

С.В. ПОДАЧИНА
к.м.н., МГМСУ

Диабетическая периферическая полинейропатия: этиология, патогенез, лечение и профилактика

Диабетическая периферическая полинейропатия (ДПП) является самым часто встречающимся осложнением сахарного диабета (СД). По данным различных авторов, распространенность ДПП колеблется от 30% до 100% и зависит от типа СД, длительности и компенсации заболевания (1). Особую проблему представляет СД типа 2, потому как его начало часто остается незамеченным для пациента и клинические симптомы проявляются уже при наличии осложнений.

Основной причиной развития ДПП является гипергликемия. Колебания глюкозы в течение суток имеют много причин, среди которых прием пищи, эмоциональные состояния, физические нагрузки и др. Поддерживать удовлетворительный уровень глюкозы внешними средствами – непростая задача. Такие крупномасштабные исследования, как DCCT (1993) и UKPDS (1998), показали зависимость развития осложнений СД от длительности заболевания и компенсации углеводного обмена (7, 8). Для больных СД типа 2 влияние на развитие осложнений оказывают не только декомпенсация и длительность СД, но и повышение артериального давления и гиперлипидемия.

Морфологические изменения нервной ткани у больных СД достаточно специфичны и отмечаются во всех отделах центральной, периферической и вегетативной нервной системы. Изменения характеризуются уменьшением числа аксонов в нервных стволах. Вначале поража-

ются более тонкие, безмиелиновые волокна, в дальнейшем происходит истончение и демиелинизация нервных волокон, повреждение леммоцитов (шванновских клеток) вплоть до полной дегенерации. Все это приводит к денервации тканей, причем дегенеративные изменения происходят и в нервных ганглиях, в результате чего уменьшается число клеточных структур (4).

Из всего многообразия изученных механизмов, влияющих на развитие диабетической нейропатии, наиболее обоснованными и доказанными являются метаболические и сосудистые (поражение *vasa nervorum*) (9). В условиях относительного или абсолютного дефицита инсулина и как следствие этого гипергликемии активизируется полиоловый шунт – это путь утилизации глюкозы в инсулиннезависимых тканях, в том числе нервной. В условиях нормогликемии через полиоловый шунт утилизируется всего лишь около 1% глюкозы. При хронической гипергликемии активизируется утилизация глюкозы через полиоловый шунт, вследствие чего происходит частичное истощение ферментных систем (альдозоредуктазы и сорбитолдегидрогеназы).

В связи с этим в нервных клетках, леммоцитах, происходит накопление сорбитола, а также каскад метаболических нарушений: истощение эндогенного антиоксиданта таурина, усиление аутоокисления глюкозы и накопление кислородсодержащих свободных радикалов. Накопление сорбитола приводит к осмотическим нарушениям, набуханию клеток и их гибели. Нару-

шение утилизации глюкозы через полиоловый шунт, снижение образования АТФ и снижение активности Na^+/K^+ -АТФазы приводит к накоплению внутриклеточного Na^+ и структурным изменениям нейронов, снижению скорости проведения импульса по миелиновым волокнам у больных СД. Накопление сорбитола в клетках способствует снижению поступления миоинозитола в клетку, из которого синтезируется фосфоинозитол – основной регулятор Na^+/K^+ -АТФазы.

Другим метаболическим нарушением в условиях гипергликемии является гликирование белков, в частности белковых структур нервного волокна. Гликирование – это процесс соединения альдегидной группы углеводной молекулы (глюкоза, фруктоза) и аминокислотной группы белковой молекулы без участия ферментов. Гликирование миелина приводит к нарушению проводимости по нервному волокну. Гликирование ферментов (альдозоредуктазы, сорбитолдегидрогеназы) способствует еще большему энергетическому дефициту нервной клетки. Наравне с метаболическими нарушениями на развитие нейропатии влияют и изменения эндоневральных капилляров *vasa nervorum*.

Гипергликемия является причиной развития эндотелиальной дисфункции с избыточной продукцией вазоконстрикторных факторов (эндотелин-1, ангиотензин), подавления синтеза простаглицина, NO (эндотелиального фактора релаксации) – сосудорасширяющих и антиагрегантных факторов. Роль оксида азота (NO) не ограничивает-

ся дилатацией локального участка сосудистого русла. Это вещество способно подавлять пролиферативный ответ гладкомышечных клеток сосудистой стенки, блокировать агрегацию тромбоцитов, окисление ЛПНП, адгезию молекул воспаления на эндотелиальных клетках, продукцию эндотелина и др. Изменения мелких сосудов у больных СД характеризуются эндотелиальной деструкцией с отложением фибрина, утолщением и фиброзом меди, избыточной продукцией коллагена, фибронектина, ламенина. Подобные изменения сосудов приводят к развитию ишемической гипоксии нервов, усилению анаэробного гликолиза с избыточным образованием лактата и низким синтезом АТФ.

Окислительный стресс – это один из наиболее важных факторов развития поздних осложнений СД. Условиями для избыточного образования свободных радикалов являются гипоксия, снижение антиоксидантной защиты, аутоокисление глюкозы, активизация полиолового шунта. Избыточная продукция кислородсодержащих свободных радикалов способствует окислению мембранных липидов в нервных клетках. Мишенью для свободных радикалов является и молекула NO, при окислении которой образуется высокотоксичное вещество ONOO (пироксинитрит). Усиливает деградацию NO повышенное образование супероксидного аниона – продукта окислительного стресса. При активизации полиолового шунта у больных СД резко снижается функция эндотелиальной NO-синтазы – фермента, ответственного за синтез NO из L-аргинина. У здорового человека активность окислительного стресса ограничивается супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, витаминами E, C, A и восстановленным глутатионом. При гипергликемии снижается активность гликированных ферментов, поэтому превалируют прооксидантные факторы. Современная фундаментальная наука ключевую роль в инициации повреждения эндоневрального кровотока отводит окислительному стрессу. В экс-

периментальной эндокринологии доказана эффективность влияния изосорбита нитрата (источник NO) на скорость проведения возбуждения по нервному волокну и улучшение эндоневрального кровотока (10).

В 2001 г. Майкл Браунли описал новый взгляд на механизм развития нарушений метаболизма, приводящих к поражению *vasa nervorum* и нервных волокон. Патологический процесс в эндотелии, сосудистой стенке и нервном волокне связан с блокадой гексоаминового пути утилизации глюкозы и накоплением глюкозо-6-фосфата. Повышенное образование глюкозо-6-фосфата способствует активизации протеинкиназы C и образованию большого количества продуктов избыточного гликирования (AGEs), что приводит к нарушению эндотелийзависимых реакций и нарушению функции нервных волокон. Причиной блокады обмена глюкозы у больных СД является разрушение митохондриальной ДНК в результате оксидативного стресса с образованием супероксида (16).

В данной статье рассматриваются механизм трофических нарушений кожи нижних конечностей у больных СД и возможность лечения или предупреждения прогрессирования этого осложнения.

Нервная трофика – это такое действие нервов на ткань, в результате которого меняется обмен веществ в ней в соответствии с потребностями в каждый данный момент. Это значит, что трофическое действие нервов тесно связано с другими их функциями (чувствительной, моторной, секреторной) и вместе с ними обеспечивает оптимальную функцию каждого органа (5).

Первые доказательства того, что нервы оказывают влияние на трофику тканей, были получены еще в 1824 г. французским ученым Мажанди. В экспериментах на кроликах он перерезал тройничный нерв и обнаружил язву в зоне чувствительной денервации (губа). Далее эта **модель неврогенной язвы** воспроизводилась множество раз, и не только в зоне тройничного нерва. Трофические расстройства

развиваются в любом органе, если нарушить его иннервацию вмешательством на нервах (афферентных, эфферентных, вегетативных) или нервных центрах. Медицинская практика дала огромное количество фактов, которые также свидетельствуют о том, что повреждение нервов (травма, воспаление) грозит возникновением язвы или другими расстройствами в соответствующей зоне (отек, эрозия, некроз).

Опыт показал, что патогенные воздействия на периферический нерв всегда сопровождаются изменением обмена веществ в соответствующем органе (18). Это касается углеводов, жиров, белков, нуклеиновых кислот и т.д. Наблюдаются не только количественные, но и качественные изменения. Так, миозин в денервированной мышце утрачивает свои АТФазные свойства, а гликоген по своей структуре становится проще, элементарнее. Наблюдается перестройка ферментативных процессов. Так, изоферментный спектр лактатдегидрогеназы меняется в пользу ЛДГ₄ и ЛДГ₅, т.е. тех ферментов, которые адаптированы к анаэробным условиям. Падает активность такого фермента, как сукциндегидрогеназа. Общая же тенденция изменений метаболизма состоит в том, что он приобретает эмбриональный характер, т.е. в нем начинают преобладать гликолитические процессы, тогда как окислительные падают. Ослабевает мощность цикла Кребса, уменьшается выход макроэргов, понижается энергетический потенциал.

В тканях при нарушении иннервации возникают существенные морфологические изменения. В коже или слизистых последовательно развиваются все стадии воспаления. Устранение инфекции, травмы, высыхания не предотвращает процесс, но замедляет его развитие. В итоге развивается язва, не имеющая тенденции к заживлению.

Исследование тонкой структуры показало изменение органелл. Митохондрии уменьшаются в количестве, их матрикс просветляется. Очевидно, с этим связано нарушение окислительного фосфорилирования и Ca²⁺-аккумулирующей спо-



собности митохондрий, а вместе с этим и энергетических возможностей клетки. В денервированных тканях снижается митотическая активность.

Что касается функциональных расстройств при развитии нейродистрофического процесса, то последствия денервации будут разными в зависимости от того, о какой ткани идет речь. Например, скелетная мышца при денервации утрачивает свою главную функцию – способность сокращаться. Сердечная мышца сокращается даже при перерезке всех экстракардиальных нервов. Слюнная железа будет секретировать слюну, но характер ее уже не будет зависеть от вида пищи. Сказанное просто и понятно. Гораздо интереснее то обстоятельство, что денервированная ткань реагирует на многие гуморальные факторы иначе, чем нормальная. Речь идет прежде всего о медиаторах нервной системы. В свое время В. Кеннон (1937) установил, что скелетные мышцы, лишённые симпатических нервов, реагируют на адреналин не меньше, а больше, чем в норме; те же мышцы, отъединённые от моторных (холинэргических) нервов, реагируют на ацетилхолин сильнее, чем в норме. Так был открыт **закон денервации**, что означает повышенную чувствительность денервированных структур. В частности, это связано с тем, что холинорецепторы, которые в нормальных мышцах сосредоточены только в области мионевральных синапсов, после денервации появляются на всей поверхности мембраны миоцита. Теперь известно, что необычность ответа денервированных структур состоит не только в повышении, но и в извращении, когда, например, вместо расслабления сосудистых мышц получается их сокращение. Легко представить, что это будет означать, например, для сосудов, для кровообращения.

Важным является вопрос: существуют ли специальные трофические нервы?

В свое время Мажанди допускал, что наряду с чувствительными, двигательными и секреторными нервами есть еще и особые – трофиче-

ские, которые регулируют питание ткани, т.е. усвоение питательного материала.

Позже И.П. Павлов (1883) в эксперименте на животных среди нервов, идущих к сердцу, нашел такую веточку, которая, не влияя на кровообращение, повышала силу сердечных сокращений. Этот нерв И.П. Павлов назвал «усиливающим» и признал его чисто трофическим. Полную же и гармоничную иннервацию сердца И.П. Павлов видел в тройном нервном обеспечении: нервов функциональных, нервов сосудодвигательных, регулирующих подвоз питательного материала, и нервов трофических, определяющих окончательную утилизацию этих веществ.

В принципе такой же точки зрения придерживался также Л.А. Орбели, который совместно с А.Г. Гинецинским в 1924 г. показал, что изолированная (без кровообращения) мышца лягушки, утомленная до предела импульсами по моторному нерву, вновь начинает сокращаться, если на нее «бросить» импульсы по симпатическому нерву. Трофическое действие симпатического нерва направлено на метаболизм, подготовку органа к действию, его адаптацию к предстоящей работе, которая осуществляется от действия моторного нерва.

Из сказанного, однако, вовсе не следует, что трофические (симпатические) нервы не оказывают иного действия на ткань или что моторный (секреторный, чувствительный) не оказывает действия на обмен веществ. А.Д. Сперанский (1935) считал, что все нервы влияют на метаболизм, нетрофических нервов нет – «нерв только потому и функциональный, что он трофический».

Сегодня никто не сомневается в том, что нервы влияют на трофику, но как осуществляется это действие?

По этому вопросу есть две точки зрения. Одни считают, что трофика не есть самостоятельная нервная функция. Нервный импульс, приводящий в действие орган (например, мышцу), тем самым меняет обмен в клетке (ацетилхолин – проникаемость – активация ферментов).

Другие же думают, что трофику нельзя свести к импульсному (медиаторному) действию нерва. Новые исследования показали, что у нерва есть еще вторая функция, неимпульсная. Суть ее состоит в том, что во всех без исключения нервах совершается ток аксоплазмы как в ту, так и в другую сторону. Этот ток нужен для питания аксонов, но оказалось, что вещества,двигающиеся по отросткам нейронов, проникают через синапсы и оказываются в иннервируемых клетках (коже и др.). Мало этого, теперь известно, что эти вещества оказывают специфическое действие на эффекторную клетку. Хирургическая операция, когда нерв, предназначенный для красной мышцы, врастает в белую, показала, что при этом происходит радикальная перемена в ее метаболизме. Она переходит с гликолитического на окислительный путь обмена.

Общий вывод из всего сказанного состоит в том, что трофическое действие нервной системы складывается из двух элементов: импульсного и не импульсного. Последнее осуществляется «веществами трофики», природа которых выясняется.

Трофическая функция осуществляется по принципу рефлекса. А из этого следует, что при анализе дистрофического процесса надо оценить значение каждого звена рефлекса, его вклад в механизм развития процесса.

Чувствительный нерв, по-видимому, здесь играет особую роль. Во-первых, прерывается информация нервного центра о событиях в зоне денервации. Во-вторых, поврежденный чувствительный нерв является источником патологической информации, в том числе болевой, а в-третьих, из него исходят центрифугальные влияния на ткань. Установлено, что по чувствительным нервам с аксотомом на ткань распространяется особое вещество Р, нарушающее метаболизм и микроциркуляцию.

Роль эфферентных нервов в дистрофии состоит в том, что одни их функции (нормальные) исчезают, а другие (патологические) появляются. Прекращается импульсная



skin balance

Пытаясь найти наиболее удобное решение в борьбе с сухостью кожи, швейцарские специалисты разработали высокоэффективный комплекс средств по уходу, дающий здоровую, красивую кожу - СКИН БАЛАНС.



Skin balance
позаботится о ней....

РЕКОМЕНДОВАНО
ДЛЯ БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ



Трансатлантик
ИНТЕРНЕЙШНЛ

<http://www.transatlantic.ru>

<http://www.skinbalance.ru>

активность, выработка и действие медиаторов (адреналин, серотонин, ацетилхолин и др.), нарушается или прекращается аксональный транспорт «веществ трофики», прекращается или извращается функция (моторика, секреция). В процесс вовлекается геном, нарушается синтез ферментов, обмен приобретает более примитивный характер, уменьшается выход макроэргов. Страдают мембраны и их транспортные функции. Орган с нарушенной иннервацией может стать источником аутоантигенов.

Процесс осложняется тем, что вслед за чисто нейротрофическими изменениями подключаются нарушения крово- и лимфообращения (микроциркуляция), а это влечет за собой гипоксию. Таким образом, патогенез неврогенных дистрофий сегодня представляется как сложный, многофакторный процесс, который начинается с того, что нервная система перестает управлять обменом веществ в тканях, а вслед за этим возникают сложные нарушения метаболизма, структуры и функции. (17)

Современные диагностические методы помогают выявлять субклинические формы ДПП. Клинические проявления ДПП многообразны и характеризуются нарушением чувствительности, болями, парестезиями, онемением нижних конечностей. Наблюдается симметричное нарушение болевой, температурной, тактильной и глубокой чувствительности. Кожа ног у больных СД тонкая, сухая, оволосение снижено или отсутствует, травмированные участки кожи плохо заживают, на месте мелких травм, укусов насекомых остаются рубцы, участки гипер- и депигментаций.

Из-за нарушения чувствительности у больных меняется походка, с неравномерным давлением на отдельные участки подошвы, на местах повышенного давления образуются мозоли (натоптыши).

Утолщенные участки кожи с нарушением кровоснабжения и снижением чувствительности являются условием для травм (порезы, уколы, ожоги) с образованием язвы, инфицированием.

При аутолизе подлежащих тканей образуются нейропатические язвы.

Основным лечением больных СД и лечением, предупреждающим развитие осложнений, является компенсация углеводного обмена. Фармакологическая промышленность предлагает лекарственные препараты для лечения больных с ДПП. Эти препараты липоевой кислоты, витамины группы В, обладающие сильным антиоксидантным эффектом, позволяют улучшить структурные и функциональные свойства нервного волокна (11, 12, 13). При индивидуальном общении врача с пациентом или при проведении школы диабета обязательным является обсуждение вопроса ухода за ногами.

Специально для больных СД была разработана инновационная линия косметических средств на основе мочевины – **Skin Balance**. Мочевина, она же карбамид, она же *urea* (лат.), – основной активный компонент урины и пота. Без нее кожа засохла бы, как осенний лист. Мы потеем, пот испаряется, а мочевина остается на поверхности кожи, абсорбируя влагу из воздуха и сохраняя ее в роговом слое. Если коже не хватает собственной мочевины, она начинает раздражаться, шелушится и трескается. В таких случаях призывают на помощь мочевину, содержащуюся в косметических препаратах. Маленький молекулярный вес мочевины позволяет ей легко проникать не только в роговой слой, но и в более глубокие слои эпидермиса. При этом она не только удерживает влагу, но и служит проводником других активных веществ, включаемых в препараты (18).

Наряду с тем, что клетки эпидермиса вырабатывают микроскопические вещества – полисахариды, мочевина помогает клеткам эпидермиса абсорбировать водяные пары из воздуха и проникать в кератин, в результате чего кожа приобретает розоватый оттенок.

Впервые мочевину синтезировали в 1828 г., и с тех пор она добросовестно работает на косметологию и медицину. Ее ценят за отсутствие неприятных побочных эффектов, ничего не известно об аллергических реакциях на нее.

Проводилось множество клинических исследований по оценке влияния мочевины при наружном применении. В Париже фармакологи проверяли абсорбирующую способность активных веществ в поездках в открытом автомобиле. Выяснилось, что спустя 2-4 ч после такой поездки мочевина сохраняет свои абсорбирующие свойства и эффективность. В университете Сент-Луис (США) исследовали влияние мочевины на предотвращение и замедление инфицирования кожи. Оказалось, что мочевина поддерживает распространение грибка и служит антисептиком. В университете Цинциннати (штат Огайо, США) проводилось исследование относительно безопасности применения мочевины на коже. Было доказано, что при ее нанесении на кожу, при дыхании или глотании нет никаких ядовитых проявлений или вредных воздействий. В Южной Африке исследовалась способность мочевины проникать в кожу. В результате исследований выяснилось, что она хорошо и эффективно проникает как в эпидермис, так и в коллагеновые волокна дермы, что ускоряет фибропластические процессы. В университете Пенсильвания в Филадельфии профессор А.М. Клигман доказал гигроскопичность мочевины и возможность увлажнения кожи за счет поглощения влаги из воздуха. По способности не вовлекаться при наружном применении в обмен веществ и нетоксичности ей нет равных (23).

В чем же состоит принципиальное отличие серии **Skin Balance** от других средств по уходу за сухой кожей? В норме необходимое количество мочевины выделяется через поры с потом, оседает на коже после его испарения и способствует удерживанию воды в роговом слое. Пенка, крем и гель **Skin Balance** подходят любому человеку, имеющему сухую кожу, склонную к зуду, ороговению и инфицированию, в том числе и для больных диабетом. Производится эта серия в Швейцарии фирмой «Скин Концепт Лтд», а эксклюзивным дистрибьютором в РФ и странах СНГ является ЗАО «Трансатлантик Интернейшнл». В состав всех средств этой серии

входит мочевины (от 2 до 15%) – необходимый компонент для поддержания водного баланса эпидермиса. При некоторых заболеваниях (например, при диабете) собственной мочевины не хватает, что приводит к сухости и повышенной чувствительности кожи к травмам и раздражению. Все средства **Skin Balance** прошли дерматологический контроль и имеют нейтральный уровень pH.

Пенка, крем и гель Skin Balance: в чем различие этих продуктов

Во-первых, в форме выпуска, а во-вторых, в составе. Пенка имеет очень нежную текстуру, легко впитывается, не оставляет неприятных ощущений, пятен или липкости. Кремы **Skin Balance** выпускаются двух видов: увлажняющий, содержащий 5% карбамида (мочевины) и растительные масла, для очень сухой кожи ног и крем для смягчения мозолей и натоптышей. В состав последнего входят растительные альфа-гидроксилаты, способствующие размягчению и устранению участков повышенного ороговения, и ценные природные масла и витамины, предотвращающие их образование в дальнейшем.

Гель **Skin Balance** «Успокаивающий» – единственный продукт из этой серии, созданный для ухода за кожей тела. В его состав входят экстракты лекарственных трав (крапивы, календулы, зверобоя, коры ивы), масло подсолнечника,


витамин Е, аллантаин и пантенол. Продуманная рецептура и форма выпуска позволяют достичь очень хорошего результата в короткие сроки: улучшаются процессы регенерации, кожа становится мягкой и эластичной, снимаются зуд и раздражение.

Пенка увлажняющая тонирующая рекомендуется людям с симптомами нарушения венозного оттока (боли, тяжесть и отеки в ногах в конце дня), так как в ее состав входит экстракт конского каштана – природный венотоник. Пенка увлажняющая для ног с розмарином предназначена для людей с нарушенной чувствительностью и повышенной зябкостью нижних конечностей. Ее применение способствует нормализации кровотока, улучшению микроциркуляции и процессов регенерации, усилению защитных свойств кожи. Пенка увлажняющая для сухой кожи ног регулирует не только водный, но и липидный обмен, предотвращает появление сухости кожи, обладает выраженным смягчающим эффектом. В ее состав входит 5% карбамида и растительные масла. В серии **Skin Balance** есть также пенка для сухой, огрубевшей кожи стоп, содержащая высокий процент мочевины (15%) и растительные масла (в том числе масло примулы), предназначенная для ухода за очень сухой, грубой или шелушащейся кожей. Таким образом, в серии **Skin**

Balance каждый сможет подобрать себе средство, удовлетворяющее его потребностям.

Следует помнить, что все продукты серии **Skin Balance** являются косметическим средством, а не лекарством и не устраняют причину кожных проблем. Их задача – улучшить состояние кожи, нормализовать ее функции и предотвратить развитие возможных осложнений. Отсюда следует, что для достижения стойкого положительного эффекта этими средствами следует пользоваться регулярно. Крем для ног рекомендуется применять один раз в день, пенку 1-2 раза в день (баллончик перед применением следует хорошенько встряхнуть), гель для тела 1-4 раза в день по необходимости. Все средства следует наносить только на чистую кожу легкими массирующими движениями.

В состав продуктов из серии **Skin Balance** входят природные антиоксиданты, масла, экстракты лечебных трав и мочевины, нормализующие водно-липидный баланс кожи, стимулирующие кровообращение, микроциркуляцию и основные функции кожи.

Соблюдение правил гигиены, удобная обувь и регулярное использование средств из линии **Skin Balance** позволит людям, страдающим сахарным диабетом, избежать формирования так называемой диабетической стопы и сохранить здоровье своих ног. 

Литература

- Аметов А.С., Строчков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее // Российские медицинские вести, 2001; т. 4, №1: 35-40.
- Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение и профилактика. М., 1998. 138 с.
- Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. М.: Медицина, 1981. С. 183-186.
- Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000.
- Зайко Н.Н., Быць Ю.В., Атаман А.В. Патологическая физиология нервной системы. Учебник для студентов медицинских вузов. М.: Логос, 1996.
- Dyck P.J., Kratz K.M., Kames J.L. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort The Rochester Diabetic Neuropathy Study Neurology, 1993; V. 43: 817-830.
- DCCT Research Group The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy Ann Intern Med, 1995; V. 122, №8: 561-568.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet, 1998; 352, 837-853.
- Low P.A., Nickander K.K., Tntschler H.J. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy Diabetes, 1997; V. 46, suppl 2, 38-42.
- Babaei-Jadidi R., Karachalias N., Kupich C, Ahmed N, Thornalley P.J. High dose thiamine therapy counters dislipidaemia in streptozotocin diabetic rats. Diabetologia 2004; 47: 2235-46.
- Ziegler D., Reljjanovic M., Mehnert H., Gnes F. A a-Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany current evidence from clinical trials Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1999; V. 107: 421-430.
- Stracke H., Lmdermann A., Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1996; V. 104: 311-316.
- Santiago J.V., Sonksen P.H., Boulton A.J. M. et al. Withdrawal of the aldose reductase inhibitor tolrestat in patients with diabetic neuropathy effect on nerve function J Diab Comp, 1993; №7: 170-178.
- Keen H., Payan J., Allawi J. et al Treatment of diabetic neuropathy with y-linolenic acid Diabetes Care, 1993; V. 16: 8-15.
- Koltai et al. Effect of benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1997; V. 100: 210-214.
- Braunli M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature, 2001; V. 414: 813-820.
- Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. Элиста: АПП «Джангар», 1999.
- Слепышева В.В., Балябина М.Д., Козлов А.В. Методы определения мочевины.
- Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: Медицина, 1990.
- Биохимия. Под ред. Е.С. Северина. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
- Клиническая оценка лабораторных тестов. Под ред. Н.У. Тица. М.: Медицина, 1986.
- Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб, СОТИС, 1997.
- Материалы научно-практической конференции «Корнеотерапия. Применение препаратов на основе ламеллярных эмульсий в дерматологии и косметологии», 2009.