22.*