

10. Dringen R. Glutathione metabolism and oxidative stress in neurodegeneration / Dringen R. // Eur. J. Biochem. – 2000. – Vol. 267. – P. 4903–4903.

11. Dringen R. Glutathione pathways in the brain / R. Dringen, J. Hirrlinger // Biol. Chem. – 2003. – Vol. 384, N 4. – P. 505–516.

12. Evidence for Accelerated Rates of Glutathione Utilization and Glutathione Depletion in Adolescents With Poorly Controlled Type 1 Diabetes / D. Darmaun, S. D. Smith, S. Sweeten [et al.] // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 190–196.

13. Glutathione metabolism and its implications for health / Guoyao Wu, Yun-Zhong Fang, Sheng Yang [et al.] // Nutr. – 2004. – Vol. 134. – P. 489–492.

14. Glutathione synthesis is diminished in patients with uncontrolled diabetes and restored by dietary supplementation with cysteine and glycine / Rajagopal V. Sekhar, Siripoom V. Mckay, Sanjeet G. Patel [et al.] // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34, N 1. – P. 162–167.

15. Urso C. Oxidative stress and endothelial dysfunction / C. Urso, G. Caimi // Minerva Med. – 2011. – Vol. 102, N 1. – P. 59–77.



УДК 616.379-008.64-092.9:612.81/82-071

**О.Г. Родинський,
О.Г. Зінов'єва**

МЕХАНІЗМИ ФУНКЦІОНУВАННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра фізіології
(зав – д. мед. н., проф. О.Г. Родинський)*

Ключові слова:

*експериментальний цукровий
діабет, діабетична невропатія,
електрофізіологічні дослідження*

Key words: *experimental diabetes,
diabetic neuropathy,
electrophysiological studies*

Резюме. Актуальность изучения вопроса развития сахарного диабета и диабетической невропатии не теряет своего значения на сегодняшний день, так как с каждым годом продолжает расти количество больных диабетом и растет количество его осложнений, приводящих к увеличению инвалидности и смертности. Комплексного подхода к изучению рефлекторной дуги спинного мозга практически не было, встречаются единичные исследования отдельных ее звеньев, что не позволяет сделать конкретные выводы относительно поражения нервной системы при сахарном диабете. Применение электрофизиологических методов позволит комплексно подойти к изучению проблемы диабетической невропатии на экспериментальных моделях, позволит отследить все звенья рефлекторной дуги и дать полную картину поражений нервной системы, особенно на ранних сроках возникновения диабета.

Summary. The urgency of studying diabetes mellitus and diabetic neuropathy remains relevant nowadays, as each year the number of people with diabetes as well as the number of complications, increases; this leads to increased disability and death rate. Actually, there was no integrated approach to the study of spinal reflex arc, only single studies of some of its units are found; this doesn't allow to make specific conclusions about the nervous system injuries in diabetes mellitus. The usage of electrophysiological techniques provides a comprehensive approach to the problem of diabetic neuropathy in experimental models, and allows to study all the links of the reflex arc and to obtain a complete picture of the nervous system injuries, especially in early stages of diabetes.

Цукровий діабет (ЦД) – це метаболічне захворювання, яке супроводжується гіперглікемією та порушенням обміну білків та жирів, що

призводить до специфічних довготривалих мікровазкулярних та неврологічних ускладнень [13,26,48,].

За даними на 2000 рік у світі нараховувалося близько 150 млн. хворих на ЦД, а за прогнозами на 2025 рік очікується зростання їх кількості у 2 рази [1].

ЦД вважається однією з найбільш поширених хвороб, яка щорічно забирає життя близько трьох мільйонів людей та призводить до ранньої інвалідизації та смертності через свої ускладнення [1].

Інсулінозалежний ЦД супроводжується хронічною гіперглікемією та інсуліновою недостатністю, залежно від ступеня глікемічного контролю супроводжується ускладненнями, передові місця серед яких посідають мікро- та макроангіопатія, ретинопатія та невропатії [15]. Найбільш часто зустрічаються такі ускладнення, як діабетичні невропатії (ДН), від яких залежить прогноз перебігу захворювання та якість життя хворих (больова форма невропатії, нейротрофічні виразки тощо) та смертність, зокрема автономна поліневропатія відіграє значну роль у підвищенні ризику смертності [7]. Найчастіше симптоми ДН виникають вже через кілька років після початку діабету, а в деяких випадках можуть маніфестувати раніше ніж встановлено діагноз ЦД, а поширеність ДН зростає зі збільшенням віку пацієнтів, тривалості захворювання та рівня глікемічного контролю [9]. Використання високочутливих методів діагностики невропатії, насамперед таких, як електрофізіологічні, дозволяє виявити приховані форми цього ускладнення вже на доклінічному етапі [17].

Існує кілька класифікацій ДН, за якими ряд авторів класифікують ДН залежно від переважного залучення у процес спинномозкових нервів (периферична невропатія) та/або вегетативної нервової системи (автономна невропатія), та з урахуванням того, що можуть сполучатися декілька синдромів [16]. Інші автори використовують посиндромну класифікацію, що включає такі пункти, як синдром периферичної (двобічної) невропатії, з переважним ураженням чутливих, рухових та вегетативних нервів, синдром проксимальної (симетричної чи асиметричної) невропатії рухових нервів (черепних та периферичних), синдром полірадикулопатії та плексопатії, синдром автономної (вегетативної) невропатії [6, 16]. Переваги вищеназваної класифікації полягають у тому, що при використанні сучасних методів досліджень зміни в ЦНС можливо виявити ще до виникнення скарг хворого та розвитку клінічних проявів.

Пускові фактори запуску розвитку патологічного процесу, що призводять до початку захворювання на ЦД, до кінця не вивчені. Ви-

діляють декілька етіологічних факторів у розвитку ЦД I типу: 1) віруси (Коксакі В, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи, кору, цитомегаловірус, реовірус типу III); 2) дія лікарських засобів та хімічних агентів (аллоксан, стрептозотоцин, вакор, пентимідин тощо); 3) штучне вигодовування новонароджених сумішами, що містять коров'яче молоко (антигеном виступає пептид бичачого сироваткового альбуміну, β -лактоглобулін, β -казеїн); 4) стресогенні фактори [4].

При розвитку ЦД I типу патогенетична роль вірусів проявляється у вигляді їх гострої циклічної персистенції, що призводить до запуску аутоімунних процесів або гострої дії вірусів на β -клітини [14]. Хімічні речовини, які є ініціаторами загибелі β -клітин, насамперед діють шляхом генерації вільних радикалів, пошкодження ДНК та пригнічення активного транспорту [4].

В експериментальних моделях показано процеси деструкції β -клітин на ранніх етапах під дією макрофагів та Т-лімфоцитів, які інфільтрують острівці Лангерганса, рання інфільтрація моноцитами призводить до активації інформаційної РНК, яка стимулює виділення цитокінів – інтерлейкіну I, VI, фактору некрозу пухлин α , які, у свою чергу, активують процеси вільно радикального окиснення, а розвиток лімфотарного інсуліту – основне патогенетичне явище при ЦД I типу, наслідком якого є загибель β -клітин та розвиток захворювання [4].

Вільні радикали кисню, оксиду азоту (NO), гідроксильні радикали викликають деструкцію β -клітин та денатурацію β -клітинних білків, які набувають антигенних властивостей [14].

Серед найбільш зручних експериментальних моделей виділяють стрептозотоцинову та алоксанову [3,43,57].

За умов алоксанового ЦД спостерігається підвищення активності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та активація вільних радикалів, що викликає токсичну дію на β -клітини [25]. Дослідженнями на діабетичних тваринах було виявлено, що комбінація CD4+ та CD5+ Т-лімфоцитів, що виступає індикатором пошкодження β -клітин, є клітинно-опосередкований аутоімунний процес [59]. Інфільтрація острівців комбінацією цитокінів інтерлейкіну I β + фактор некрозу пухлин α + інтерферон γ викликає апоптоз β -клітин [4]. Вважають, що апоптоз – головний процес, який лежить в основі загибелі острівцевих β -клітин, хоча не виключається також можливість некробіозу, який проходить за умов дефіциту АТФ [11]. У тканинах тварин з ЦД

активуються вільно радикальні, пероксидні процеси та посилюється неферментативне глікозилювання білка [8].

Таким чином можна зробити висновок, що патофізіологічні зміни при ЦД включають кілька шляхів, які призводять до апоптозу чи некробіозу, але апоптоз переважає над некробіозом [14].

Як вже зазначалося вище, діабетична невропатія – одне з найбільш поширених ускладнень ЦД, яке призводить до ранньої інвалідизації та смертності [6].

Виділяють декілька механізмів розвитку невропатії, які розвиваються внаслідок тривалої гіперглікемії [1,6,48]. Однією з найбільш широко визнаних гіпотез вважають активацію поліолового шляху обміну глюкози [1,11]. У нервовій тканині накопичується сорбітол, який є осмотично активним [17]. Процес відбувається під дією ферменту альдозоредуктази, який при високих концентраціях глюкози запускає перетворення глюкози на сорбітол [11], який, у свою чергу, перетворюється на фруктозу [6]. Накопичення цих продуктів призводить до виникнення набряку та набухання нервових клітин за рахунок підвищення осмолярності їх цитоплазми [6,11,17].

У цей же час внаслідок гіперглікемії відбувається зниження в тканинах міоїнозиту, внаслідок чого порушується передача нервових імпульсів за рахунок зниження активності Na^+/K^+ -АТФ-ази [21]. Зрештою це призводить до дегенерації нервових волокон та порушення швидкості проведення збудження по нерву [1,11].

Показано, що у тварин з експериментальним ЦД відбувається сповільнення транспорту аксоферментів, а також нейротрофічних і ростових факторів. Ферментативне та неферментативне глікозилювання білків, зокрема мієліну, призводить до демієлінізації та порушення аксонального транспорту [1].

Наступною складовою у патогенезі ДН є оксидантний стрес [8]. Генерація вільних радикалів відбувається за рахунок аутоокиснення глюкози з переходом в енольну форму, активацією поліолового шляху та неферментативним глікозилюванням білків [8,17].

Також важливу роль відіграє одночасне пригнічення антиоксидантної системи організму [8], особливо коли в ЦНС активність цієї системи значно нижча, ніж в інших тканинах організму [26]. Вільні радикали викликають порушення структури ферментних білків, ліпідів, клітинних мембран [1,8]. За умов недостатності антиоксидантної системи посилюються процеси ПОЛ

[1], різко зростає кількість вільних радикалів, які викликають пошкодження ДНК і, як наслідок, загибель клітини [17]. Метаболічні зміни при експериментальному ЦД відповідають змінам у хворих на інсулінозалежний ЦД [13].

При зниженні рівня глутатіону зменшується кількість оксиду азоту (NO) [8], що призводить до пошкодження ендотелію судин, що, в свою чергу, викликає наступну ланку патогенезу ДН – «судинну»: порушення реологічних властивостей крові (посилене тромбоутворення, підвищений судинний тонус) [1,22]. На думку багатьох авторів, мікроангіопатія *vasa nervorum* є однією з головних причин виникнення ДН, яка розвивається за рахунок зниження кровопостачання нерва та дегенерації нервових волокон, а також не виключається значення аутоімунних механізмів – у хворих виявляють аутоантитіла до нервової тканини, а також підвищення осадження Ig G і M на мієліні [1].

Для вивчення функціонального стану як центральної, так і периферичної нервової системи застосовуються електрофізіологічні методи дослідження, що дозволяють дослідити активність цих утворень ще до появи клінічних проявів нейропатії, а це дає змогу встановити початок розвитку порушень та своєчасно призначити адекватну профілактику чи лікування [24]. Як було сказано вище, діабетичну невропатію поділяють на автономну та соматичну [51]. Так звана автономна невропатія проявляється дисфункцією дрібних волокон симпатичного та парасимпатичного відділів автономної нервової системи, між ними спостерігається дисбаланс у вигляді підвищення тонуусу симпатичного відділу та зниження тонуусу парасимпатичного [2]. Автономна діабетична невропатія охоплює всі відділи автономної нервової системи – кардіоваскулярна невропатія, гастроінтестинальна, сечостатева, еректильна дисфункція, статевая дисфункція у жінок чи навіть анемія [7,24].

Електрофізіологічні дослідження соматичної нервової системи є високоінформативними методами через можливість їх застосування як у людей (неінвазивним шляхом), так і в експерименті з тваринами (інвазивно) [24].

Особливого значення надають електронейроміографії (ЕНМГ) як методу, що є доступним для дослідження у людей. Електронейрографія – це метод полімодального дослідження явищ біоелектричної активності периферичного нервово-м'язового апарату під час збудження м'язових волокон [27].

При дослідженні периферичного нервово-м'язового апарату дослідники визначають, що ДН

має сенсорний характер, особливо на початкових етапах захворювання, це в першу чергу стосується слабкомієлінізованих та немієлінізованих волокон (A_{Δ} і C) [7]. Пошкодження, за умов ЦД, тонких немієлінізованих волокон викликає втрату поверхневої чутливості, больову форму невропатії (біль може бути гострим чи ниючим, виникають парестезії, алодинія) [24]. При пошкодженні товстих волокон виникає втрата глибокої чутливості (вібраційної, м'язово-суглобової) випадіння сухожильних рефлексів [22, 24, 35]. Зі збільшенням тривалості захворювання в процес починають залучатися також рухові волокна [22,24], здебільшого нижніх кінцівок (чим дистальніше – тим більші прояви невропатії) [10]. За умов ЦД при аналізі ЕНМГ відзначають зниження амплітуди М-відповіді, яке може бути наслідком аксонального пошкодження та блоку проведення, наслідком чого може бути випадіння функції, відзначають також збільшення латентного періоду та відсутність Н-рефлексу [10,21]. При дослідженні ЕНМГ у дітей з ЦД також спостерігають схожі прояви у вигляді зниження амплітуди та зменшення швидкості проведення нервового імпульсу, ці дослідження підтверджують ранній розвиток ДН рухових волокон уже в дитячому віці [19].

Дослідження на тваринах з експериментальним ЦД також показали не тільки зменшення швидкості проведення збудження по нерву, але й зменшення амплітуди потенціалу дії (ПД), збільшення латентного періоду, зниження тетанічної потенціалії (при частотному подразненні нерва відзначено, що нерв у тварин з ЦД більш стійкий до високочастотної стимуляції, тож досягти тетанусу у разі ЦД важче, ніж у здоровому м'язі) [53].

У дослідженнях функціонального стану скелетних м'язів в умовах ЦД виявлено зниження мембранного потенціалу спокою, зменшення частоти потенціалу кінцевої пластинки, що дослідники пов'язують з можливістю зміни входження Ca^{2+} через потенціалзалежні Ca^{2+} -канали кінцевої пластинки [38]. Доказом раннього розвитку невропатії також є те, що зниження електрофізіологічних показників виникає раніше, ніж проявляється дефект нейрофіліментів, аксональна атрофія та атрофія нервових терміналей [60]. Зміни швидкості проведення нервового імпульсу, за різними даними, починають проявлятися вже через кілька тижнів від початку діабету в експериментальних тварин та є вже достовірними на четвертому тижні захворювання, що особливо яскраво виражено у разі неадекватного глікемічного контролю, при якому

зростає рівень кінцевих продуктів гліколізування в периферичному нерві та приєднуються розлади кровопостачання нервового стовбура [56].

Належить також зазначити, що нижні кінцівки залучаються до процесу першими порівняно з верхніми, що показують дослідження швидкості проведення нервового імпульсу, яка більш достовірно знижується саме на нижніх кінцівках [30].

Окремо варто виділити значення діабетичної невропатії у розвитку такого ускладнення як діабетична стопа, прогресування розвитку якої може призвести до втрати кінцівки. В основі її розвитку лежить дистальна невропатія, що починається з втрати чутливості за типом шкарпеток, а також мікроангіопатія внаслідок нейрогенної дизрегуляції, що призводить до розвитку виразок за рахунок мікротравматизації та порушення кровопостачання кінцівки [11].

ДН має здатність до прогресування та може поширюватися на всі відділи нервової системи: від дистальних до проксимальних відділів периферичної нервової системи та всі відділи ЦНС [50]. До процесу може залучатися спинний мозок, особливо його задні корінці, що спостерігається вже через місяць від початку моделювання експериментального ЦД, а вслід за ними залучаються і моторні, що пояснюють активацією перекисного окиснення ліпідів, яка призводить до корінцевої мієлінопатії [54], та пошкодженням мітохондрій, особливо їх внутрішніх крист у вигляді набрякання та розриву внаслідок нейротоксичної дії глюкози, що спостерігається і у клітинах Шваннівської оболонки [41]. Сенсорний та руховий дефіцит на таких ранніх термінах захворювання дослідники пов'язують також з мікросудинною патологією – ангіопатія *vasa nervorum* [47]. Помітну роль у сповільненні нервової провідності, дисфункції нервових волокон та аксональної атрофії крупних волокон відіграє підвищення 12/15- ліпооксигенази у периферичних соматичних нервах, у цих же дослідженнях відзначають, що сповільнення нервової провідності спостерігається вже на 4-8 тижнях захворювання у експериментальних тварин та зумовлене порушенням ендоневрального кровотоку, а з 12 тижня відзначається помітна кореляція між товщиною мієлінової оболонки та сповільненням швидкості проведення [35].

Особливого значення набуває дослідження функціонування нейронів задніх рогів СМ в умовах ЦД через їх внесок у формування невропатичного болю, що значно порушує якість життя хворих на ДН. Це підтверджують дані про

те, що підвищення експресії mGluR5 призводить до підвищення глутаматергічного входу у аферентні нейрони задніх рогів, і це також може сприяти формуванню невропатичного болю [29]. Амплітуда постсинаптичних збуджуючих токів, викликаних з дорсальних корінців, і частота спонтанних збуджуючих постсинаптичних токів достовірно вища у діабетичних тварин порівняно зі здоровими, наслідком чого є гіперактивність нейронів цих корінців, що призводить до підвищеної стимуляції ноцицептивного входу та до розвитку механічної гіперчутливості [44], що в кінцевому варіанті призводить до таких клінічних проявів як алодинія, гіперестезії, парестезії, відчуття оніміння чи поколювання, що значно порушують якість життя хворих [35]. Ще однією причиною вважають те, що у нейронах задніх рогів підвищується активність потенціалзалежних Ca^{2+} -каналів, через це знижується вихід Ca^{2+} з цитоплазми в ендоплазматичний ретикулум, тож ці канали відіграють важливу роль як підсилювачі ноцицептивного сигналу [40]. Зміни осмолярності плазми крові й позаклітинної рідини також можуть сприяти збільшенню симптомів хронічного болю при ДН, що демонструють дослідження на лабораторних тваринах *in vivo* при перфузії гіпертонічним розчином глюкози заднього корінця спинного мозку на рівні L₅, та отримували при цьому механічну гіпералгезію на іпсилатеральній стороні [46]. Певний внесок у розвиток больової невропатії також вносить підвищення функції тетродотоксинчутливих і тетродотоксиннечутливих Na^{+} -каналів, що призводить до збільшення току Na^{+} , а це, свою чергу, призводить до формування больових відчуттів [36]. Окремо можна виділити краніальну невропатію, що може проявлятися у сенсонеуральній втраті слуху як наслідок атрофії спірального ганглію та/або мієлінопатію VIII пари черепних нервів, невропатію лицьового нерву; її визначають по подовженню латентного періоду рефлексу моргання, що може бути наслідком зниження швидкості проведення по лицьовому нерву [30].

Належить зазначити, що при подальшому прогресуванні ДН порушується провідність по центральних аферентних шляхах, зменшується швидкість центральної провідності, знижується контроль за периферією, що призводить до подальшого прогресування невропатії [12]. Особливо помітним є подовження часу центральної провідності у структурах спинного мозку, що пов'язано зі зниженням кількості мієлінізованих волокон, особливо важливим є той факт, що подібні зміни зустрічаються у пацієнтів з без-

симптомним ураженням спинного мозку [42]. Пошкодження спинного мозку в електрофізіологічних методах дослідження відзначають при відведенні поверхневого потенціалу від тонкого пучка [37]. В експериментальних дослідженнях відзначають, що суттєві зміни в периферичній нервовій системі визначаються вже протягом першого тижня, а в ЦНС вже через 3 місяці від початку гіперглікемії [50].

Суттєвого значення набуває метод вивчення викликаних потенціалів завдяки його доступності та використанні у клінічній діагностиці, а також інформативності при проведенні оцінки стану нервової системи та прогнозуванні подальшого перебігу захворювання [28]. Методом вивчення моторних викликаних потенціалів з нижніх та верхніх кінцівок показано, що подовжується центральний час проведення, зміни більш виражені з нижніх кінцівок, що проявляється у зниженні амплітуди викликаних потенціалів первинної сенсорної кори у відповідь на стимуляцію сидничного нерва [52]. Виявляються помітні нейрофізіологічні зміни у вигляді збільшення латентності всіх піків викликаних потенціалів, збільшення їх амплітуди при дослідженні коротколатентних слухових викликаних потенціалів, які найбільш виражені в області середнього мозку, які корелюють зі збільшенням тривалості захворювання, що пов'язують з пошкодженням нейрональних мембран, яке визначається рівнем нейроспецифічної енолази крові [23]. У хворих на ЦД визначається також зниження амплітуди та збільшення інтерпікової латентності викликаних зорових потенціалів, що реєструється у четвертій частині хворих вже на доклінічному етапі [33].

В умовах ЦД також спостерігається таламічна дисфункція, про що свідчать дослідження магнітно-резонансної спектроскопії [5]. В окремих дослідженнях відзначають, що аберації рівні спонтанної активності вентральних задньолатеральних нейронів таламуса можуть сприяти розвитку невропатичного болю [39].

У деяких дослідженнях звертається увага на ушкодження гіпокампальної області у вигляді різноманітних змін: зниження швидкості проведення у гранулярних клітинах гіпокампу, підвищення кількості збуджуючих залпів обох перфорантних шляхів і моховитих волокон [31]. Показано, що викликана відповідь на частотну стимуляцію гіпокампа у діабетичних тварин значно знижена, що пояснюють змінами пре- і постсинаптичних частин, а ці зміни відіграють важливу роль у змінах пластичності гіпокампа [58]. Порушення функції гіпокампа призводить

до зниження здатності до навчання, яку виявляють у дослідженнях з просторового навчання тварин з ЦД, морфологічне пояснення цьому знаходять у зниженні щільності дендритних шипиків у гіпокампальних пірамідальних клітинах, це призводить до порушення можливості отримання інформації одним нейроном від групи нейронів, що, в свою чергу, викликає порушення координації між популяцією клітин, наслідком чого є порушення формування пам'яті [45].

Стан головного мозку за умов ЦД демонструють електроенцефалографічні дослідження [20]. У хворих на ЦД виявляють значні зміни ритмів: збільшення інтенсивності повільного Δ -ритму, зниження інтенсивності α -ритму, і чим більший термін захворювання, тим більші порушення біоелектричної активності головного мозку. Припускають, що причиною цього може бути дисфункція мезодієнцефальних структур, яка може призводити до порушення роботи ретикулярної формації як активатора електрогенезу кори великих півкуль [18]. За іншими

даними, можна зустріти протилежну картину, таку як дезорганізований тип електроенцефалограми з перевагою θ - і Δ -активності [20].

ПІДСУМОК

Актуальність вивчення питання розвитку ЦД і діабетичної невропатії не втрачає свого значення на сьогоднішній день, оскільки з кожним роком продовжує зростати кількість хворих на діабет і зростає кількість його ускладнень, що призводять до збільшення інвалідності та смертності. Комплексного підходу до вивчення рефлекторної дуги спинного мозку практично не було, зустрічаються поодинокі дослідження окремих її ланок, що не дає змоги зробити конкретні висновки щодо ураження нервової системи. Застосування електрофізіологічних методів дасть змогу комплексно підійти до вивчення проблеми діабетичної невропатії в експериментальних моделях, дасть змогу відслідкувати всі ланки рефлекторної дуги та дати повнішу картину уражень нервової системи, особливо на ранніх строках виникнення діабету.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балаболкин М.И. Диабетическая невропатия / М.И. Балаболкин, В.М. Кремская // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – №10. – С.57-64.
2. Балаболкин М.И. Функциональное состояние симпатико-адреналовой системы на этапах формирования поздних осложнений сахарного диабета / М.И. Балаболкин, Т.Е. Чернышева // Терапевт. архив. – 2003. – №10. – С.11-16.
3. Воспроизводимость экспериментальной модели сахарного диабета 1 типа / А.Н. Пужалин, Т.И. Пономарева, А.Н. Мурашев [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2007. – Т.8, №1. – С.214-214.
4. Генетические и иммунологические аспекты сахарного диабета 1-го типа / И.И. Дедов, В.А. Петеркова, Т.Л. Кураева [и др.] // Успехи физиол. наук. – 2003. – №1. – С.45-61.
5. Гурьева И.В. Применение дулоксетина – двойного ингибитора обратного захвата в лечении болевой диабетической невропатии / И.В. Гурьева // Сахарный диабет. – 2009. – №1. – С.55-58.
6. Дзяк Л.А. Диабетическая полинейропатия (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение) / Л.А. Дзяк, О.А. Зозуля // Междунар. неврол. журнал. – 2008. – №4. – С.86-92.
7. Жулев С.Н. Комплексная нейрофизиологическая диагностика полиневропатического синдрома / С.Н. Жулев // Вестник Рос. воен.-мед. академии – 2009. – № 2(26). – С.110-117.
8. Занозина О.В. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности / О.В. Занозина, Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк // Соврем. технологии в медицине. – 2010. – №3. – С.104-112.
9. Зеликсон Ю.И. Диабетическая полинейропатия / Зеликсон Ю.И. // Новая аптека. – 2010. – №6. – С.40-41.
10. Зиновьева О.Е. К оценке функционального состояния периферического нейромоторного аппарата у больных сахарным диабетом / О.Е. Зиновьева, Ф.Е. Горбачева, В.А. Парфенов // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1991. – Т. 91, №4. – С. 18-22.
11. Калинин А.П. Диабетическая нейропатия / Калинин А.П., Рудакова И.Г., Котов С.В. // Альманах клинич. медицины. – 2001. – №4. – С.95-107.
12. Карпович Е.И. Роль центральных механизмов в развитии и прогрессировании диабетической полиневропатии у подростков / Е.И. Карпович, О.В. Колпащикова, Н.Н. Степанова // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2005. – Т.105, №6. – С.4-9.
13. Кокошкина О.А. Биохимические изменения и их фармакологическая коррекция при сахарном диабете / О.А. Кокошкина, С.Г. Коломойчук // Ученые записки Таврич. нац. ун-та. Серия “Биология”. – 2003. – Т.16(55), №3. – С.91-97.
14. 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. – №2. – С.3-10.
15. Кривко Ю.Я. Диабетична ретинопатія. Обмін сорбітолу в кристалику ока шурів при стрептозоциновому діабеті / Ю.Я. Кривко // Експерим. та

клініч. фізіологія і біохімія. – 2001. – №2(14). – С.80-82.

16. Критерии диагностики диабетической полинейропатии при популяционном исследовании / Т.Р.Бурса, И.А.Строков, М.В. Новосадова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2004. – № 1. – С.9–13.

17. Маньковский Б.Н. Поражение нервной системы при сахарном диабете - клинические проявления и лечение / Б.Н. Маньковский // Журнал практичного лікаря. – 2003. – № 1. – С.27-32.

18. Маньковский Б.Н. Функциональное состояние головного мозга у больных сахарным диабетом / Б.Н. Маньковский // Лікарська справа – 1993. – № 5-6. – С. 98–101.

19. Мейгал А.Ю. Параметры потенциала действия двигательных единиц у больных сахарным диабетом при накожном отведении электромиограммы / А.Ю. Мейгал, А.Л. Соколов, Т.В. Варламова // Физиология человека. – 2007. – №1. – С.92-96.

20. Михайличенко Т.Е. Анализ биоэлектрической активности головного мозга у больных сахарным диабетом методом ЭЭГ-картирования / Т.Е. Михайличенко, Е.В. Бессмертная // Питання експерим. та клініч. медицини. – 2011. – Т.3, № 15. – С.139-142.

21. Неретин В.Я. Клинико-электрофизиологическое изучение состояния нервно-мышечной системы у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов / В.Я. Неретин, С.В. Котов, Л.В. Петина // Журнал неврологии и психиатрии им Корсакова. – 1997. – №2. – С.34-38.

22. 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.

23. Пузикова О.З. Нейрофизиологические аспекты формирования церебральных нарушений у подростков при сахарном диабете 1го типа / О.З. Пузикова, А.А. Афонин, А.Я. Бабянц, Л.С. Михайличенко // Педиатрия. – 2007. – Т.86, №3. – С.27-31.

24. Сивоус Г. Клиническая характеристика диабетической периферической полиневропатии у детей и подростка / Г.Сивоус // Врач. – 2004. – №2. – С.43-45.

25. Состояние цитозоматических мембран при экспериментальном сахарном диабете / Н.П. Микаэлян, Ю.А. Князев, А.Е. Гурина [и др.] // Сахарный диабет. – 1999. – №3(4). – С.1-6.

26. Тржецинський С.Д. Стан гормонального, вуглеводного, ліпідного обміну та вільнорадикального окислення у тварин з експериментальним діабетом / С.Д.Тржецинський, М.П.Красько // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2001. – Т.14, №2. – С.83-88.

27. Хамдони А.А.Б. Электромиография как метод объективизации результатов физической реабилитации травм связочного аппарата коленного сустава после хирургического лечения А.А.Б. Хамдони / Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2008. – №1. – С.8-11.

28. Швыркова Н.А. Состояние ЦНС при экспериментальном сахарном диабете / Н.А. Швыркова //

Проблемы эндокринологии. – 1995. – Т. 2, №1. – С.39-45.

29. Altered synaptic input and GABAB receptor function in spinal superficial dorsal horn neurons in rats with diabetic neuropathy / X-L. Wang, H-M. Zhang, S-R. Chen, H-L. Pan // J. Physiol. – 2007. – Vol.579, N 3 – P.849–861.

30. Brainstem Auditory Evoked Potentials Study in Patients with Diabetes Mellitus / C-R. Huang, C-H. Lu, H-W. Chang [et al.] // Acta Neurol Taiwan. – 2010. – Vol.19. – P.33-40.

31. Candy S.M. Neuronal excitability and conduction velocity changes in hippocampal slices from streptozotocin-treated diabetic rats / S.M. Candy, M.S. Szatkowski // Brain Res. – 2000. – Vol.863, N1-2. – P.298-301.

32. Carsten R.E. Impairment of spinal cord conduction velocity in diabetic rats. / R.E. Carsten, L.R. Whalen, D.N. Ishii // Diabetes. – 1989. – Vol.38, N 6. – P.730-736.

33. Comi G. Visual evoked potentials in diabetic teen-agers: influence of metabolic control and relationship with peripheral neuropathy. / G. Comi, V. Martinelli, G. Galardi [et al.] // Metab. Pediatr. Syst. Ophthalmol. – 1986. – Vol.9, N 2-4. – P.85-7.

34. Diabetic autonomic neuropathy / A.I. Vinik, R.E. Maser, B.D. Mitchell, R. Freeman // Diabetes Care. – 2003. – Vol.26. – P.1553–1579.

35. Different roles of 12/15-lipoxygenase in diabetic large and small fiber peripheral and autonomic neuropathies / I.G.Obrosova, R.Stavniichuk, V.R.Drel [et al.] // Am. J. Pathology. – 2010. – Vol.177, N 3. – P.1436-1447.

36. Early painful diabetic neuropathy is associated with differential changes in tetrodotoxin-sensitive and -resistant sodium channels in dorsal root ganglion neurons in the rat / S. Hong, T.J. Morrow, P.E. Paulson [et al.] // J. Biological Chemistry. – 2004. – Vol.279, N 28. – P.29341–29350.

37. Electrophysiological study of dorsal column function in streptozocin-induced diabetic rats: comparison with 2,5-hexanedione intoxication / Terada M., Yasuda H., Kikkawa R. [and al.] // J. Neurol Sci. – 1993. – Vol.115, N 1. – P.58-66.

38. Fahim M.A. Early morphological remodeling of neuromuscular junction in a murine model of diabetes / M.A. Fahim, M.Y. Hasan, W.B. Alshuaib // J. Appl. Physiol. – 2000. – Vol.89. – P.2235-2240.

39. Fischer T.Z. Thalamic neuron hyperexcitability and enlarged receptive fields in the STZ model of diabetic pain / T.Z. Fischer, A.M. Tan, S.G. Waxman // Brain Res. – 2009. – Vol.1268. – P.154-161.

40. In-vivo silencing of the Cav3.2 T-type calcium channels in sensory neurons alleviates hyperalgesia in rats with streptozocin-induced diabetic neuropathy / R.B. Messinger, A.K. Naik, M.M. Jagodic [et al.] // Pain. – 2009. – Vol.145, N 1-2. – P.184–195.

41. Insulin prevents depolarization of the mitochondrial inner membrane in sensory neurons of type 1 diabetic rats in the presence of sustained hyperglycemia /

T.-J. Huang, S.A. Price, L. Chilton [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – Vol.52. – P.2129-2136.

42. Is the spinal cord lesion rare in diabetes mellitus? Somatosensory evoked potentials and central conduction time in diabetes mellitus / P. Varsik, P. Kucera, D. Buranova, M. Balaz // *Med. Sci. Monit.* – 2001. – Vol.7, N 4. – P.712-715.

43. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes / S. Lenzen // *Diabetologia*. – 2008. – Vol.51, N 2. – P.216-226.

44. Li J-Q. Regulation of increased glutamatergic input to spinal dorsal horn neurons by mGluR5 in diabetic neuropathic pain / J-Q. Li, S-R. Chen, H. Chen [et al.] // *J. Neurochem.* – 2010. – Vol.112, N 1. – P.162-172.

45. Liu K. Impaired neural coordination in hippocampus of diabetic rat / Liu K., Xie K-N., Qiao Z-M. [and al.] // *Acta Physiologica Sinica*. – 2009. – Vol.61, N 5. – P.417-423.

46. Matsuka Y. Hyperosmolar solutions selectively block action potentials in rat myelinated sensory fibers: implications for diabetic neuropathy / Y. Matsuka, I. Spiegelman // *J. Neurophysiol.* – 2004. – Vol.91. – P.48-56.

47. Morphometry of dorsal root ganglion in chronic experimental diabetic neuropathy / M. Kishi, J. Tanabe, J.D. Schmelzer, P.A. Low // *Diabetes*. – 2002. – Vol.51. – P.819-824.

48. Nathan D.M. The pathophysiology of diabetic complications: how much does the glucose hypothesis explain? / D.M. Nathan // *Ann. Inter. Medicine*. – 1996. – Vol.124, N 1, Part. 2. – P.86-89.

49. Neither B lymphocytes nor antibodies directed against self antigens of the islets of langerhans are required for development of virus-induced autoimmune diabetes 1,2 / A. Holz, T. Dyrberg, W. Hagopian [et al.] // *J. Immunol.* – 2000. – Vol.165. – P.5945-5953.

50. Neurophysiological changes in the central and peripheral nervous system of streptozotocin-diabetic rats. Course of development and effects of insulin treatment / G-J. Biessels, N.A. Cristino, G-J. Rutten [et al.] // *Brain*. – 1999. – Vol.122. – P.757-768.

51. Öztürk Y. Diabetic complications in experimental

models / Öztürk Y., M.V. Altan, N Ari // *Tr. J. Medical Sciences*. – 1998. – N22. – C.331-341.

52. Piriz J. Independent alterations in the central and peripheral somatosensory pathways in rat diabetic neuropathy / J. Piriz, I. Torres-Aleman, A. Nunez // *Neuroscience*. – 2009. – Vol.160, N 2. – P.402-411.

53. Schiller Y. Neuromuscular Transmission in Diabetes: Response to High-Frequency Activation / Y.Schiller, R.Rahamimoff // *J. Neuroscience*. – 1989. – Vol.9, N 11. – P.3709-3719.

54. Schmeichel A.M. Oxidative injury and apoptosis of dorsal root ganglion neurons in chronic experimental diabetic neuropathy / A.M. Schmeichel, J.D. Schmelzer, P.A. Low // *Diabetes*. – 2003. – Vol.52. – P.165-171.

55. Serra J. Microneurography in rats: a minimally invasive method to record single C-fiber action potentials from peripheral nerves in vivo / J. Serra, H. Bostock, X. Navarro // *Neurosci Lett.* – 2010. – Vol.470, N 3. – P.168-174.

56. Skalská S. Neuropathy in a rat model of mild diabetes induced by multiple low doses of streptozotocin: effects of the antioxidant stobadine in comparison with a high-dose α -lipoic acid treatment / S. Skalská, P. Kučera Z., Goldenberg // *Gen. Physiol. Biophys.* – 2010. – Vol.29. – P.50-58.

57. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β cells of the rat pancreas / T. Szkudelski // *Physiol. Res.* – 2001. – Vol.50. – P.536-546.

58. Synaptic transmission changes in the pyramidal cells of the hippocampus in streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats / A. Kamal, G.J. Biessels, W.H. Gispen, G.M. Ramakers // *Brain Res.* – 2006. – Vol.1073-1074. – P.276-280.

59. Winter W.E. Type I insulin-dependent diabetes mellitus: a model for autoimmune polygenic disorders / W.E. Winter // *Adv. Dent. Res.* – 1996. – Vol.10, N 1. – P.81-87.

60. Zochodne D.W. Accelerated diabetic neuropathy in axons without neurofilaments / D.W. Zochodne, H.-S. Sun, C. Cheng, J. Eyer // *Brain*. – 2004. – Vol.127. – P.2193-2200.

