

Ю.В. Каракулова, Н.Б. Кайгородова, Е.А. Батуева

Кафедра неврологии лечебного факультета им. проф. В.П. Первушина, ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России

Активация гуморального серотонина и эндогенных нейротрофинов под влиянием терапии при диабетической периферической невропатии

У 82 больных диабетической периферической невропатией (ДПН) изучены показатели болевого, психологического статуса, концентрации серотонина сыворотки и тромбоцитов крови и уровень мозгового нейротрофического фактора (МНФ) и фактора роста нервов (ФРН). 30 больным ДПН наряду со стандартным лечением, направленным на нормализацию углеводного обмена, вводили актовегин в дозе 10,0 мл внутривенно, струйно в течение 10 дней. До лечения интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составила $5,94 \pm 1,2$ балла, по шкале PainDETECT — $29,6 \pm 6,24$ балла. Отмечен субклинический уровень тревоги и депрессии. Количество серотонина (в нг/мл) в сыворотке ($90,39 \pm 55,43$) и тромбоцитах ($298,13 \pm 80,33$) крови было ниже, чем в контроле. Содержание МНФ в сыворотке крови при ДПН также оказалось существенно ниже ($419,27 \pm 132,7$ пг/мл, $p < 0,04$), чем в контроле. После лечения в группе больных, получавших актовегин, отмечалось более значимое уменьшение болевого синдрома по ВАШ ($3,5 \pm 0,6$ см, $p = 0,005$), PainDETECT ($19,4 \pm 4,1$ балла, $p = 0,005$), снижение степени тревоги и депрессии по шкале Бека ($11,4 \pm 1,4$ балла, $p = 0,001$), повышение уровня МНФ до $979,71 \pm 289,9$ пг/мл. Уровень серотонина сыворотки и тромбоцитов крови повысился до $206,13 \pm 78,3$ и $477,06 \pm 114,45$ нг/мл соответственно, что свидетельствует о правильном выборе лечения ДПН.

Ключевые слова: актовегин, диабетическая периферическая невропатия, нейротрофические факторы, серотонин.

Контакты: Юлия Владимировна Каракулова julia.karakulova@mail.ru

Для ссылки: Каракулова ЮВ, Кайгородова НБ, Батуева ЕА. Активация гуморального серотонина и эндогенных нейротрофинов под влиянием терапии при диабетической периферической невропатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(3):13–7.

Diabetic peripheral neuropathy therapy-induced activation of humoral serotonin and endogenous neurotrophins

Yu.V. Karakulova, N.B. Kaigorodova, E.A. Batueva

Department of Neurology, Prof. V.P. Pervushin Faculty of Therapeutics, Acad. E.A. Vagner Perm State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

The indicators of pain and psychological status, the concentrations of serum serotonin and blood platelets, and the levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor were studied in 82 patients with diabetic peripheral neuropathy (DPN). Along with conventional treatment aimed to normalize carbohydrate metabolism, 30 patients with DPN received actovegin in an intravenous, jetwise dose of 10.0 ml for 10 days. Prior to treatment, their pain intensity was 5.94 ± 1.2 and 29.6 ± 6.24 scores according to a visual analogue scale (VAS) and PainDETECT, respectively. The subclinical level of anxiety and depression was noted. The amount of serotonin in the serum (90.39 ± 55.43 ng/ml) and blood platelets (298.13 ± 80.33 ng/ml) was lower than that in the control. The content of serum BDNF in DPN was also substantially lower (419.27 ± 132.7 pg/ml; $p < 0.04$) than that in the control. After treatment, the actovegin group showed a more significant reduction in pain syndrome according to the VAS (3.5 ± 0.6 cm; $p = 0.005$) and PainDETECT (19.4 ± 4.1 scores, $p = 0.005$), a decrease in the degree of anxiety and depression according to the Beck inventory (11.4 ± 1.4 scores; $p = 0.001$), and an increase in BDNF levels up to 979.71 ± 289.9 pg/ml. Serum serotonin and blood platelets increased up to 206.13 ± 78.3 and 477.06 ± 114.45 ng/ml, respectively; which is indicative of the correct choice of the treatment for DPN.

Key words: actovegin, diabetic peripheral neuropathy, neurotrophic factors, serotonin.

Contact: Yuulia Vladimirovna Karakulova julia.karakulova@mail.ru

For references: [Karakulova YuV, Kaigorodova NB, Batueva EA. Diabetic peripheral neuropathy therapy-induced activation of humoral serotonin and endogenous neurotrophins. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2013;(3):13–7.]

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2333>

Диабетическая периферическая невропатия (ДПН) является наиболее частым осложнением сахарного диабета (СД), ее распространенность колеблется от 50 до 60%. ДПН имеет мультифакторный патогенез, из шести известных теорий ее развития на сегодняшний день наиболее признанными являются две: метаболическая теория, объясняющая развитие ДПН повреждающим влиянием хронической ги-

пергликемии на нервную ткань (преимущественно вследствие оксидативного стресса) [1, 2], и сосудистая теория, выделяющая в качестве основного фактора ишемию периферических нервов [3].

По данным российского исследования ЕРИС, невропатическая боль при ДПН наблюдается в 10% случаев и по распространенности уступает только боли в спине [4]. Изу-

чение механизмов развития боли и поиск эффективных способов обезболивания остаются центральными проблемами медицинской науки. Значимым фактором развития хронической боли является несостоятельность эндогенных анальгетических систем, в том числе антиноцицептивной серотонинергической [5]. Уменьшение содержания серотонина приводит к ослаблению анальгетического эффекта, снижению болевых порогов, повышению частоты болевых синдромов [6–8]. Генетические исследования показали, что структура тромбоцитарного и мозгового серотонинового транспортера кодируется одним и тем же геном, что может быть связано с общим эмбриональным происхождением этих двух различных клеток [9]. Идентичность рецепторов тромбоцитов и серотонинергических нейронов положена в основу теории о сходстве системы «тромбоциты – плазма» и системы «пресинаптические окончания – экстрацеллюлярная жидкость» [10, 11]. Эти факты свидетельствуют о том, что гуморальное звено представляет собой доступную и адекватную модель серотониновой системы ЦНС. Кроме того, известно, что серотонин уже на ранних этапах внутриутробного развития оказывает активирующее влияние на процессы нейрорегенерации [12]. В экспериментальных работах установлено, что нейропластические репаративные процессы нервной ткани, стимуляция роста нервных клеток обеспечиваются нейротрофическими факторами (фактор роста нервов – ФРН, мозговой нейротрофический фактор – МНФ, глиальный нейротрофический фактор и др.) [13]. Основным источником молекул МНФ в сыворотке крови служат тромбоциты, которые связывают, депонируют и высвобождают МНФ в ответ на внешние стимулы [14]. Поскольку в эмбриональном периоде тромбоциты и нейроны развиваются из одного и того же предшественника в нервном гребешке [15], концентрация МНФ в периферической крови может отражать уровень синтеза МНФ в ЦНС (как это в настоящее время доказано для серотонина) [16]. В 2002 г. F. Karege и соавт. [17] продемонстрировали наличие корреляции между концентрацией МНФ в плазме крови и головном мозге у крыс, а также доказали возможность проникновения нейротрофических факторов через гематоэнцефалический барьер.

Проблема лечения невропатической боли при ДПН остается актуальной. К 2010 г. проведено более 30 рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований эффективности лечения ДПН, при этом отмечено, что у большого процента больных не удается добиться значительного уменьшения или прекращения боли [18]. В лечении ДПН наряду с основной (гипогликемической) терапией используют метаболические, сосудистые и антиоксидантные средства. Показано, что сниженный эндоневральный кровоток при ДПН может быть скорректирован несколькими препаратами, модифицирующими течение заболевания, в том числе актовегином [19, 20]. Актовегин оказывает инсулиноподобное действие, стимулируя транспорт глюкозы, пируватдегидрогеназу и окисление глюкозы [2, 21]. D. Ziegler и соавт. [21], резюмируя результаты клинического исследования, отмечают эффективность внутривенного введения актовегина в дозе 2000 мг/сут однократно, курс лечения – 20 дней с последующим назначением внутрь (1800 мг/сут) в течение 140 дней в отношении снижения невропатических симптомов, повышения порога вибрационной чувствительности

(VPT) и улучшения качества жизни у пациентов с симптоматической ДПН при СД 2-го типа [21]. Механизмы, благодаря которым актовегин проявляет эффект в отношении невропатических симптомов, окончательно не выяснены. В литературе мы не обнаружили клинических исследований влияния актовегина на нейротрофические факторы у больных ДПН.

Цель исследования – изучить болевой, психовегетативный статус, количественное содержание гуморального серотонина и эндогенных нейротрофических факторов в крови больных ДПН до и после лечения актовегином.

Пациенты и методы. Обследовано 82 больных (51 женщина и 31 мужчина) с ДПН. Среди обследованных было 66 больных СД 2-го типа и 16 больных СД 1-го типа. Длительность заболевания составила от 2 до 25 лет, в среднем $7,1 \pm 2,65$ года. У 58 больных выявлена дистальная сенсомоторная форма ДПН, у 24 – смешанная (автономная и сенсомоторная). Стадию ДПН оценивали по классификации, предложенной P. Dyck и P. Thomas. Степень компенсации углеводного обмена определяли по уровню гликозилированного гемоглобина. Клиническое исследование включало оценку жалоб, данных анамнеза, неврологическое обследование с использованием шкалы NDS. Всем больным проведено комплексное тестирование болевого статуса с применением визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) боли, опросников PainDETECT и DN4 для выявления невропатической боли. Психологическое состояние оценивали по шкале депрессии Бека, госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), опроснику Спилберга (реактивная и личностная тревожность). Концентрацию серотонина в сыворотке и тромбоцитах крови (в нг/мл) определяли посредством иммуноферментного твердофазного анализа с помощью тест-системы ELISA, содержание нейротрофических факторов (МНФ, ФРН) – с помощью иммуноферментных наборов. Контролем служили 20 практически здоровых, соответствующего пола и возраста. Для оценки влияния нейротрофической терапии на болевой, психовегетативный статус и количественные показатели серотонина крови 30 больных ДПН наряду со стандартной терапией, направленной на нормализацию углеводного обмена, получали актовегин в дозе 10 мл внутривенно струйно в течение 10 дней. Исследование проводилось с разрешения этического комитета при наличии письменного согласия больного.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью интегрированного пакета для статистического анализа Statistica v.6. Для сравнения независимых выборок непараметрических данных использовали критерий Манна – Уитни, для сравнения показателей до и после лечения – критерий Вилкоксона. При исследовании корреляционной зависимости применяли коэффициент Спирмена (R). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования. Средний уровень гликозилированного гемоглобина у больных СД до лечения составил $9,18 \pm 2,1\%$. Жалобы на боль в голенях, жжение и зуд в стопах предъявляли 62 (75%) пациента. Сенсорные нарушения в виде расстройства болевой чувствительности выявлены у 60 (72%) обследованных, температурной чувствительности – у 41 (50%), тактильной – у 21 (25,6%), вибрационной – у 72 (88%). Снижение и выпадение ахилловых рефлексов отмечалось у 70% пациентов, коленных –

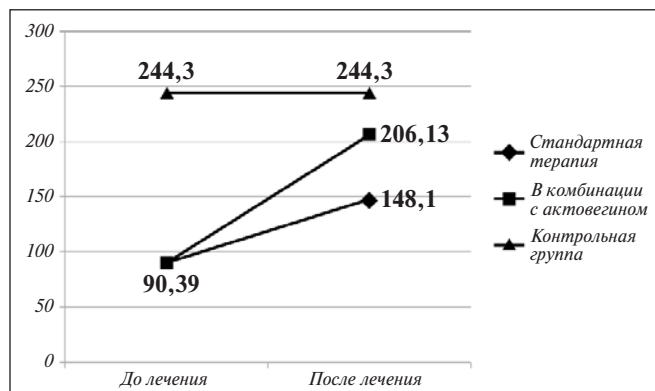


Рис. 1. Динамика показателей серотонина сыворотки крови (в нг/мл) у больных ДПН до и после лечения

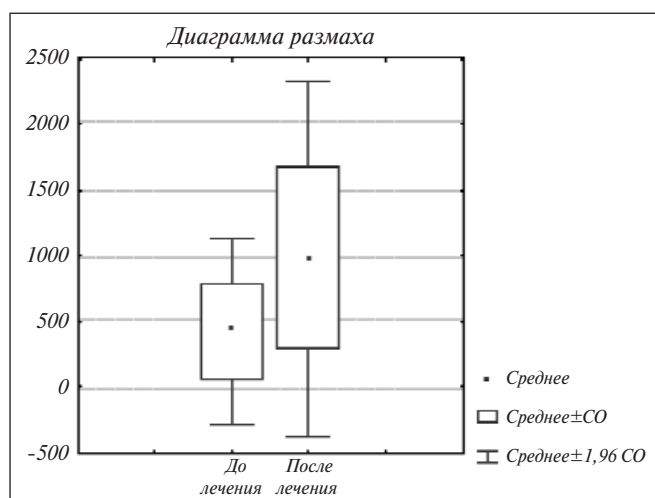


Рис. 2. Концентрация МНФ в сыворотке крови у больных ДПН до и после лечения. CO – стандартное отклонение

у 24,5% (20). До лечения средний балл объективных неврологических симптомов по шкале NDS составил $8,68 \pm 1,29$. Интенсивность боли по ВАШ – $5,94 \pm 1,2$ балла. По опроснику DN4 у 64 пациентов боль на момент обследования имела невропатический характер (в среднем $5,9 \pm 1,53$ балла). По шкале PainDETECT средний балл составил $27,8 \pm 6,42$. В эмоционально-личностной сфере у больных ДПН до лечения выявлен субклинический уровень тревоги ($9,40 \pm 3,23$ балла) и депрессии ($8,92 \pm 3,62$) по шкале HADS, что достоверно выше аналогичных показателей в группе контроля ($4,8 \pm 2,5$ и $3,1 \pm 1,9$ балла, $p < 0,01$), значимое повышение уровня депрессии по шкале Бека до $14,5 \pm 8,22$ балла, что достоверно ($p < 0,001$) превышало контрольные значения ($4,2 \pm 1,9$ балла). Среднее значение реактивной тревожности до лечения составило $38,94 \pm 6,8$ балла у больных ДПН и $32,6 \pm 2,9$ балла в группе контроля ($p < 0,05$), личностной тревожности – соответственно $48,20 \pm 6,44$ и $37,1 \pm 3,9$ балла ($p < 0,01$).

Уровень серотонина сыворотки крови у лиц с болевой формой ДПН ($n=62$) составил $90,39 \pm 55,43$ нг/мл, что значительно ($p < 0,001$) ниже, чем в контрольной группе ($244,6 \pm 41,7$ нг/мл), уровень серотонина тромбоцитов крови ($298,13 \pm 80,33$ нг/мл) также был достоверно ($p < 0,05$) меньше у больных ДПН, чем в контрольной группе –

$540,14 \pm 81,69$ нг/мл. Количественное содержание серотонина в сыворотке ($218,94 \pm 72,11$ нг/мл) и тромбоцитах ($348,0 \pm 66,22$ нг/мл) крови у лиц с ДПН, не страдающих болевой синдромом, было выше и незначимо отличалось как от значений у больных ДПН с невропатической болью, так и от показателей в контрольной группе. Корреляционный анализ показал отрицательную зависимость количественного содержания серотонина сыворотки крови от показателей глюкозы крови ($R = -0,554089$) и степени невропатической боли по шкале PainDETECT ($R = -0,560708$). Уровень серотонина в тромбоцитах коррелировал с возрастом больных ($R = -0,684211$) и показателями по шкале невропатической боли DN4 ($R = -0,515311$). У больных ДПН содержание МНФ сыворотки крови составило в среднем $419,27 \pm 132,7$ пг/мл и оказалось существенно ($p < 0,04$) ниже, чем у здоровых ($827,7 \pm 227,5$). Содержание ФРН в периферической крови у пациентов с ДПН было минимальным ($0,89 \pm 0,36$ пг/мл) и практически не отличалось от значений в группе контроля.

После лечения у больных ДПН отмечалось улучшение субъективных и объективных показателей (см. таблицу). При оценке объективных неврологических симптомов по шкале NDS после курса лечения общая сумма баллов составила $6,8 \pm 1,1$. В группе больных, получавших актовегин дополнительно к стандартной терапии, выявлены значимое относительно исходного уменьшение болевого синдрома по ВАШ ($3,5 \pm 0,6$ см, $p = 0,005$), невропатического компонента боли по опроснику DN4 ($4,00 \pm 1,67$ балла, $p = 0,005$), шкале PainDETECT ($19,4 \pm 4,1$ балла, $p = 0,005$). При анализе тревожно-депрессивных нарушений после терапии актовегином отмечено снижение уровня тревоги ($4,72 \pm 3,31$ балла) и депрессии ($5,18 \pm 3,12$ балла) по шкале HADS и по шкале Бека (до $11,4 \pm 1,4$ балла), что достоверно отличалось ($p = 0,001$) от исходных данных. Среднее значение реактивной и личностной тревожности составило $34,90 \pm 4,03$ и $46,63 \pm 7,02$ балла соответственно и не отличалось от показателей до лечения.

Уровень серотонина в сыворотке крови после курса лечения актовегином составил $206,13 \pm 78,3$ нг/мл, что выше ($p = 0,043$), чем до лечения, также достоверно ($p = 0,03$) выросло значение серотонина тромбоцитов (до $477,06 \pm 114,45$ нг/мл; рис.1). У больных, получавших дополнительно к стандартному лечению актовегин, статистически достоверно ($p = 0,007$) по сравнению с результатами до терапии повысился уровень МНФ (до $979,71 \pm 289,9$ пг/мл); у пациентов, получавших лишь базисное лечение, уровень МНФ увеличился статистически недостоверно ($622,8 \pm 312,2$ пг/мл) по сравнению с исходным показателем (рис. 2). Содержание ФРН после курса лечения в обеих группах больных увеличилось незначимо по сравнению с исходным. При сравнительном анализе групп больных, получавших стандартный курс лечения и лечение в комбинации с актовегином, значимые различия получены по ВАШ, шкалам PainDETECT, депрессии Бека, уровню серотонина сыворотки крови.

Обсуждение. Хроническая невропатическая боль у больных ДПН сопровождается истощением гуморального серотонинового пула как свободного в сыворотке, так и депонированного в тромбоцитах. Корреляционный анализ (коэффициент Спирмена) выявил достоверную отрицательную связь интенсивности невропатической боли по шкале

Динамика клинико-лабораторных показателей у больных ДПН до и после лечения

Показатель	Число больных	До лечения	После лечения	p
ВАШ, см	82	5,94±1,2	3,5±0,6	0,005
PainDETECT, баллы	80	27,8±6,42	4,00±1,67	0,005
ДН4, баллы	80	5,9±1,53	19,4±4,1	0,005
HADS, баллы:				
тревога	82	9,40±3,23	4,72±3,31	0,005
депрессия	82	8,92±3,62	5,18±3,12	0,022
Шкала Бека, баллы	81	14,5±8,22	11,4±1,4	0,032
Тест Спилбергера, баллы:				
РТ	80	38,94±6,8	34,90±4,03	0,59
ЛТ	80	48,20±6,44	46,63±7,02	0,54
Уровень серотонина, нг/мл:				
в сыворотке крови	38	90,39±55,43	206,13±78,3	0,043
в тромбоцитах	24	298,13±80,33	477,06±114,45	0,03
МНФ, пг/мл	16	419,27±132,7	979,71±289,9	0,007
ФРН, пг/мл	16	0,89±0,36	1,02±0,26	0,12

Примечание. Использован критерий Вилкоксона. РТ — реактивная тревожность, ЛТ — личностная тревожность.

PainDETECT с количественным содержанием серотонина в сыворотке и тромбоцитах крови, что свидетельствует о несомненной вовлеченности данного нейромедиатора в патогенетические механизмы развития хронического болевого синдрома при ДПН. Как показано в нескольких проведенных нами исследованиях, содержание тромбоцитарного и сывороточного серотонина может быть маркером интенсивности боли и дополнительным критерием ее объективной оценки при разных типах болевых синдромов [7, 8]. С учетом данных литературы [10, 11] о том, что гуморальное звено представляет собой доступную и адекватную модель изучения церебральной серотониновой системы, нами выдвинуто предположение, что снижение концентрации серотонина в крови свидетельствует о снижении функциональной активности церебральной серотонинергической системы в условиях ее высокой антиноцицептивной активности.

Патогенетически обоснованная нейротрофическая терапия актовегином у больных ДПН приводит к уменьшению интенсивности невропатической боли, степени неврологического дефицита, оптимизации неврологического, психологического статуса, улучшению повседневной активности. Интересно, что у больных, получавших наряду с базисным лечением актовегин, наблюдается существенное повышение содержания серотонина в сыворотке и тромбоцитах периферической крови. Эти результаты можно трактовать двояко: непосредственное влияние полипептидного препарата актовегин на серотонин периферической крови

или активацию серотонинергической антиноцицептивной системы головного мозга и последующее уменьшение боли у пациентов с ДПН, с одной стороны, и непосредственное воздействие базисной терапии в сочетании с актовегином на патогенетические механизмы развития нейропатических симптомов при ДПН, с другой. Уменьшение повреждающего влияния хронической гипергликемии и ишемии на нервную ткань, снижение степени оксидативного стресса благодаря адекватному лечению способствуют улучшению субъективных и объективных проявлений заболевания, снижению интенсивности боли, выраженности тревожно-депрессивных нарушений, что вторично приводит к возмещению серотонинового пула в гуморальном и церебральном звене.

Применение актовегина у больных ДПН способствует также активизации нейротрофических процессов, что проявляется повышением уровня МНФ в периферической крови и оптимизацией болевого, психологического и неврологического статуса. Предложенная схема лечения, безусловно, не является оптимальной для терапии ДПН, поскольку данное осложнение СД требует длительного лечения высокими дозами актовегина, как показали многоцентровые плацебоконтролируемые исследования [2, 19, 21]. Однако полученные данные о влиянии актовегина на уровень серотонина и нейротрофических факторов крови могут быть положены в основу дальнейших исследований механизма его действия и клинической эффективности при ДПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. Diabetes Care. 2004;27(6):1458–86. DOI: 10.2337/2Fdiacare.27.6.1458.
2. Ziegler D, Sohr CG, Nourooz-Zadeh J. Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy. Diabetes Care. 2004;27(9):2178–83. DOI: 10.2337/2Fdiacare.27.9.2178.
3. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE; EURO-DIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med. 2005;352(4):341–50. DOI: 10.1056/2FNEJMoa032782.
4. Яхно НН. Боль. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 303 с.
5. Кукушкин МЛ., Хитров НК. Общая патология боли. Москва: Медицина; 2004. 144 с.

- [Kukushkin ML. Obshchaya patologiya boli. Moskva: Meditsina; 2004. 144 p.]
6. Данилов АБ. Нейропатическая боль. Москва: Боргес; 2007. 198 с.
 - [Danilov AB. Neyropaticheskaya bol'. Moskva: Borges; 2007. 198 p.]
 7. Каракулова ЮВ, Шутов АА. Изучение гуморального звена серотонинергической системы при хронических болевых синдромах. Российский журнал боли. 2011;2:10–1.
 - [Karakulova YuV, Shutov AA. Izuchenie gumoral'nogo zvena serotoninergicheskoy sistemy pri khronicheskikh bolevykh sindromakh. Rosciyskiy zhurnal boli. 2011;2:10–1.]
 8. Каракулова ЮВ, Шутов АА. Количественное определение серотонина сыворотки крови в диагностике головных болей напряжения. Клиническая и лабораторная диагностика. 2006;1:9–10.
 - [Karakulova YuV, Shutov AA. Quantitative determination of serum serotonin in the diagnosis of tension headache. Klinicheskaya laboratornaya i diagnostika. 2006;1:9–10.]
 9. Kroeze WK. The molecular biology of serotonin receptors therapeutic implication for the interface of mood and psychosis. Biol Psychiatry. 1998;44(11):1128–42. DOI: 10.1016%2FS0006-3223%2898%2900132-2.
 10. Ткаченко АА. Содержание серотонина в плазме крови и тромбоцитах и показатели захвата серотонина тромбоцитами при нарушении половой идентичности у лиц с аномальным сексуальным поведением. Российский психиатрический журнал. 1997;3:37–40.
 - [Tkachenko AA. Soderzhanie serotonina v plazme krovi i trombotsitakh i pokazateli zakhvata serotonina trombotsitami pri narushenii polovoy identichnosti u lits s anomal'nym seksual'nym povedeniem. Rosciyskiy psikiatricheskii zhurnal. 1997;3:37–40.]
 11. Artigas F. Increased plasma free serotonin but unchanged platelet serotonin in bipolar patients treated chronically with lithium. Psychopharmacology (Berl). 1989;99(3):328–32. DOI: 10.1007%2FBF00445552.
 12. Отеллин ВА. Формирование патологий головного мозга в эмбриональный период. Природа. 2003;(9):23–8.
 - [Otellin VA. Formirovanie patologiy golovnogogo mozga v embrional'nyy period. Priroda. 2003;(9):23–8.]
 13. Гомазков ОА. Плейотропные эффекты нейротрофинов. Принципы терапевтического действия церебролизина. Москва: ООО КДМ; 2010. 136 с.
 - [Gomazkov OA. Pleyotropnye efekty neyrotrofinov. Printsipy terapevticheskogo deystviya tserebrolizina. Moscow: OOO KDM; 2010. 136 p.]
 14. Fujimura H, Altar C, Chen R et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. Tromb Haemost. 2002;87(4):728–34.
 15. Pearse AG. The common peptides and the citochemistry of their cells of origin. Basic Appl Histochem. 1980;24(2):63–73.
 16. Lesch KP, Bengel D, Heils A et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science. 1996;274(5292):1527–31.
 17. Karege F, Perrez G, Bondolfi G et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. Psychiatry Res. 2002;109(2):143–8. DOI: 10.1016%2FS0165-1781%2802%2900005-7.
 18. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. Pain. 2010;150(3):573–81. DOI: 10.1016/j.pain.2010.06.019.
 19. Строков ИА, Моргоева ФА. Стратегия профилактики и лечения неврологических осложнений сахарного диабета. В сб.: Опыт применения актовегина в эндокринологии. Москва; 2005. С. 47–55.
 - [Strokov IA, Morgoeva FA. Strategiya profilaktiki i lecheniya nevrologicheskikh oslozhneniy sakharnogo diabeta. V sb.: Opyt primeneniya aktovegina v endokrinologii. Moscow; 2005. P. 47–55.]
 20. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. Pain. 2007;132(2):237–51. DPO: 10.1016%2Fj.pain.2007.08.033. Epub 2007 Oct 24.
 21. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B et al. Treatment symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2009;32(8):1479–84. DOI: 10.2337/dc09-0545. Epub 2009 May 26.