

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ: ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Сарыгина Е.В., Чеботарева С.В.,
Гальцова Е.А., Андреюк О.А.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
направление подготовки «Биология», Волгоград,
e-mail: lizalesa@Gmail.com

Сахарный диабет (СД) представляет собой глобальную медико-социальную угрозу для здоровья человека и общества в целом, темпы роста распространенности которой приобрели масштаб мировой эпидемии. Диабетическая нейропатия (ДН) представляет из себя лидирующую причину снижения качества жизни больных СД, развития фатальных нарушений сердечного ритма, безболевых инфарктов миокарда, инвалидизирующих ампутаций. Представлен обзор основных патобиохимических механизмов возникновения ДН и современные методы лечения.

Диабетическая нейропатия – расстройства нервной системы, связанные с поражением при диабете малых кровеносных сосудов. Это одно из наиболее частых осложнений, приводящее к снижению трудоспособности и являющееся причиной развития тяжёлых инвалидизирующих поражений и гибели пациентов [1]. Диабетическая нейропатия (ДН) представляет из себя лидирующую причину снижения качества жизни больных СД, развития фатальных нарушений сердечного ритма, безболевых инфарктов миокарда. ДН приводит к нарушению функций практически всех органов и систем организма за счет поражения их нервной регуляции [2].

Механизмы возникновения

Основной этиологической причиной ДН на сегодняшний день считается **гипергликемия** (как хроническая, так и эпизодическая), запускающая каскад клеточных патологических процессов посредством активизации альтернативных путей окисления глюкозы, формирования оксидативного и нитрозативного стресса, вовлечения ростовых и сосудистых факторов. Даже нормализация уровня глюкозы крови не обеспечивает остановку их развития и прогрессирования, что указывает на необходимость дальнейшего изучения патогенетических взаимосвязей при ДН [3].

1. Оксидативный и нитрозативный стресс. В физиологических условиях нейроны обладают способностью нейтрализации реактивных форм кислорода и азота. Поскольку O_2^- и H_2O_2 являются продуктами митохондриальной транспортной цепи, действия супероксиддисмутазы, каталазы и глутатиона достаточно для удаления этих метаболитических

продуктов. Гипергликемия увеличивает митохондриальную активность и последующую продукцию O_2^- и реактивных форм азота, способствующих накоплению данных метаболитов в нейроне с формированием прогрессирующей дисфункции клеточных органелл, мембран и ядра [3].

Кроме того, свободные кислородные радикалы индуцируют активацию протеинкиназы C (PKC) и приводят к повышению PKC-опосредованной продукции реактивных форм кислорода (РФК). В свою очередь глюкозостимулированная активация PKC приводит к повышению уровней NADPH-зависимой оксидазы, усугубляющей оксидативный стресс и дегенеративные изменения нервного волокна. Аксоны являются наиболее чувствительными структурами нейрона к метаболическим и сосудистым нарушениям в связи с особенностями кровоснабжения и большим содержанием митохондрий, которые играют критическую роль в клеточных сигнальных путях выживания. Окислительное повреждение митохондриальной ДНК, белков и мембран инициируют митоптоз и апоптоз [5].

2. Неферментативное и ферментативное гликирование. Следствием неферментативного гликирования между восстанавливающими углеводами и свободными аминокетильными группами белков, липидов и нуклеиновых кислот является образование конечных продуктов гликирования (AGE, advanced glycation end products), которые оказывают как внутриклеточное, так и внеклеточное действие [3].

Главной характеристикой AGEs является их способность взаимодействовать с белками, нарушая их структуру, что приводит к функциональным нарушениям (например, в митохондриях, мембранах и компонентах сосудистой стенки) [2]. Внеклеточное образование белковых AGE способно нарушать клеточную адгезию, а также активировать рецептор конечных продуктов гликирования (RAGE), стимуляция которого ассоциирована с транскрипцией NF- κ B, регулирующего генную экспрессию, воспаление и апоптоз. Модуляция RAGE в нейронах индуцирует NADPH-оксидазную активность, которая также связана с оксидативным стрессом и клеточной дисфункцией [4].

3. Активизация полиолового шунта. Одним из путей метаболизма глюкозы является ее превращение в сорбитол и фруктозу, получившие название полиоловый путь. *Альдозоредуктаза и сорбитолдегидрогеназа* – ключевые ферменты сорбитолового пути – локализованы в цитоплазме и присутствуют в некоторых тканях, включая периферические нервы. В присутствии альдозоредуктазы нефосфорилированная глюкоза конвертируется в сорбитол, а он под влиянием сорбитолдегидрогеназы – во фруктозу. Избыток в клетке осмотически активных сорбитола и фруктозы удерживает воду,

изменяет форму клеток и их функциональную активность. Клиническая значимость полиолового пути проявляется в инсулинезависимых тканях, в частности, в нейронах. Избыточная работа AP приводит к расходованию NADPH в клетках, что подавляет восстановление глутатиона, используемого в антиоксидантной системе клеток и метаболических процессах, синтезе оксида азота (NO), нейтрализацию аммиака в реакции восстановительного аминирования α -кетоглутарата, микросомальное окисление. Таким образом, сорбитол и фруктоза, накапливаясь в шванновских клетках периферических нервов, вызывают их дегенерацию, сегментарную демиелинизацию или аксонопатию [6].

4. Гексозаминовый путь. *Гексозаминовый путь* – альтернативный путь окисления глюкозы, в котором под воздействием глутаминфруктозо-6-фосфат-аминотрансферазы происходит превращение фруктозо-6-фосфата в глюкозамин-6-фосфат. Последний конвертируется в уридиндифосфат-N-ацетил глюкозамин. Sp1 – один из факторов транскрипции, модулируемых уридиндифосфат-N-ацетил глюкозамин. Sp1 регулирует экспрессию множества генов, индуцированных гипергликемией, в частности, ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- β 1). Существует ряд исследований доказывающих, что нарушение фибринолиза в кровеносных сосудах мелких нервных волокон способствует ишемии нервов, ассоциированной с окислительным стрессом и симптоматикой ДН [5].

Современные методы лечения

1. Гликемический контроль. Оптимизация гликемического контроля является важнейшим регулятором в предотвращении возникновения и прогрессирования диабетической нейропатии у пациентов с СД1. Исследованием, подтверждающее это, является исследование DCCT/EDIC («Контроль диабета и его осложнения» / «Эпидемиология вмешательств и осложнений диабета») [6], одним из результатов которого стал вывод о том, что интенсивная инсулиновая терапия (INT) значительно снизила частоту диабетической нейропатии, аналогично результатам для диабетической ретинопатии и нефропатии [7].

2. Изменение образа жизни. Роль диеты и физической нагрузки остается очень важной, в комплексной терапии диабетической нейропатии, что подтверждается многими исследованиями. Так, были описаны улучшения в разветвлении нейропатических и кожных нервных волокон после контролируемых упражнений у людей с диабетической периферической невропатией [8]. В другом исследовании [9] были отмечены улучшение некоторых параметров NCS и порогов восприятия вибрации, и сде-

лан вывод о том, что долгосрочные аэробные упражнения могут предотвратить возникновение или изменить естественное течение периферической невропатии ДПН [9].

3. Витамины. Известно, что при СД имеется дефицит многих витаминов и микроэлементов, однако для лечения ДПН наиболее важную роль играет устранение дефицита витаминов группы В. Витамин В1 представлен в нескольких формах: гидрофильной и липофильной (бенфотиамин). Эффективность терапии бенфотиамином при лечении диабетической полинейропатии (ДПН) изучалась в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании *BEDIP* [11]. Наблюдалось уменьшение проявления нейропатии в виде облегчения болей, жжения, онемения, покалывания.

4. Лечение препаратами. При наличии болевой формы диабетической нейропатии у пациентов с СД необходимо назначать соответствующую обезболивающую терапию. Простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты в лечении боли при ДН не рекомендуются из-за их неэффективности. Основными группами препаратов для лечения болевой формы ДН являются: антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоиды, средства местного действия [2].

Существуют методы лечения, которые специально нацелены на патогенетические механизмы ДН, которые доказали свою эффективность на животных моделях, но неэффективны в испытаниях на людях. К ним относятся ингибиторы альдозоредуктазы, другие антиоксиданты, рекомбинантные факторы роста нервов и ацетилкарнитин [9]. Дополнительные механистические методы лечения, которые проходят оценку, включают следующее:

– *α -липовая кислота (ALA).* ALA, накапливаясь в нервных волокнах, снижает содержание свободных радикалов; увеличивает эндоневральный кровоток; нормализует содержание NO; улучшает эндотелиальную функцию; снижает уровень общего холестерина, увеличивает уровень антиатерогенной фракции липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Дополнительным преимуществом в механизме действия ALA считается ее четко зафиксированный эффект утилизации глюкозы [10, 11].

– *C-пептид.* C-пептид проинсулина представляет собой биоактивный пептид, имеющий потенциальное значение для структуры периферических нервов и других клеточных функций. Наблюдение за отсутствием C-пептида у пациентов с диабетом 1 типа привело к исследованиям о положительном влиянии C-пептида на показатели ДН [9], эффекты, вероятно, опосредованные через $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{-ATPазу}$. Продолжается клиническое испытание фазы 3, оценивающее эффекты пегилированного C-пептида у пациентов с диабетом 1 типа и ДН от легкой до умеренной степени тяжести.

В заключение можно сделать вывод о значимости понимания механизмов возникновения диабетической нейропатии. Гипергликемия играет ведущую роль в формировании неврологических осложнений при сахарном диабете. Таким образом, она посредством влияния на метаболические, генетические, и сосудистые факторы вносит свой вклад в формирование неврологических осложнений при СД.

Список литературы

1. Диабетическая нейропатия // Википедия. 2020.
2. Котова О.В. Диабетическая нейропатия. Применение нейротропных витаминов // Поликлиника. 2015. № 1–2.
3. Марченкова Л.А. et al. Способ лечения пациентов с диабетической нейропатией.
4. Редькин Ю.А. Диабетическая нейропатия: диагностика, лечение и профилактика // Рмж. 2015. Vol. 23. № 8.
5. Научная Сеть Диабетическая невропатия [Электронный ресурс]. URL: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1183719&uri=index2.html> (accessed: 09.01.2021).
6. Худякова Н.В. et al. Диабетическая Нейропатия: Молекулярные Механизмы Развития И Возможности Патогенетической Терапии // *Juvenis Sci.* 2019. № 4.
7. Balducci S. et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy // *J. Diabetes Complications.* 2006. Vol. 20, № 4. P. 216–223.
8. Diabetic neuropathy | Nature Reviews Disease Primers [Electronic resource]. URL: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0092-1> (accessed: 09.01.2021).
9. Ekberg K., Brismar T., Johansson B.L., et al. Amelioration of sensory nerve dysfunction by C-peptide in patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2003;52:536–541.
10. Kluding P.M. et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy // *J. Diabetes Complications.* 2012. Vol. 26. № 5. P. 424–429.
11. Martin C.L. et al. Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study // *Diabetes Care.* American Diabetes Association, 2014. Vol. 37. № 1. P. 31–38.

БИОХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Соловьева Я.А., Борочева А.С.,
Соколова А.В., Власова А.А.

ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России – ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский» университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, направление подготовки «Биология», Волгоград, e-mail: yana.study20@gmail.com

Симбиоз микро- и макроорганизма достаточно сложен и реализуется на метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и генетическом уровне. В связи с открытиями новых функций микрофлоры, особенно актуальным является изучение роли микробиома в этиопатогенезе самых различных заболеваний. Манипуляции этими взаимосвязями могут оказаться критическими как для профилактики, так и для лечения различных заболеваний человека. Механизм симбиоза очень сложен и требует дальнейшего изучения. В данной статье был произведен анализ литературного материала, посвященного изучению состава и функций кишечной микро-

биоты метаболических аспектов функционирования и фармакологических аспектов регуляции кишечной микробиоты.

Кишечная микробиота представляет собой совокупность микроорганизмов, которые населяют пищеварительный тракт. Микробиота содержит огромное множество микроорганизмов, включая, по меньшей мере, 1000 различных видов известных бактерий, подавляющее большинство из которых принадлежат к типам *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Кишечный микробиом содержит примерно в 150 раз больше генов, чем геном человека.

Отношения между макроорганизмом и микробиотой симбиотические – кишечник макроорганизма предоставляет место для роста бактерий, и также обеспечивает питание в виде непереваренной пищи и удаленной слизи, в то же время бактерии способствуют развитию тканей и способствуют иммунитету кишечника. Эти резидентные бактерии образуют сложную сеть, использующую различные источники энергии от хозяина или других бактерий для выживания в среде кишечника [1, с. 27].

От отдела пищеварительного тракта зависят состав и численность кишечной микробиоты. Микробиота толстого кишечника – самая многочисленная, и составляет она 60% всего микробиома организма. Представлена она преимущественно анаэробными бактериями [2, с. 20].

Микрофлора кишечника участвует в ферментации нерасщепленных ранее компонентов пищи, главным образом углеводов крахмал, олиго- и полисахаридов (в том числе и целлюлозы), а также белков и жиров. Не всосавшиеся в тонкой кишке белки и углеводы в слепой кишке подвергаются более глубокому бактериальному ферментированию.

Среди важнейших системных функций кишечной микробиоты является поставка субстратов глюконеогенеза, липогенеза, а также участие в метаболизме белков и рециркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул [3, с. 3-9].

Кишечная микробиота может влиять на перистальтику кишечника: за счет стимуляции синтеза окиси азота и активации клеток кишечника может замедлять моторику в тонкой кишке и проксимальных отделах толстой кишки, а также за счет короткоцепочечных жирных кислот, синтезированных микрофлорой, и в дистальных отделах толстой кишки стимулируют усиление моторики.

Микроорганизмы, населяющие кишечник человека и животных, продуцируют и утилизируют многие витамины: группы К, В1, В2, В3, В5, В6, В12. Кишечная микробиота стимулирует развитие лимфоидного аппарата кишечника и местный иммунитет, как было сказано выше, а также приводит к системному повышению тонуса иммунной системы с активацией клеточного и гуморального звеньев иммунитета.