



<sup>1</sup> Санкт-Петербургский  
государственный  
педиатрический  
медицинский  
университет

<sup>2</sup> Северо-Западный  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.И. Мечникова

<sup>3</sup> Первый  
Санкт-Петербургский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.П. Павлова

# Клинико-фармакологическое обоснование новых направлений патогенетической терапии диабетической полинейропатии

Д.А. Искра, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, В.В. Афанасьев, д.м.н., проф.<sup>2</sup>,  
А.Р. Волкова, д.м.н., проф.<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Дмитрий Анатольевич Искра, iskradm@mail.ru

Для цитирования: Искра Д.А., Афанасьев В.В., Волкова А.Р. Клинико-фармакологическое обоснование новых направлений патогенетической терапии диабетической полинейропатии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (10): 18–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-10-18-26

*Проанализированы современные представления об этиопатогенезе диабетической полинейропатии. Так, основными этиологическими факторами являются гипергликемия и дислипидемия, которые вызывают нарушение метаболизма в нейрональном кластере. Развитие диабетической полинейропатии реализуется через механизмы нарушения гликолиза, окислительного стресса, системного воспаления, митохондриальной дисфункции, причем в дебюте поражения нервной системы ведущую роль играет системное воспаление. Вероятность возникновения нейропатической боли связана с наличием модифицируемых и немодифицируемых факторов риска: женский пол, возраст, ожирение, повышенный уровень гликированного гемоглобина, чрезмерное потребление алкоголя, длительное течение диабета, выраженность сенсорных расстройств, врожденная предрасположенность. Доказана клинико-патогенетическая связь боли с гипоксией периферических тканей, дефицитом витамина D, избыточным образованием метилглиоксаля. Манифестация клинических признаков вызвана поражением не только всего кластера, но и его глиальных элементов. Дисфункция шванновских клеток, сателлитных глиальных клеток и легкая сегментарная демиелинизация наблюдаются уже в дебюте диабетической полинейропатии. Указанные механизмы ведут к нарушению нейроглиальных взаимодействий, лежащих в основе трофики нейронов и формирования их генома. В метаболизме глиальных элементов важнейшую роль играют метаболитные агонисты рецепторов P2Y – пиримидиновые нуклеотиды (уридин, цитидин). Перспективность применения уридинсодержащих комплексов в терапии диабетической полинейропатии с восстановлением структурной целостности нервного волокна, регрессом клинической симптоматики, в том числе снижением выраженности боли, подтверждена результатами лабораторных и клинических исследований.*

**Ключевые слова:** диабетическая полинейропатия, боль, нейроглия, пуринергические рецепторы, уридинмонофосфат

Диабетическая полинейропатия (ДПН) – частое осложнение сахарного диабета (СД) 1 и 2 типов. Однако оно развивается не у всех пациентов. Факторами риска развития ДПН при СД являются недостаточный гликемический контроль [1], сердечно-сосудистая коморбидность, в частности артериальная гипертензия, повышенный уровень тригли-

церидов, ожирение, курение [2], а также врожденная (генетическая) предрасположенность, заключающаяся в более высокой чувствительности периферических тканей к гипергликемии [3]. Понимание причин возникновения ДПН тем не менее не дает ответа на вопрос: почему у одних пациентов развивается это осложнение, а у других нет?



Другой не менее важный вопрос, не решенный до настоящего времени, – причины, по которым некоторые пациенты испытывают нейропатическую боль. Согласно эпидемиологическим данным, нейропатическая боль отмечается у 20–50% пациентов с СД и примерно у 60% больных ДПН [4].

Ключевыми факторами, приводящими к развитию ДПН, являются гипергликемия и дислипидемия. Влияние этих факторов опосредовано метаболическим и окислительным стрессом, приводящим к дегенерации аксонов [5, 6]. Повышенный уровень глюкозы способствует активации полиолового и гексоаминового путей, что ведет к образованию активных форм кислорода и развитию системного воспаления. Эти же процессы запускает дислипидемия, что в совокупности значительно усугубляет еще один крайне важный механизм поражения периферической нервной системы – повреждение митохондрий [7]. Крайне важно, что доминирующую роль в дебюте ДПН играет именно системное воспаление [8, 9].

При гипергликемии также наблюдается усиленное гликирование многочисленных структурных и функциональных белков нервной ткани с образованием конечных продуктов, которые тоже стимулируют высвобождение провоспалительных молекул и свободных радикалов. Изменение функции белков наблюдается и при естественном старении, поэтому у возрастных пациентов с диабетом модификация экспрессии генов и внутриклеточного (инсулинового) сигналинга выражена особенно ярко [10]. Аналогичные процессы происходят и в малых сосудах, изменения в которых вызывают нарушение перфузии нервов, провоцируя их гипоксию и дисфункцию [11]. Развитие ДПН связано также со снижением биодоступности тканей (чувствительности тканей и их рецепторов) к действию различных аутокидов – нейромедиаторов, факторов роста, включая инсулиноподобный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов, а также газотрансмиттеров (оксида азота и углерода), обеспечивающих условия для нормального функционирования сосудов и нервов [12, 13]. Важно отметить, что строгий контроль уровня глюкозы способен снизить частоту развития ДПН только при СД 1 типа. При СД 2 типа данное направление лечения не сопровождается достоверными положительными результатами [14]. При СД 2 типа невелика значимость и коррекции гипергликемии инсулином в отличие от СД 1 типа, при котором подобная терапия достаточно эффективна в отношении ДПН [15]. Описанные механизмы приводят к возникновению различных соматосенсорных фенотипов ДПН. Клиническая симптоматика при этом определяется преимущественным поражением толстых или тонких волокон. При поражении толстых волокон у пациентов выявляются расстройства тактильной (онемение) и вибрационной чувствительности, нарушается восприятие тела в пространстве (проприоцепция), в связи с чем возрастает риск падений и переломов, снижаются миотатические рефлексы, прежде всего ахиллов, могут наблюдаться уменьшение мышечной

силы и атрофия мышц стопы. Поражение тонких волокон сопровождается появлением расстройств температурной чувствительности. Пациенты предъявляют жалобы на чувство прохождения электрического тока, жжение. Кроме того, у них может наблюдаться вегетативная дисфункция.

Боль при ДПН встречается как при поражении толстых волокон (Аβ), так и при поражении тонких (С). При поражении первых боль имеет более глубокое распределение, а при поражении вторых – более поверхностное.

Таким образом, в клинической картине ДПН могут наблюдаться как симптомы выпадения (онемение, гипорефлексия), так и симптомы раздражения. Болевые феномены могут быть спонтанными. При поражении толстых волокон это чаще ноющая боль или покалывание, а при поражении тонких – чаще жжение, острая или колющая боль [16]. Могут определяться повышенная чувствительность к болевым стимулам (гипералгезия) или болевые ощущения к стимулам различных неболевых модальностей (аллодиния – чаще при поражении тонких волокон). Механическая гипералгезия при ДПН имеет достаточно высокую распространенность [17–19]. Тепловая гипералгезия (обычно в сочетании с сохраненной функцией тонких волокон – фенотип раздраженного ноцицептора) встречается существенно реже. У большинства пациентов с ДПН наблюдается сочетанное поражение толстых и тонких волокон (фенотип деафферентации), при этом механическая боль в глубоких тканях (оценивается по порогу боли при давлении) отмечается редко [20].

В настоящее время не изучены клиничко-патогенетические параллели, позволяющие определить ведущий механизм развития того или иного фенотипа ДПН. Для болевых форм ДПН описаны модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. Нейропатическая боль при ДПН чаще встречается у женщин [21], в старших возрастных группах [22], у пациентов с ожирением [23], повышенным уровнем гликированного гемоглобина [17], значительным потреблением алкоголя, длительным течением СД и выраженными сенсорными расстройствами [24], наследственной предрасположенностью [25].

В патогенезе боли при ДПН немаловажную роль играют структурно-функциональные поражения сосудов нервной системы [26] и нарушения регуляции периферического кровотока [27]. Обнаружено, что при гипоксии, связанной с нарушением регуляции местного кровотока в коже, вырабатываются специфические белки – фактор, индуцируемый гипоксией, 1α [28], и фактор фон Виллебранда [29], концентрация которых прямо коррелирует с выраженностью боли. Было также установлено, что у пациентов с болевой формой ДПН снижена концентрация витамина D в плазме крови [30]. Наконец, результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что в патогенезе нейропатической боли при СД участвует метилглиоксаль (альдегид пировиноградной кислоты) – побочный цитотоксический продукт гликолиза,

который реализует свои эффекты через активацию С-ноцицепторов и тепловую гипералгезию [31].

У пациентов с болевой формой ДПН помимо периферических обнаруживаются центральные изменения невральных структур. Структурные и функциональные модификации определяются в спинальных, соматомоторных, лимбических, таламических, восходящих и нисходящих модуляционных системах [32]. Выявлены изменения в высших корковых центрах: атрофия и аномальная активность соматомоторной и островковой коры головного мозга [29, 33], усиление мозгового кровотока в передней поясной коре [34]. Эти модификации могут быть следствием первичного поражения, а также хронизации нейропатической боли.

Отсутствие единой четкой концепции, позволяющей установить в каждом конкретном случае вероятность запуска и релевантность механизмов возникновения и развития ДПН, в том числе ее болевых форм, послужило предпосылкой к продолжению исследований, значительная часть которых в настоящее время сконцентрирована на оценке роли глиальных клеток в патогенезе неврологических осложнений СД.

При ДПН в первую очередь страдают нейрональные структуры, однако клетки глии являются такой же мишенью СД, что подтверждается выявлением признаков демиелинизации у части пациентов [7, 35]. Очевидно, что глиальные клетки периферической нервной системы также реагируют на диабетические состояния, что в свою очередь влияет на их важную функцию – питание и содействие выживанию нейронов.

В экспериментах на животных с помощью стрептозотоцина, специфической диеты и генетической индукции были созданы модели СД 1 и 2 типов [36, 37]. В рамках исследований определялись не только поражения дистальных аксонов, но и изменение взаимодействия нейронов с глиальными клетками. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при СД поражаются все структуры первичного сенсорного нейрона. Остается открытым вопрос о том, повреждаются ли в первую очередь периферические аксоны и связанные с ними шванновские клетки или доминирует поражение перикариона нейронов с сателлитными глиальными клетками, находящимися в дорсальных спинномозговых ганглиях.

Сателлитные глиальные клетки локализуются в сенсорных и автономных ганглиях периферической нервной системы, образуя тонкую и плотную оболочку вокруг каждой отдельной нейрональной сомы. Их количество пропорционально размеру нейрона. Двухнаправленная связь между нейронами и сателлитными глиальными клетками обнаружена в спинномозговых ганглиях и в значительной степени опосредована пуринергическими системами, особенно представленными классом P2 [38]. Сателлитные глиальные клетки экспрессируют рецепторы нейротрансмиттеров, транспортеры и ионные каналы, что позволяет контролировать метаболический и нейрональный гомеостаз. Кроме того, они высвобождают

нейроактивные вещества, такие как аденозинтрифосфат и цитокины, которые способны самостоятельно передавать сигналы от глии к нейрону [39].

Сателлитные глиальные клетки, окружающие нейроны спинномозгового ганглия, реагируют на повреждение нерва, вызывая сопряженную активность нейронов, а блокирование этих контактов ослабляет гипервозбудимость нервных клеток и механическую гипералгезию [40]. Вместе с тем реакция сателлитных глиальных клеток на СД может быть первичной, и тогда их взаимосвязь с сомой нейронов, опосредованная пуринергическими рецепторами, определяет феномен нейронального раздражения, клиническими эквивалентами которого в том числе являются болевые феномены. Подтверждением этого тезиса служат результаты исследований, в которых у крыс с моделью диабета ингибировали пуринергическую связь пораженных сателлитных глиальных клеток с нейронами и получали клинический эффект в виде снижения выраженности механической и тепловой гипералгезии [41].

При СД также нарушается функция шванновских клеток, причем легкая сегментарная демиелинизация наблюдается уже в дебюте ДПН при сохранном аксоне. Это позволяет предположить, что миелопатия может лежать в основе первичного повреждения нервных волокон и быть первым звеном в патогенезе ДПН [42]. Механизмы поражения нервных волокон при СД также актуальны для шванновских клеток, причем некоторые из них преобладают именно в данных глиальных элементах. В частности, это касается полиолового пути как наиболее изученного механизма развития ДПН. Доказано, что важнейший фермент этого метаболического процесса – альдозоредуктаза экспрессируется именно в шванновских клетках, что приводит к снижению выработки белков миелина и нейротрофических факторов [43, 44]. При этом также снижается экспрессия специфических белков клеточного сигналинга, что дополнительно способствует поражению нервных волокон, нарушению скорости проведения возбуждения, индуцирует эндотелиальную дисфункцию и в конечном счете способствует развитию ДПН [45, 46].

В шванновских клетках, так же как в нервных волокнах, при диабете наблюдаются ультраструктурные аномалии в митохондриях [47]. Кроме того, специфические рецепторы, на которые действуют конечные продукты усиленного гликирования, расположены не только на аксонах, но и на шванновских клетках. Это позволяет предполагать возможный запуск окислительного стресса и воспаления в этих структурах еще до манифестации ДПН [48].

При диабете усиливаются иммунные реакции. Шванновские клетки считаются иммунокомпетентными, поскольку экспрессируют основные молекулы комплекса гистосовместимости II и несколько Toll-подобных и воспалительных рецепторов, а также продуцируют ряд провоспалительных цитокинов, которые участвуют в патогенезе ДПН, могут sensibilizировать A $\beta$ - и C-волокна и способствовать развитию боли [49].



Таким образом, участие глиальных клеток в патогенезе ДПН очевидно. При этом морфофункциональные изменения в них имеют клинические эквиваленты лишь на поздних стадиях ДПН, однако могут стать значимым или даже пусковым механизмом поражения нервных волокон и появления боли уже в дебюте заболевания.

С этой точки зрения определенным прорывом в лечении ДПН могло бы стать применение препаратов, влияющих на процессы регенерации нервной ткани, скорость химического синтеза миелина и метаболизм глиальных элементов. Их традиционно относят к нестероидным анаболическим средствам. Перспективными соединениями этой группы являются вещества, обеспечивающие образование пиримидинов и пуринов, участвующие в синтезах ДНК и РНК. Среди них в большей степени изучено действие производных уридина, агониста P2Y-медиаторных пуринергических систем, в которых он выполняет транзитную функцию, столь важную, что за это открытие в 1972 г. была присуждена Нобелевская премия.

Пуринергические рецепторы относят к классу типичных 7ТМ-рецепторов. Это трансмембранные рецепторы с семью внешними петлями узнавания лиганда уридина, имеющие свою топику и четко очерченную функцию. Уридин участвует в системной нейротрансмиттерной регуляции жизненно важных функций организма, таких как промежуточный обмен, терморегуляция, кровоток, сократимость. Он оказывает ко-транзиттерное действие прежде всего в отношении к ГАМК-, холин- и дофаминергических систем, каждая из которых несет антиноцицептивный потенциал. Нейрональная сеть пуринергических систем образует регулирующий ноцицепцию Hub-рецептор. Доказано, что на ранних стадиях поражения нервных стволов при сбое процессинга (созревание pre-mRNA) и сплайсинга (вырезание и соединение нуклеотидов) усиливается поглощение уридина и цитидина, а их назначение сопровождается нормальным синтезом и регенерацией компонентов нервного кластера, при этом повышаются болевой порог и проводимость возбуждения по нерву [50].

В исследованиях на клеточных культурах установлено, что внеклеточный уридинтрифосфат (УТФ) взаимодействует с рецепторами P2Y шванновских клеток и активирует молекулярные механизмы, которые вызывают изменения в их цитоскелете, улучшают межклеточные контакты и стимулируют их миграцию [51, 52]. Накопленные к настоящему времени данные позволяют констатировать, что уридин, включаясь в механизмы процессинга, по сути перепрограммирует шванновские клетки, результатом чего является активация восстановления нервных волокон [53]. Полученные на клеточных культурах результаты были подтверждены данными экспериментов на животных. В ходе их проведения зафиксирована значительная активация процессов ремиелинизации и регенерации аксонов травматически

поврежденного нерва с восстановлением скорости проведения возбуждения при использовании уридинмонофосфата (УМФ) и цитидинмонофосфата (ЦМФ) в течение 60 дней [54].

Следует различать действие уридина-медиатора и уридина-метаболита. Метаболитные реакции промежуточного и липидного обмена регулирует уридин-метаболит, одной из метаболических ветвей которого является поддержание синтеза нуклеотидов, обеспечивающих синтез и кругооборот миелина. Помимо этого уридин-метаболит (в виде УМФ) кооперативно связан с цитидином и фосфохолином. В этой связке он регулирует синтез фосфатидилхолина, структурообразующего фосфолипид клеточных мембран любого типа. Фосфатидилхолин обеспечивает постоянство каркасной и матричной функций в мембранном цикле Кеннеди. В данном цикле финальными метаболитами фосфатидилхолина являются миелин и сурфактант – главные мишени диабетической нейропатии и различных болезней легких. Следовательно, снижение пула УМФ может сопровождаться не только нарушением целостности мембран, но и снижением образования миелина и сурфактанта [55].

Важной особенностью действия уридина-медиатора и препаратов, разработанных на его основе, является пострецепторное действие пуринергических систем, особенно реализуемое через P2Y- и P4Y-рецепторы. Оно включает цепь молекулярных реакций, опосредуемых АМПК-системой – внутриклеточным белковым комплексом, который обеспечивает окисление глюкозы и жирных кислот в условиях низкой выработки клеточной энергии, что наблюдается при диабете, тем самым стимулируется митохондриальный биогенез за счет увеличения пула его ферментов, таких как цитохром С, сукцинатдегидрогеназа, малатдегидрогеназа [56].

Пуринергический сигналинг также затрагивает верхние этажи биотрансформации глюкозы, увеличивает активность ферментов ее массопереноса, таких как глюкозный транспортер 4 (ГЛЮТ-4) и гексокиназа [57].

Помимо усиления активности АМПК-системы важной особенностью пострецепторного действия уридина является активация тирозинкиназных рецепторов, расположенных на мембранах ядер клеток, в частности TrkA-рецепторов. Эта взаимосвязь двух систем очень важна, так как лигандами Trk-рецепторов являются нейротрофины, один из которых – фактор роста нервов (NGF) поддерживает жизнеспособность нейронов и стимулирует их развитие и активность (рис. 1) [58].

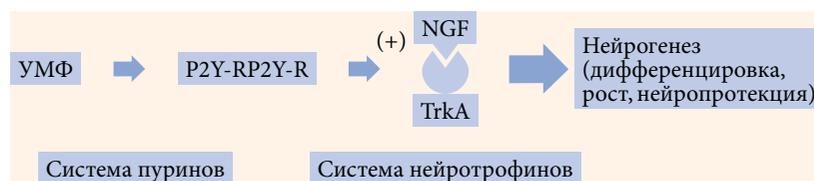


Рис. 1. Взаимосвязь пуринергических и нейротрофинергических систем

Таким образом, пострецепторное действие пуринергических систем обеспечивает [59]:

- ✓ увеличение глюкозозависимого высвобождения инсулина;
- ✓ усиление потребления глюкозы периферическими тканями;
- ✓ защиту островкового аппарата поджелудочной железы от апоптоза.

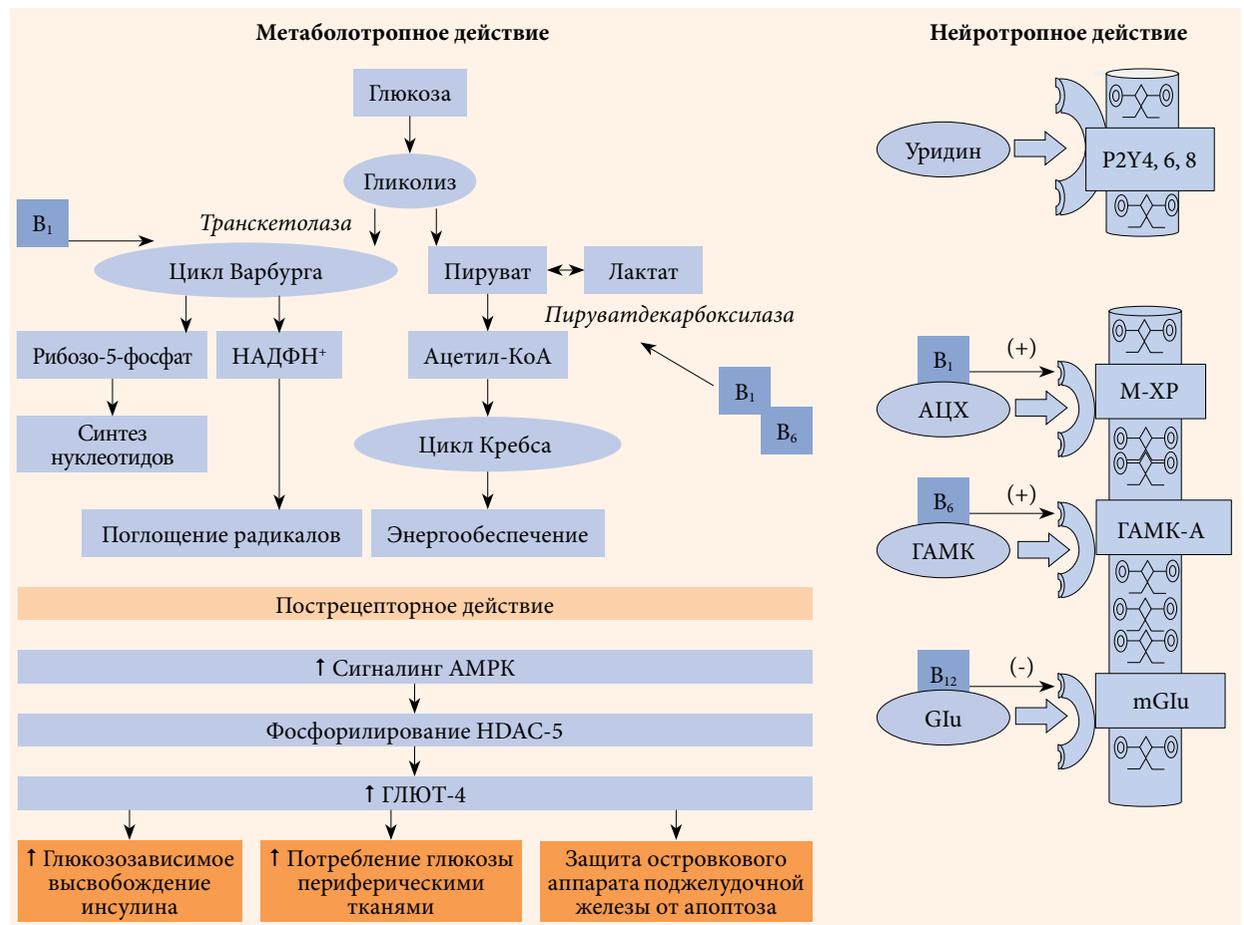
Иными словами, в действии уридина и препаратов, созданных на его основе, в частности комплекса Нейроуридин, прослеживаются три важных компонента: метаболический, нейротропный и пострецепторный, каждый из которых вносит свой вклад в репаративные процессы, имеющие место в развитии диабетической нейропатии (рис. 2).

Накопленная доказательная база позволила провести ряд клинических исследований по оценке целесообразности применения уридина и его производных при ДПН. В одном из них эффективность пиримидиновых нуклеотидов оценивалась у пациентов с СД 2 типа и ДПН второй и третьей стадий. Обследование показало, что демиелинизация у больных имела не только вторичное, но и первичное происхождение,

которое авторы связали с иммунными механизмами диабета. Терапия осуществлялась комплексом уридиндифосфата (УДФ), УТФ, УМФ, ЦМФ в течение 30 дней. Полученные результаты свидетельствовали о статистически значимом улучшении показателей ремиелинизации и реиннервации у принимавших пиримидиновые нуклеотиды. При этом достигнутая положительная динамика сохранялась в течение трех месяцев после начала терапии [60].

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективность уридина оценивалась у пациентов с СД 1 и 2 типов. Препарат назначали трехкратно в дозе 900 мг/сут в течение 180 дней. Авторы исследования констатировали повышение скорости распространения возбуждения по нерву у принимавших уридин в течение всего времени наблюдения. Примечательным является тот факт, что побочных эффектов и осложнений на фоне терапии выявлено не было [61].

Было также проведено клиническое исследование эффективности применения уридина при болевых формах ДПН. Пациентам с СД 1 и 2 типов в течение трех месяцев назначался комплекс пиримидино-



Примечание. ГАМК – γ-аминомасляная кислота и ее рецептор; Glu – глутамат и его рецептор; АМПК – клеточная протеинкиназа, контролирующая энергетический баланс при обмене жиров и глюкозы; HDAC-5 – фермент, кодирующий геном HDAC-5, обеспечивает регуляцию транскрипции клеточного цикла.

Рис. 2. Механизмы действия уридина при диабетической нейропатии

вых нуклеотидов (УТФ, УДФ, УМФ, ЦМФ). Наряду с улучшением клинических и инструментальных показателей, свидетельствующих об ускорении регенерации нервов и процессов ремиелинизации, отмечено выраженное снижение болевого синдрома – примерно на 30% [62].

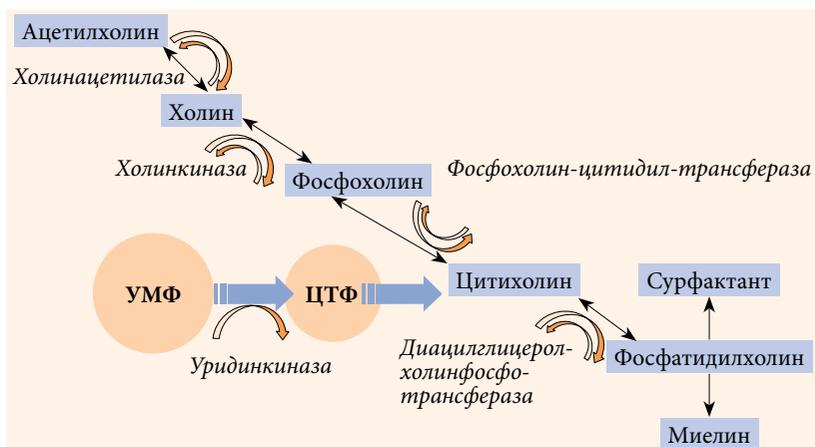
Анальгетические эффекты уридина связаны с его прямым и опосредованным действием на механизмы боли. Прямое действие прежде всего подразумевает влияние на факторы системного воспаления – приоритетной составляющей развития ДПН, особенно на начальных стадиях поражения невралных структур. Опосредованное действие реализуется через восстановление структурной целостности и нормального функционирования невралных и глиальных элементов.

Как уже было сказано выше, любое поражение нервов сопровождается дефицитом уридина, являющегося важным компонентом ДНК и РНК. Дефицит возникает из-за возросшей потребности в этом нуклеотиде и невозможности его внутриклеточного синтеза. По-видимому, поэтому при нейропатической боли наблюдается экспрессия пуриновых рецепторов в различных структурах центральной и периферической нервной системы. Например, рецепторы P2Y<sub>2</sub>, которые расположены в нейронах тройничного ганглия, начинают инициировать и поддерживать аллодинии [63]. Рецепторы P2Y<sub>6</sub> и P2Y<sub>11</sub> экспрессируются в спинальной микроглии и регулируются в ответ на повреждение спинномозгового нерва, что проявляется гиперчувствительностью к механической боли и тактильной аллодинией [64, 65].

Таким образом, своевременное применение уридина предотвращает хронизацию болевых феноменов.

Представленный на отечественном рынке комплекс Нейроуридин содержит 150 мг УМФ, холин, фолиевую кислоту и витамины группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>). Нейроуридин относится к биологическим активным добавкам, что не умаляет его свойств. Компоненты Нейроуридина органично дополняют действие УМФ на нервную ткань. В частности, синтез холина, из которого образуется ацетилхолин-медиатор (АЦХ), поддерживается пулом уридина, без которого уровень АЦХ снижается. Субстрат холина был введен в рецептуру Нейроуридина еще по одной причине. При синтезе миелина, в котором участвует уридин, вектор цикла Кеннеди смещается в сторону образования фосфатидилхолина, вследствие чего синтез холина, из которого образуется АЦХ, снижается (рис. 3). Холин 82,5 мг при резорбции, распределении и поступлении в мембраны создает тот необходимый пул, при котором синтез АЦХ не страдает. Таким образом, продуманный состав Нейроуридина позволяет обеспечить синтез миелина и не допустить потери АЦХ.

Более того, в экспериментальных исследованиях были продемонстрированы анальгезирующий эффект холина, в том числе при нейропатической боли, улучшение функционального восстановления и ре-



Примечание. ЦТФ – цитидинтрифосфат.

Рис. 3. Мембранный цикл Кеннеди и роль уридинмонофосфата в его реализации

генерации нерва, сенсорных симптомов и скорости проведения возбуждения по моторному нерву, регенерации и восстановления аксонов при рассечении периферического нерва [66–68]. Преимущества анальгетического действия холина в комбинации с пиримидиновыми нуклеотидами представлены в ряде фундаментальных работ, на основании анализа результатов которых сделан вывод о возможном синергизме эффектов компонентов данной комбинации [69].

Фолиевая кислота и витамины группы В, входящие в состав Нейроуридина, содержатся в пределах суточной потребности, которая обеспечивает их участие как в метаболических процессах, регулируемых витаминопрепаратами, так и в синаптических системах, где они выполняют роль аллостерических эффекторов (см. рис. 2). Следует добавить, что такие дозы не обеспечивают самостоятельного анальгетического действия, но способствуют регенерации нервов, снижают риск нежелательных проявлений фармакотерапии и поддерживают Hub-рецептор в его взаимосвязях с другими синаптическими системами. Следовательно, применение Нейроуридина уже на самых ранних этапах ДПН способно улучшить метаболические и регенеративные процессы в периферических нервах, а также функциональное состояние нервной ткани.

Проведенный обзор литературы не подразумевает применения уридиновых комплексов при ДПН в качестве монотерапии. Тем не менее уридинмонофосфат может быть использован в качестве дополнительного средства патогенетического лечения наряду с препаратами, позволяющими корректировать гипергликемию, дислипидемию, другие факторы риска развития ДПН, α-липоевой кислотой, бенфотиамином, ингибиторами альдозоредуктазы и протеинкиназы С, γ-линоленовой кислотой. Перспективным также видится применение уридинмонофосфата как ко-анальгетика при болевых формах ДПН в дополнение к антидепрессантам и габапентиноидам. 🌟

## Литература

1. Pop-Busui R., Lu J., Brooks M.M., et al. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D). *Cohort Diabetes Care*. 2013; 36 (10): 3208–3215.
2. Andersen S.T., Witte D.R., Dalsgaard E.-M., et al. Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care*. 2018; 41 (5): 1068–1075.
3. Prabodha L.B.L., Sirisena N.D., Dissanayake V.H.W. Susceptible and prognostic genetic factors associated with diabetic peripheral neuropathy: a comprehensive literature review. *Int. J. Endocrinol*. 2018; 2018: 8641942.
4. Rosenberger D.C., Blechschmidt V., Timmerman H., et al. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J. Neural Transm. (Vienna)*. 2020; 127 (4): 589–624.
5. Fernyhough P. Mitochondrial dysfunction in diabetic neuropathy: a series of unfortunate metabolic events. *Curr. Diab. Rep*. 2015; 15 (11): 89.
6. Fernyhough P., McGavock J. Mechanisms of disease: mitochondrial dysfunction in sensory neuropathy and other complications in diabetes. *Handb. Clin. Neurol*. 2014; 126: 353–377.
7. Feldman E.L., Nave K.A., Jensen T.S., et al. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron*. 2017; 93: 1296–1313.
8. Herder C., Kannenberg J.M., Huth C., et al. Proinflammatory cytokines predict the incidence and progression of distal sensorimotor polyneuropathy: KORA F4/FF4 study. *Diabetes Care*. 2017; 40 (4): 569–576.
9. Magrinelli F., Briani C., Romano M., et al. The association between serum cytokines and damage to large and small nerve fibers in diabetic peripheral neuropathy. *J. Diabetes Res*. 2015; 2015: 547834.
10. Singh V.P., Bali A., Singh N., Jaggi A.S. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J. Physiol. Pharmacol*. 2014; 18 (1): 1–14.
11. Tesfaye S., Harris N.D., Wilson R.M., Ward J.D. Exercise-induced conduction velocity increment: a marker of impaired peripheral nerve blood flow in diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 1992; 35 (2): 155–159.
12. Schratzberger P., Walter D.H., Rittig K., et al. Reversal of experimental diabetic neuropathy by VEGF gene transfer. *J. Clin. Investig*. 2001; 107 (9): 1083–1092.
13. Van den Born J.C., Hammes H.P., Greffrath W., et al. Gasotransmitters in vascular complications of diabetes. *Diabetes*. 2016; 65 (2): 331–345.
14. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., Hughes R.A.C. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012; 6 (6): CD007543.
15. Grote C.W., Wright D.E. A role for insulin in diabetic neuropathy. *Front. Neurosci*. 2016; 10: 581.
16. Vinik A.I., Nevoret M.L., Casellini C. The new age of sudomotor function testing: a sensitive and specific biomarker for diagnosis, estimation of severity, monitoring progression, and regression in response to intervention. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2015; 6: 94.
17. Themistocleous A.C., Ramirez J.D., Shillo P.R., et al. The Pain in Neuropathy Study (PiNS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain*. 2016; 157 (5): 1132–1145.
18. Vollert J., Magerl W., Baron R., et al. Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain: comparison of sensory phenotypes in patients and human surrogate pain models. *Pain*. 2018; 159 (6): 1090–1102.
19. Kopf S., Groener J.B., Kender Z., et al. Deep phenotyping neuropathy: an underestimated complication in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes associated with albuminuria. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2018; 146: 191–201.
20. Baron R., Maier C., Attal N., et al. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*. 2017; 158 (2): 261–272.
21. Truini A., Spallone V., Morganti R., et al. A cross-sectional study investigating frequency and features of definitely diagnosed diabetic painful polyneuropathy. *Pain*. 2018; 159 (12): 2658–2666.
22. Van Acker K., Bouhassira D., De Bacquer D., et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab*. 2009; 35 (3): 206–213.
23. Ziegler D., Landgraf R., Lobmann R., et al. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2018; 139: 147–154.
24. Raputova J., Srotova I., Vlckova E., et al. Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross-sectional observational study. *Pain*. 2017; 158 (12): 2340–2353.
25. Blesneac I., Themistocleous A.C., Fratter C., et al. Rare Nav1.7 variants associated with painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain*. 2018; 159 (3): 469–480.
26. Cameron N.E., Eaton S.E., Cotter M.A., Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001; 44 (11): 1973–1988.



27. Archer A.G., Roberts V.C., Watkins P.J. Blood flow patterns in painful diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 1984; 27 (6): 563–567.
28. Quattrini C., Jeziorska M., Boulton A.J., Malik R.A. Reduced vascular endothelial growth factor expression and intra-epidermal nerve fiber loss in human diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2008; 31 (1): 140–145.
29. Shillo P., Yiangou Y., Donatien P., et al. Nerve and vascular biomarkers in skin biopsies differentiate painful from painless peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Front. Pain Res.* 2021; 2: 731658.
30. Shillo P., Selvarajah D., Greig M., et al. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Med. J.* 2019; 36 (1): 44–51.
31. Dull M.M., Riegel K., Tappenbeck J., et al. Methylglyoxal causes pain and hyperalgesia in human through C-fiber activation. *Pain*. 2019; 160 (11): 2497–2507.
32. Tesfaye S., Selvarajah D., Gandhi R., et al. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: evidence from magnetic resonance imaging. *Pain*. 2016; 157 (Suppl. 1): S72–80.
33. Selvarajah D., Wilkinson I.D., Fang F., et al. Structural and functional abnormalities of the primary somatosensory cortex in diabetic peripheral neuropathy: a multimodal MRI study. *Diabetes*. 2019; 68 (4): 796–806.
34. Watanabe K., Hirano S., Kojima K., et al. Altered cerebral blood flow in the anterior cingulate cortex is associated with neuropathic pain. *J. Neurol. Neurosur. Psychiatry*. 2018; 89 (10): 1082–1087.
35. Kobayashi M., Zochodne D.W. Diabetic neuropathy and the sensory neuron: new aspects of pathogenesis and their treatment implications. *J. Diabetes Investig.* 2018; 9 (6): 1239–1254.
36. O'Brien P.D., Sakowski S.A., Feldman E.L. Mouse models of diabetic neuropathy. *ILAR J.* 2014; 54 (3): 259–272.
37. Sullivan K.A., Lentz S.I., Roberts J.L. Jr., Feldman E.L. Criteria for creating and assessing mouse models of diabetic neuropathy. *Curr. Drug Targets*. 2008; 9 (1): 3–13.
38. Huang L.-Y.M., Gu Y., Chen Y. Communication between neuronal somata and satellite glial cells in sensory ganglia. *Glia*. 2013; 61 (10): 1571–1581.
39. Hanani M. Intercellular communication in sensory ganglia by purinergic receptors and gap junctions: implications for chronic pain. *Brain Res. Rev.* 2012; 1487: 183–191.
40. Huang T.-Y., Belzer V., Hanani M. Gap junctions in dorsal root ganglia: possible contribution to visceral pain. *Eur. J. Pain*. 2010; 14 (1): 49.e1–11.
41. Liu S., Zou L., Xie J., et al. LncRNA NONRATT021972 siRNA regulates neuropathic pain behaviors in type 2 diabetic rats through the P2X7 receptor in dorsal root ganglia. *Mol. Brain*. 2016; 9: 44.
42. Malik R.A., Tesfaye S., Newrick P.G., et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia*. 2005; 48 (3): 578–585.
43. Kawashima R., Kojima H., Nakamura K., et al. Alterations in mRNA expression of myelin proteins in the sciatic nerves and brains of streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurochem. Res.* 2007; 32 (6): 1002–1010.
44. Dey I., Midha N., Singh G., et al. Diabetic Schwann cells suffer from nerve growth factor and neurotrophin-3 underproduction and poor associability with axons. *Glia*. 2013; 61 (12): 1990–1999.
45. Calcutt N.A., Allendoerfer K.L., Mizisin A.P., et al. Therapeutic efficacy of sonic hedgehog protein in experimental diabetic neuropathy. *J. Clin. Invest.* 2003; 111 (4): 507–514.
46. Chapouly C., Yao Q., Vandierdonck S., et al. Impaired hedgehog signalling-induced endothelial dysfunction is sufficient to induce neuropathy: implication in diabetes. *Cardiovasc. Res.* 2016; 109 (2): 217–227.
47. Mizisin A.P., Nelson R.W., Sturges B.K., et al. Comparable myelinated nerve pathology in feline and human diabetes mellitus. *Acta Neuropathol.* 2007; 113 (4): 431–442.
48. Haslbeck K.M., Neundörfer B., Schlötzer-Schrehardt U., et al. Activation of the RAGE pathway: a general mechanism in the pathogenesis of polyneuropathies? *Neurol. Res.* 2013; 29 (1): 103–110.
49. Shi X., Chen Y., Nadeem L., Xu G. Beneficial effect of TNF- $\alpha$  inhibition on diabetic peripheral neuropathy. *J. Neuroinflammation*. 2013; 10: 69.
50. Bernstock J. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol. Rev.* 2007; 87 (2): 659–797.
51. Martiane T., Carrascal M., Lamarca A., et al. UTP affects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganization. *Proteomics*. 2012; 12 (1): 145–156.
52. Lamarca A., Gella A., Martiane T., et al. Uridine 5'-triphosphate promotes in vitro Schwannoma cell migration through matrix metalloproteinase-2 activation. *PLoS One*. 2014; 9 (6): e98998.
53. Boerboom A., Dion V., Chariot A., Franzen R. Molecular mechanisms involved in schwann cell plasticity. *Front. Mol. Neurosci.* 2017; 10: 38.
54. Wattig B., Schalow G., Heydenreich F., et al. Enhancement of nerve fibre regeneration by nucleotides after peripheral nerve crush damage. *Electrophysiologic and morphometric investigations. Arzneimittelforschung*. 1992; 42 (9): 1075–1078.
55. Koolman J., Roehm K. *Color Atlas of Biochemistry*. 5<sup>th</sup> edn., 2018.
56. Zong H., Ren J.M., Young L.H., et al. AMP kinase is required for mitochondrial biogenesis in skeletal muscle in response to chronic energy deprivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99: 15983–15987.

57. Ojuka E.O., Jones T.E., Nolte L.A., et al. Regulation of GLUT4 biogenesis in muscle: evidence for involvement of AMPK and Ca(2+). *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002; 282 (5): E1008–1013.
58. Malenka R.C., Nestler E.J., Hyman S.E. Chapter 8: Atypical neurotransmitters. In: *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience* / ed. A. Sydor, R.Y. Brown. 2<sup>nd</sup> edn. New York: McGraw-Hill Medical, 2009.
59. Guevara-Aguirre J., Balasubramanian P., Guevara-Aguirre M., et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3 (70): 70ra13.
60. Skrypko L., Gryb V., Skrypko V. Efficiency of pyrimidine nucleotides in the complex treatment of patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic polyneuropathy. *Pharma Innovation J.* 2016; 5 (9): 68–71.
61. Gallai V., Mazzotta G., Montesi S., et al. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study. *Acta Neurol. Scand.* 1992; 86 (1): 3–7.
62. Muller D. Treatment of neuropathic pain syndrome. Results of an open study on the efficacy of a pyrimidine nucleotide preparation. *Fortschr. Med. Orig.* 2002; 120 (4): 131–133.
63. Li N., Lu Z.Y., Yu L.H., et al. Inhibition of G protein-coupled P2Y2 receptor induced analgesia in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Mol. Pain.* 2014; 10: 21.
64. Barragán-Iglesias P., Pineda-Farias J.B., Cervantes-Durán C., et al. Role of spinal P2Y6 and P2Y11 receptors in neuropathic pain in rats: possible involvement of glial cells. *Mol. Pain.* 2014; 10: 29.
65. Kobayashi K., Yamanaka H., Yanamoto F., et al. Multiple P2Y subtypes in spinal microglia are involved in neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Glia.* 2012; 60 (10): 1529–1539.
66. Arenth P.M., Russell K.C., Ricker J.H., Zafonte R.D. CDP-choline as a biological supplement during neurorecovery: a focused review. *PMR.* 2011; 3 (6 Suppl. 1): S123–131.
67. Rowley T.J., McKinstry A., Greenidge E., et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of choline in a mouse model of postoperative pain. *Br. J. Anaesth.* 2010; 105 (2): 201–207.
68. Caner B., Kafa M.I., Bekar A., et al. Intraperitoneal administration of CDP-choline or a combination of cytidine plus choline improves nerve regeneration and functional recovery in a rat model of sciatic nerve injury. *Neurol. Res.* 2012; 34 (3): 238–245.
69. Mibielli M.A., Nunes C.P., Goldberg H., et al. Nucleotides cytidine and uridine associated with vitamin B12 vs B-complex vitamins in the treatment of low back pain: the NUBES study. *J. Pain Research.* 2020; 13: 2531–2541.

### Clinical and Pharmacological Substantiation of Diabetic Polyneuropathy Pathogenetic Therapy New Directions

D.A. Iskra, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, V.V. Afanasyev, MD, PhD, Prof.<sup>2</sup>, A.R. Volkova, MD, PhD, Prof.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

<sup>3</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Dmitriy A. Iskra, iskradm@mail.ru

*Analyzed modern conceptions about the etiopathogenesis of diabetic polyneuropathy. Thus, the main etiological factors leading to the development of the disease are hyperglycemia and dyslipidemia, which cause metabolic disorders in the neuronal cluster. The development of diabetic polyneuropathy is implemented through the mechanisms of impaired glycolysis, oxidative stress, systemic inflammation, mitochondrial dysfunction, and systemic inflammation plays a leading role in the onset of damage to the nervous system. The probability of neuropathic pain is associated with the presence of modifiable and unmodifiable risk factors: female gender, age, obesity, elevated levels of glycated hemoglobin, excessive alcohol consumption, prolonged diabetes, severity of sensory disorders, genetic predisposition. The clinical and pathogenetic relationship of pain with hypoxia of peripheral tissues, vitamin D deficiency, excessive methylglyoxal formation has been proven. The manifestation of clinical signs is caused not only by the defeat of the entire cluster, but also by its glial elements. Dysfunction of Schwann cells, satellite glial cells and mild segmental demyelination are observed already in the onset of diabetic polyneuropathy. These mechanisms lead to disruption of the neuroglial interactions underlying the trophic neurons and the formation of their genome. Metabotropic P2Y receptor agonists, pyrimidine nucleotides (uridine, cytidine), play an important role in the metabolism of glial elements. The prospects of using uridine-containing complexes in the treatment of diabetic polyneuropathy with the restoration of the structural integrity of the nerve fiber, regression of clinical symptoms, including the decrease in the severity of pain, have been confirmed by the results of laboratory and clinical studies.*

**Key words:** diabetic polyneuropathy, pain, neuroglia, purinergic receptors, uridine monophosphate