

Т.А. Христофору, М.Ф. Логачёв

Российский государственный медицинский университет, Москва

Современные представления о диабетической периферической полинейропатии у детей и подростков: клинико-патогенетические и диагностические аспекты, возможности лечения

В представленном обзоре обсуждаются вопросы этиологии, патогенеза и патогенетических методов лечения ДПП.

Ключевые слова: *диабетическая периферическая полинейропатия, нейротрофические факторы, оксид азота (NO), эндотелин-1, сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов, альфа-липовая кислота.*

Контактная информация: *Логачёв Михаил Фёдорович.*

E-mail: mlogatchov@hotmail.com

© Коллектив авторов, 2011

Сахарный диабет 1-го типа (СД 1) – одна из глобальных медико-социальных проблем современной медицины. В декабре 2006 года на 61-й Генеральной ассамблее ООН была принята резолюция о необходимости сотрудничества всех стран мира в борьбе с нарастающей эпидемией сахарного диабета. Это четвертая резолюция за всю историю ООН. Детское население тоже затронуло стремительное распространение этой неинфекционной эпидемии. По данным Международной федерации диабета (IDF), в 2006 году насчитывалось примерно 440 тыс. детей от 0 до 14 лет, страдающих СД 1. В России, по данным Минздравсоцразвития РФ, распространенность

СД 1 составила 57,2 случая на 100 тыс. детского населения; заболеваемость – 11,2 на 100 тыс. [1].

Наличие хронических диабетических осложнений определяет прогноз болезни у ребенка. Одно из наиболее частых осложнений, приводящих к инвалидизации, – диабетическая периферическая полинейропатия (ДПН) – дистальное симметричное поражение нервных волокон, преимущественно нижних конечностей, характеризующееся развитием атрофии, дегенерации и демиелинизации аксонов [2–5]. В последние годы возрос интерес к изучению диабетической периферической полинейропатии, ранее она считалась редкостью из-за недос-

T.A. KHRISTOFORU, M.F. LOGACHEV

Modern concepts of diabetic peripheral polyneuropathy in children and adolescents: clinico-pathogenic and diagnostic aspects of the possibility of treatment

The present overview discusses the problems of etiology, pathogenesis and pathogenic methods of treatment of diabetic peripheral polyneuropathy.

Key words: *diabetic peripheral polyneuropathy, neurotrophic factors, nitrogen oxide (NO), endothelin-1, vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factors, alpha-lipoic acid.*

тата информация об этиологии и патофизиологии ДПН в детском возрасте.

Распространенность ДПН у детей в Ростовской области, согласно региональному регистру СД 1, составляла в 2005 году 15,5%; в 2006-м – 14,7%; в 2007-м – 32,1%. Аналогичные результаты отмечены в Ленинградской, Свердловской областях России, а также в Республике Татарстан [6]. Исследование, проведенное на базе Российской детской клинической больницы [7], выявило увеличение частоты ДПН с 1994 по 2004 год в 4 раза, что, по мнению авторов, связано с улучшением доклинической диагностики с использованием ЭМГ. Полученные данные согласуются с результатами исследований [8], которые подтверждают, что около 1/4 детей старше 10 лет, больных СД 1, имеют клинические или субклинические проявления ДПН. Преобладание субклинических форм ДПН у детей с СД 1 приводит к позднему установлению диагноза, несвоевременному проведению терапевтических мероприятий [9–11]. Решение этих проблем представляет большой научный и практический интерес.

Приоритетные направления в детской и подростковой эндокринологии: изучение факторов, участвующих в патогенетических механизмах развития ДПН, поиск ранних критериев диагностики и прогноза течения ДПН, разработка оптимальных патогенетических методов лечения.

Патогенез ДПН изучен недостаточно. В основе развития полинейропатии лежит прогрессирующая демиелинизация периферических нервов и эндоневральная микроангиопатия. Рассматриваются две основные теории, объясняющие механизм развития диабетической полинейропатии: метаболическая теория, связанная с повреждающим действием на нервную ткань [2, 12–14, 16–18, 19], и сосудистая теория, в основе которой лежит ишемия периферических нервов [20–25]. Экспериментальные работы и исследования, проводимые у взрослых, свидетельствуют о тесной взаимосвязи метаболических нарушений и состояния эндоневрального кровотока.

Дефицит миоинозитола в результате активации полиолового пути метаболизма глюкозы и накопление сорбитола лежат в основе метаболической теории развития ДПН [26]. При гипергликемии переход глюкозы в сорбитол возрастает до 7–8%. Конечные продукты обмена глюкозы по сорбитоловому пути – фруктоза и сорбитол – плохо пенетрируют через клеточную мембрану и накапливаются внутри клетки, приводя к внутриклеточной гиперосмолярности, способствующей отеку и набуханию миелина. Избыточное накопление сорбитола в периферических нервах вызывает снижение содержания миоинозитола, необходимого для синтеза фосфоти-

дилинозитола – эндогенного фактора Na-K-АТФазы [19]. Данные нарушения приводят к дегенерации нервных волокон, демиелинизации и повреждению аксонов [27–29].

Образование продуктов неферментативного гликолизирования белков нерва – еще один механизм патологического воздействия гипергликемии на нервную ткань. Эти изменения, с одной стороны, ведут к нарушению структуры сосудистой стенки, в частности, базальной мембраны капилляров и микроциркуляторным нарушениям, а с другой – к хроническому замедлению проведения возбуждения по нерву и нарушению аксонального транспорта [30, 31].

Для нормальной функции нервов необходимо сохранение аксонального транспорта белков, который осуществляется не только от нейрона к периферии, но и ретроградно, с помощью чего белки и другие компоненты возвращаются к клетке для повторного использования. Установлено, что у животных с диабетом в первую очередь происходит замедление транспорта различных аксональных ферментов, в периферических нервах нарушается транспорт различных нейротрофических и ростовых факторов [32].

Развитие ДПН в последние годы рассматривают и с позиций дисфункции факторов, обладающих тропизмом к нервной ткани, к которым относят нейротрофические факторы. Нейротрофины – семейство полипептидных факторов, осуществляющих контроль за апоптозом, развитием, ростом и дифференцировкой нейронов [33]. Они также регулируют различные клеточные популяции лимфоидных, эпителиальных, железистых, глиальных клеток. Нейротрофины играют ключевую (этиологическую) роль в различных патологических нарушениях у человека. Появляются сведения, свидетельствующие о значении нейротрофических факторов, в частности цилиарного нейротрофического фактора (ЦНФ) и мозгового нейротрофического фактора (МНФ), в патогенезе ДПН.

Анализ факторов экспрессии и рецепторного аппарата цилиарного и мозгового нейротрофических факторов свидетельствует об их прямой причастности к функционированию периферических нейронов. В связи с этим закономерен вопрос о степени их участия в формировании диабетической периферической полинейропатии. Определить роль ЦНФ и МНФ в генезе диабетической нейропатии помогают имеющиеся экспериментальные и клинические данные. Кратко сформулированы основные звенья патогенеза ДПН [34], предполагается участие нейротрофинов в развитии ДПН. Авторы выделили три звена, подтверждающие роль нейротрофических факторов в генезе ДПН: 1-е звено – эндогенные ней-

ротрофические факторы обеспечивают выживание и нормальное функционирование нейронов; 2-е звено – уровни нейротрофических факторов изменяются при диабетическом периферическом поражении нейронов; 3-е звено – нейротрофические факторы вызывают регенерацию нейронов *in vitro* и *in vivo* у экспериментальных моделей с индуцированными диабетическими поражениями. Имеются экспериментальные и клинические работы, подтверждающие данную теорию.

В последние годы на животных моделях с диабетической нейропатией показано, что экспрессия генных продуктов нейротрофинов обладает протективным эффектом на периферические нервы, восстанавливая их нарушенную функцию. Работы по изучению применения генноинженерного МНФ при диабетических осложнениях имеют большое практическое значение. Так, в эксперименте выявлено, что экзогенное введение МНФ при ранней ангиопатии сетчатки у крыс со стрептозотоцининоиндуцированным диабетом приводит к значительному улучшению процесса [18].

В 2001 году проводили двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое лечение рекомбинантным мозговым нейротрофическим фактором (*rh* МНФ) 30 пациентов с инсулинозависимым СД, осложненным диабетической нейропатией [35]. У всех пациентов регистрировали патологию икроножного нерва и снижение порога вибрационной чувствительности на большом пальце стопы. Пациенты были разделены на три группы, одна из которых получала плацебо, а две другие *rh* МНФ в дозе 25 мкг/кг и 100 мкг/кг ежедневно в течение трех месяцев. Эффективность лечения оценивали по количественным сенсорным и автономным тестам, включающим исследование порога вибрационной, температурной и поверхностной чувствительности, кожных сухожильных рефлексов. Статистически значимых различий между тремя группами зафиксировано не было, однако авторы заключили, что имеет смысл дальнейшее клиническое исследование и анализ эффективности лечения *rh* МНФ на уровень холодовой чувствительности и моторики кожных нервов.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время экспериментальные и клинические работы свидетельствуют о позитивных результатах лечения рекомбинантными препаратами нейротрофических факторов [36]. Следовательно, новый подход к оценке механизмов возникновения диабетической нейропатии, а именно изучение роли нейротрофических факторов в формировании данного осложнения сахарного диабета у детей и подростков, – несомненно, перспективное направление в детской диабетологии.

Существенную роль в развитии ДПН играет патология интраневральных сосудов, приводящая к снижению кровотока в нервах и нарушению капиллярной проницаемости, что усугубляет метаболические нарушения. По мнению ряда авторов, метаболические нарушения и состояние эндоневрального кровотока, лежащее в основе сосудистой теории патогенеза ДПН, находятся в тесной взаимосвязи [21, 37, 38]. Механизмы, посредством которых хроническая гипергликемия как основной инициатор появления и прогрессирования ДПН приводит к изменению сосудистой стенки, до конца не изучены. Представляется наиболее вероятным, что инициация развития ДПН связана с повреждающим действием гипергликемии на основную клетку-мишень – эндотелий сосудов, который подвергается воздействию высокой концентрации глюкозы в крови с первых дней развития СД 1 [14, 39]. Столь высокая восприимчивость сосудов к гипергликемии при СД обусловлена тем, что эндотелиальные клетки инсулиннезависимы, то есть не требуют присутствия инсулина для транспорта в них глюкозы, поэтому в условиях гипергликемии глюкоза может беспрепятственно проникать в эндотелий сосудов, вызывая дисфункцию этих клеток [21, 40]. Это токсическое действие может вести к уменьшению эндотелийзависимого расслабления сосудов, увеличению вазоконстрикции, стимуляции гиперплазии гладкомышечных клеток (ГМК), ремоделированию сосудов. Данное утверждение нашло подтверждение в ряде экспериментальных работ. Так, в эксперименте на изолированных сегментах сосудов диабетических животных, помещенных в среду с высокой концентрацией глюкозы [41], выявлено нарушение эндотелийзависимого их расслабления. При этом ряд исследователей [14, 38] установил, что под влиянием гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется протеинкиназа С, способствующая увеличению выработки сосудосуживающих факторов, которые обладают непосредственным или опосредованным повреждающим действием на сосудодвигательную реактивность. Нарастающий дисбаланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией лежит в основе эндотелиальной дисфункции.

Известно, что ведущее место в патогенезе эндотелиальной дисфункции принадлежит оксиду азота (NO) – одному из наиболее значимых регуляторов эндотелиально-сосудистой системы, оказывающему сосудорасширяющее действие [14, 42–45].

Уменьшение эндотелийзависимой релаксации сосудистой стенки установлено также у детей и подростков с СД 1 вне зависимости от наличия или отсутствия у них сосудистых осложнений при проведении пробы с реактивной гиперемией. В процессе исследования было показано, что количество десквамиро-

ванных эндотелиоцитов в крови больных СД 1 превышало значения таковых в группе контроля почти вдвое, что позволило сделать вывод о повреждающем действии хронической гипергликемии у детей и подростков с СД 1 на эндотелий сосудов и формирование эндотелиальной дисфункции даже при отсутствии диабетических осложнений. Показана прогностическая значимость снижения уровня NOx в моче у детей с СД 1 на формирование и прогрессирование автономной нейропатии [46]. Оценивая полученные результаты, автор пришел к заключению, что снижение уровня оксида азота менее 60 мкг/мл – неблагоприятный фактор в плане развития клинических признаков автономной нейропатии в ближайшие два года.

Другой важнейший регулятор функционального состояния эндотелия – эндотелин-1 (ЕТ-1), представляющий собой вазоконстрикторный полипептид, рассматриваемый как маркер и предиктор тяжести и исхода различных сосудистых заболеваний. Известно, что образование ЕТ-1 происходит в эндотелиальных клетках – как на поверхности, так и внутри клеточной мембраны эндотелия, а также на поверхности подлежащих гладкомышечных клеток (ГМК). ЕТ-1 действует паракринным способом на рецепторы гладких мышц сосудов, вызывая их сокращение и рост, и аутокринно-/паракринным способом – на эндотелиальные клетки, вызывая релизинг вазорелаксантов и факторов роста [47–50].

Клинические исследования, посвященные определению содержания эндотелина-1 в моче у детей и подростков с СД 1 (с диабетической нефропатией), установили двукратное увеличение концентрации ЕТ-1 по сравнению с группой больных без осложнений. Причем наиболее высокие значения отмечены у детей и подростков с протейнурической стадией нефропатии или с сочетанием нефропатии и ретинопатии. Несмотря на выявленные тенденции, не было получено статистически значимых различий между этими группами вследствие небольшой выборки больных ($n=35$) и большого разброса индивидуальных значений.

Таким образом, немногочисленность и разноречивость данных в исследованиях, посвященных изучению эндотелина-1 при СД, наличие единичных сообщений о характере изменения ЕТ-1 при осложнениях СД 1 у детей определяют актуальность изучения роли этого вазоактивного пептида в формировании и прогрессировании диабетической периферической полинейропатии, особенно у пациентов детского и подросткового возраста.

Не вызывает сомнения тот факт, что ангиогенные факторы, к которым относятся сосудистый эндотелиальный фактор роста и фактор роста фибробластов, играют стержневую роль в развитии

микрососудистых осложнений при сахарном диабете [51].

В литературе имеются единичные данные о связи VEGF с развитием сосудистых осложнений у детей и подростков, страдающих СД. Так, в исследованиях был изучен уровень VEGF в плазме крови подростков, длительно болеющих СД 1 [52, 53], сделана попытка предсказать возникновение постоянной микроальбуминурии по повышенному уровню VEGF у обследованных пациентов. Однако долгосрочных проспективных исследований, направленных на изучение роли VEGF в развитии диабетических осложнений, в частности ДПН, у детей и подростков проведено не было.

Среди ангиогенных эндотелиальных факторов немаловажное место занимает основной фактор роста фибробластов (*basic fibroblast growth factor*, bFGF). В связи с тем, что bFGF оказывает значительное влияние на пролиферацию клеток, синтез внеклеточного матрикса, репаративные процессы в сосудах [54, 55], представляет интерес изучение его роли в формировании диабетической периферической полинейропатии.

Известно, что гликолизирование bFGF в условиях гипергликемии приводит к значительному снижению его активности *in vitro*. Так, изучали влияние кинетики гликолизированного bFGF в сравнении с нативным bFGF на процессы митогенеза [56], образование новых капилляров и ассоциированную трансдукцию на бычьей аорте. Было отмечено снижение индукции митогенеза на 40%, уменьшение капиллярогенеза до 90% в аорте после гликолизации по сравнению с нативным bFGF. Гликолизация вызывала существенное уменьшение способности bFGF связываться с тирозинкиназными рецепторами и соответственно активировать трансдукционный каскад, ответственный как за митогенез, так и капиллярогенез в бычьей аорте. Представленные результаты чрезвычайно важны для уточнения механизма нарушенного ангиогенеза у пациентов с СД. Установлено, что при СД восстановление поврежденного эндотелия микрососудов резко нарушается, однако ведущий фактор этого нарушения точно не известен. Существует точка зрения, согласно которой в основе нарушения регенерации эндотелия при осложненном СД лежит снижение выработки факторов роста и их рецепторов, необходимых для регенерационной гиперплазии эндотелиальных клеток [25, 44, 57–62].

Таким образом, данные обзора литературы подтверждают несомненное участие дисфункции эндотелиальных и нейротрофических факторов в механизмах формирования и прогрессирования ДПН. Однако разноречивость суждений, преимущественно экспериментальный характер работ, наличие только

отдельных исследований на детском контингенте больных свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения патологических аспектов ДПН, особенно в педиатрической практике. Перспективным направлением представляется углубленное изучение патогенеза ДПН с позиций выявления взаимосвязи дисбаланса эндотелиальных и нейротрофических факторов (NO, ET-1, VEGF, bFGF, МНФ, ЦНФ), участвующих в формировании данного осложнения СД. Разработка критериев ранней диагностики и прогноза течения ДПН в детском и подростковом возрасте будет способствовать своевременному проведению патогенетически обоснованной терапии ДПН.

До настоящего времени не разработаны стандарты лечения детей и подростков с диабетической периферической полинейропатией, это связано с отсутствием четких критериев диагностики, прогноза течения данного осложнения диабета. Разработка патогенетически обоснованной, безопасной терапии ДПН у детей и подростков, являющаяся одной из задач нашего исследования, – приоритетное направление в детской диабетологии.

В последние годы у детей и подростков в качестве патогенетической терапии диабетической нейропатии все чаще используют альфа-липоевую кислоту (АЛК), обладающую выраженным антиоксидантным действием [9]. АЛК, обладая способностью к нейтрализации свободных радикалов, в значительной мере может снизить негативное влияние оксидативного стресса на клетки эндотелия, а также воспрепятствовать развитию необратимых структурных изменений сосудистой стенки капилляра. Появление в последнее время новой таблетированной формы альфа-липоевой кислоты (Тиоктацид БВ) быстрого высвобождения, позволяющей обеспечить предсказуемость фармакокинетики препарата и большую биодоступность, чем при применении обычных форм АЛК, открыло новые перспективы в лечении ДПН.

Исследования эффективности и безопасности применения препаратов альфа-липоевой кислоты у детей малочисленны. Доказана высокая эффективность и безопасность обычной формы таблетированного Тиоктацида при применении у детей и подростков в течение 8 недель в дозе 600 мг/сут [63]. Однако основным недостатком обычных форм АЛК была высокая вариабельность времени достижения максимальной концентрации АЛК в плазме (59%) даже у одного и того же пациента, в результате у отдельных больных уровень препарата в плазме и тканях мог быть ниже терапевтического. Таким образом, в целом эффективный алгоритм назначения препаратов альфа-липоевой кислоты у детей и подростков не разработан.

В ЭНЦ РАМН г. Москвы проведен анализ эффективности трехнедельной терапии Тиоктацидом БВ в дозе 1800 мг/сут у 10 пациентов с дистальной диабетической полинейропатией, находившихся на амбулаторном лечении. Исследование показало хорошую переносимость достаточно высокой дозы препарата и отсутствие реакции на лечение со стороны печеночных ферментов, что позволило рекомендовать Тиоктацид БВ для лечения подростков с ДПН.

Тем не менее вопрос об эффективности лечения ДПН у детей короткими курсами в максимально низкой дозировке продолжает оставаться актуальным. Изучение эффективности невысокой дозы Тиоктацида БВ – 600 мг/сут, по нашему мнению, представляет интерес в связи с тем, что у подростков клинические симптомы ДПН не выражены столь ярко, как у пожилых людей, у них нет выраженной болевой симптоматики, изнуряющей больного; часто ДПН носит бессимптомный характер, соответствующий субклинической стадии ДПН.

При разработке новых подходов к лечению ДПН в последние годы недостаточно внимания уделяют возможности прямого влияния на регенеративно-реиннервационные процессы в пораженных при СД нервах. Пилотной в этом отношении стала работа ученых, изучавших эффективность и безопасность применения Нейромидина у взрослых пациентов (средний возраст – 57,4 года) и предложивших включать его в комплексную терапию ДПН наряду с альфа-липоевой кислотой. Работы, посвященные изучению применения препаратов ипидакрина у детей и подростков с диабетической периферической полинейропатией, не проводились. Имеются лишь единичные сведения об эффективности применения Нейромидина в терапии демиелинизирующей и аксональной полинейропатии и периферических нейропатий у детей, не связанных с СД 1.

Решение проблемы назначения своевременной патогенетически обоснованной терапии ДПН в детском возрасте позволит снизить частоту развития этого тяжелого инвалидизирующего осложнения сахарного диабета 1-го типа, что в конечном итоге имеет не только медицинское, но и социальное значение, улучшая качество жизни молодых пациентов с СД 1.

Литература

1. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Щербачева Л.Н., Ширяева Т.Ю. Динамика заболеваемости и распространенности СД 1 типа у детей России // Достижения науки – в практику детского эндокринолога / Матер. III Всерос. науч.-практ. конф., 23–24 мая 2005 г., Москва. – М., 2005. с. 50.

2. Балаболкин М.И., Креминская В.М. Диабетическая невропатия (Лекция) // Журнал неврологии и психиатрии, 2000, №10. с. 57–64.
3. Богданов Э.И., Талантов В.В., Мухамедзянов Р.З. Диабетические нейропатии: обзор // Невролог. вестн., 2000, т. 32, № 3/4, с. 59–67.
4. Галстян Г.Р. Диабетическая нейропатия: классификация, диагностика и лечение // Consilium medicum, 2005, т. 7, №9, с. 765–768.
5. Turgut N., Karasalioglu S., Kusukugurluoglu Y., et al. Clinical utility of dorsal sural nerve conduction studies in healthy and diabetic children. In: Clin Neurophysiology 2004; 115: 1452–6.
6. Андрианова Е.А., Александрова И.И., Максимова В.П. и др. Оценка степени компенсации углеводного обмена и распространенности диабетических осложнений у детей в возрасте до 14 лет в Российской Федерации // Сахарный диабет, 2007, №1, с. 24–29.
7. Логачёв М.Ф. и соавт., 2005
8. Wysocka-Mincewicz M., Emeryk-Szajewska B., Trippenbach-Dulska H., et al. Prevalence of diabetic polyneuropathy in children with type 1 diabetes. Pediatric Diabetes: Abstracts for 31th Annual Meeting of International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (IS-PAD); 2005; 6 Suppl, 3: 27.
9. Сивоус Г.И., Строков И.А., Касаткина Э.П. Диабетическая периферическая сенсорно-моторная полиневропатия у детей и подростков: нейрофизиология, патогенез, клиника, диагностика (Пособ. для врачей) – М.: Консалта, 2002, 29 с.
10. Бурса Т.Р., Строков И.А., Новосадова М.В. и др. Критерии диагностики диабетической полинейропатии при популяционном исследовании // Пробл. эндокринолог., 2004, т. 50, № 1, с. 9–13.
11. Комкова М.В. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании диабетической периферической полинейропатии у детей и подростков / Дисс. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2006, 194 с.
12. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая невропатия: пособие для врачей. – М.: Медицина, 2000, с. 39–42.
13. Жукова Л.А. Диагностика и лечение диабетической нейропатии: метод, рекомендации. – Курск: КГМУ, 2001, 29 с.
14. Салтыков Б.Б., Пауков В.С. Диабетическая микроангиопатия. – М.: Медицина, 2002, с. 48–71.
15. Баринов А.Н. Клинические проявления, патогенез и лечение болевого синдрома при дистальной симметричной сенсомоторной диабетической полиневропатии / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2002, 23 с.
16. Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В. Диабетическая периферическая сенсорно-моторная нейропатия. Патогенез, клиника, диагностика / Метод. рекомендации для эндокринологов, терапевтов, хирургов, невропатологов. Центр «Диабетическая стопа» международной программы «Диабет». – М., 2002, 22 с.
17. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. – М.: Универсум Паблишинг, 2002, 391 с.
18. Seki M., Tanaka T., Nawa H., et al. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in early retinal neuropathy of streptozotocin-induced diabetes in rats: therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor for dopaminergic amacrine cells. Diabetes 2004; 53 (9): 2412–9.
19. Rask-Madsen C., King G.L. Proatherosclerotic mechanisms involving protein kinase C in diabetes and insulin resistance. Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology 2005; 25: 487.
20. Балаболкин М.И. Диабетология. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.
21. Дедов И.И., М.В. Шестакова, Т.В. Кочемасов и др. Дисфункция эндотелия в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета // Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова, 2001, т. 87, №8, с. 1073–1084.
22. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. и др. Специфические хронические осложнения сахарного диабета I типа у детей и подростков: пособ. для врачей. – М., 2004, 70 с.
23. Milsom A.B., Jones C.J.H., Goodfellow J., et al. Abnormal metabolic fate of nitric oxide in type 1 diabetes mellitus. Diabetologia 2002; 45: 1515–22.
24. Boulton A.J.M., Vinik A.I., Arezzo J.C., et al. Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005; 28: 956–62.
25. Nakagawa T., Sato W., Sautin Y.Y., et al. Uncoupling of vascular endothelial growth factor with nitric oxide as a mechanism for diabetic vasculopathy. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 736–45.
26. Malik R.A., Veves A. (editors). Pathogenesis of human diabetic neuropathy. Diabetic neuropathy: clinical management: Totowa N.J.: Humana Press; 2007. p. 231–42.
27. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. – М.: Универсум Паблишинг, 2006, с. 565–566.
28. Kempler P. Neuropathies. Nerve dysfunction of diabetic and other origin. Edited by P. Kempler. – Berlin: Springer, 2002. p. 49–69.
29. Ekberg K., Brismar T., Johansson B.-L., et al. Amelioration of sensory nerve dysfunction by C-Peptide in patients with type 1. Diabetes 2003, 52: 536–41.
30. Жукова Л.А., Лебедев Т.Ю., Гуламов А.А. Количественная оценка выраженности нейропатии у больных сахарным диабетом, ее профилактика и лечение / Метод. рекоменд. – М., 2003, 24 с.
31. Cameron N.E., Eaton S.E., Cotter M.A., Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Diabetol 2001; 44: 1973–88.
32. Котов С.В., Рудакова И.Г. Клиника и диагностика диабетической автономной нейропатии // Врач, 2000, №1, с. 23–24.
33. Eaton M.J., Blits B., Ruitenberg M.J., et al. Amelioration of chronic neuropathic pain after partial nerve injury by adeno-associated viral (AAV) vector-mediated over-expression of BDNF in the rat spinal cord. Gene Therapy 2002; 9 (20):

- 1387–95.
34. *Leininger P., Gina M.V., Brain Andrea M.* Three exercise paradigms differentially improve sensory recovery after spinal cord contusion in rats. *J Peripher Nerv Syst* 2004; 9(1): 26.
 35. *Wellmer A., Misra V.P., Sharief M.K., et al.* A double-blind placebo-controlled clinical trial of recombinant human brain-derived neurotrophic factor (rhBDNF) in diabetic polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2001; 6 (4): 204–10.
 36. *Calcutt N.A., Jolivalt C.G., Fernyhough P.I.* Growth factors as therapeutics for diabetic neuropathy. *Current Drug Targets* 2008; 9 (1): 47–59.
 37. *Галстян Г.Р.* Хронические осложнения сахарного диабета: этиопатогенез, клиника, лечение // *Русс. мед. журнал*, 2002, т. 10, №27, с. 1266–1269.
 38. *Feldman E.L.* Oxidative stress and diabetic neuropathy: a new understanding of an old problem. *J Clin Invest* 2003; 111: 431–3.
 39. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Сахарный диабет: рук-во для врачей. – М.: Универсум Паблишинг, 2003, 450 с.
 40. *Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.E.M., et al.* Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341–50.
 41. *Russell J.W.* High glucose-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurons. *FASEB J* 2002; 16: 1738–48.
 42. *Бондарь И.А., Климонтов В.В., Поршеников И.А.* Оксид азота и диабетические ангиопатии // *Сахарный диабет*, 2000, №3, с. 9–11.
 43. *Гомазков О.А.* Системы нейрохимической регуляции при патологии мозга // *Биомедицинская химия*, 2004, т. 50, вып. 4, с. 321–343.
 44. *Schrijvers B.F., De Vriese A.S., Flyvbjerg A.* From hyperglycemia to diabetic kidney disease: The Role of metabolic, hemodynamic, intracellular factors and growth factors/cytokines. *Endocrine Rev* 2004; 25 (6): 971–1010.
 45. *Krishnan A.V., Kiernan M.C.* Altered nerve excitability properties in established diabetic neuropathy. *Brain* 2005; 128 (5): 1178–87.
 46. *Цымбал Д.М.* Формирование и течение автономной нейропатии у детей, больных сахарным диабетом / Автореф. дис. ... канд. мед. наук – Саратов, 2003, 22 с.
 47. *Гомазков О.А.* Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов // *Успехи физиол. наук.*, 2000, т. 31, №4, с. 48–62.
 48. *Гомазков О.А.* Эндотелии в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // *Кардиология*, 2001, №2, с. 50–58.
 49. *Маянская С.Д., Куимов А.Д.* Эндотелиальная дисфункция и острый коронарный синдром // *Росс. кардиол. журнал*, 2001, т. 28, №2, с. 76–84.
 50. *Kakizawa H., Itoh M., Itoh Y., et al.* The relationship between glycemic control and plasma vascular endothelial growth factor and endothelin-1 concentration in diabetic patients. *Metabolism* 2004; 53 (5): 550–5.
 51. *Gharbia K., El-Sayed Mohamed, Muchaneta Kubara E.C., et al.* An association between diabetic microvascular complications and vascular endothelial growth factor (VEGF). *Kidney Forum* 2000; 2 (2): 33–7.
 52. *Chiarelli F., Spagnoli A., Basciani F., et al.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) in children, adolescents and young adults with type I diabetes mellitus: relation to glycaemic control and microvascular complications. *Diabet Med* 2000; 17: 650–6.
 53. *Santilli F., Spagnoli A., Mohn A., et al.* Increased vascular endothelial growth factor serum concentrations may help to identify patients with onset of type I diabetes during childhood at risk for developing persistent microalbuminuria. *J Clin Endocrin & Metabol* 2001; 86 (8): 3871–6.
 54. *Wallenberger J.* Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 554–60.
 55. *Lobmann R., Schultz G., Lehnert H.* Proteases and the diabetic foot syndrome: mechanisms and therapeutic implications. *Diabet Care* 2005; 28: 461–71.
 56. *Duraisamy Y., Slevin M., Smith N., et al.* Effect of glycation on basic fibroblast growth factor induced angiogenesis and activation of associated signal transduction pathways in vascular endothelial cells: Possible relevance to wound healing in diabetes. *Angiogenesis* 2001; 4 (4): 277–88.
 57. *Черенкевич С.Н., Мартинович Г.Г.* Регуляция роста нейритов // *Успехи физиол. наук*, 2001, т. 32, №3, с. 23–39.
 58. *Юшков П.В., Опаленов К.В.* Морфогенез микроангиопатий при сахарном диабете // *Сахарный диабет*, 2001, №1, с. 53–56.
 59. *Гомазков О.А.* Нейрохимия ишемических и возрастных заболеваний мозга: информационно-аналитическое издание. – М.: Мед-практика-М, 2003. – 200 с.
 60. *Loot M.A., Kenter S.B., Au F.L., et al.* Fibroblasts derived from chronic diabetic ulcers differ in their response to stimulation with EGF, IGF-I, bFGF and PDGF-AB compared to controls. *Eur J Cell Biol* 2002; 81 (3): 153–60.
 61. *Liu R., Desta T., He H.* Diabetes alters the response to bacteria by enhancing fibroblast apoptosis. *Endocrin* 2004; 145 (6): 2997–3003.
 62. *Tanii M., Yonemitsu Y., Fujii T., et al.* Diabetic microangiopathy in ischemic limb is a disease of disturbance of the platelet-derived growth factor-BB/Protein Kinase C Axis but not of impaired expression of angiogenic factors *Circul Research* 2006; 98: 55.
 63. *Сивоус Г.И.* Альфа-липовая кислота в лечении диабетической периферической полиневропатии у детей и подростков // *Фарматека*, 2003, т. 71, №8, с. 1–9.