

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

И.Н. Пашкова

ассистент, кафедра фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск)

Т.В. Потупчик

к.м.н., доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск)

И.В. Гацких

к.м.н., доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск)

М.М. Петрова

д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск)

О.Ф. Веселова

к.м.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск)

А.Н. Наркевич

к.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской кибернетики и информатики, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск)

Т.П. Шалда

ст. преподаватель, кафедра фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск)

Цель исследования – изучение эффективности метаболической терапии в лечении полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа (СД-2). Проанализированы результаты лечения 110 пациентов с СД 2-го типа, разделенных на четыре группы: 1-я (контрольная) – пациенты получали только базисную сахароснижающую терапию; 2-я (Кокарнит) – пациенты кроме базисной сахароснижающей терапии получали комбинированный метаболический препарат «Кокарнит» внутримышечно; 3-я (Цитофлавин) – пациенты кроме базисной сахароснижающей терапии получали комбинированный метаболический препарат «Цитофлавин»; 4-я группа (Тиоктацид) – пациенты, кроме базисной сахароснижающей терапии получали препарат тиоктовой кислоты «Тиоктацид». Всем пациентам с целью оценки эффективности метаболической терапии за 24–48 ч до начала и после 36–40 суток терапии было проведено тестирование TSS, NSS, NDS, SF-36, нейрофизиологическое исследование – электронейромиография (ЭНМГ), а также определение сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови в динамике. По шкалам TSS и NSS, у пациентов, получавших кокарнит, цитофлавин и тиоктовую кислоту достоверность отличий до и после терапии значительно выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля $p = 0,001$. По шкале NDS группа «Тиоктацид» имеет преимущество над двумя параллельными группами пациентов, получающих препараты метаболического ряда ($p < 0,001$). Наилучшие показатели по изменению электронейрофизиологических параметров наблюдались в группе «Кокарнит»: увеличение дистальной ($p = 0,033$) и проксимальной ($p = 0,034$) амплитуды сокращения нервных волокон, а также улучшение дистальной ($p = 0,05$) и проксимальной ($p = 0,05$) скорости проведения возбуждения по нерву. Достоверных изменений уровня VEGF на фоне проводимой терапии не зафиксировано ни в одной из групп пациентов, но выявлена достоверная обратная зависимость этого показателя со стажем СД 2 ($r = -0,246$; $p = 0,022$), возрастом пациентов ($r = -0,218$; $p = 0,042$) и с показателем ЛПНП ($r = -0,274$; $p = 0,01$).

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая полинейропатия, тиоктовая кислота, кокарнит, цитофлавин, метаболическая терапия, электронейромиография.

Для цитирования: Пашкова И.Н., Потупчик Т.В., Гацких И.В., Петрова М.М., Веселова О.Ф., Наркевич А.Н., Шалда Т.П. Оценка эффективности метаболической терапии в лечении диабетической полинейропатии у больных с сахарным диабетом 2-го типа. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020;23(10):25–34. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-10-04>

Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения в мире. Согласно данным Международной диабетической

федерации (IDF), в 2017 г. сахарным диабетом страдал каждый 11-й взрослый житель планеты (около 425 млн человек), причем каждый

второй пациент является не диагностированным (212 млн человек). На лечение и профилактику СД и его осложнений расходуется 12% мирового бюджета [1].

Ведущими причинами и субстратом развития основных причин смертности и инвалидизации больных при СД-2 являются метаболические нарушения, в первую очередь, гипергликемия. В 2001 г. американским ученым Браунли (Brownlee) выдвинута гипотеза о механизме, объединяющем все возможные пути эндотелиального повреждения вследствие гипергликемии. Этим связующим звеном индукции окислительных и воспалительных изменений в клетках, является избыточное выделение супероксидных радикалов (СО) в митохондриальной электронно-транспортной системе.

Установлено, что при СД в митохондриях нейронов возрастает активность NO-синтазы с последующей гиперпродукцией NO, который ингибирует компоненты дыхательной цепи и стимулирует поступление глюкозы в клетку, что приводит к генерации избытка электронов в митохондриях, гиперполяризации их мембран, увеличению уровня свободных радикалов и гибели нейрона [17].

Существенную роль в развитии микрососудистых нарушений при СД играет состояние эндотелия капилляров. Значительное набухание эндотелиальных клеток приводит к сужению терминальных отделов капилляров. Вследствие микроциркуляторной гипоксии происходит дистрофическое изменение эндотелиоцитов, снижение микропиноцитоза и активности транселлюлярных обменных процессов [18]. В результате каскада реакций с конечной активацией протеинкиназы С, происходит стимуляция экспрессии факторов роста, особенно VEGF. Это, помимо активации ангиогенеза, как компонента эндотелиальной дисфункции, способствует прогрессированию сосудистой дисфункции [9].

Установлены снижение исходного количества эндотелиальных прогениторных клеток и задержка пикового повышения данного показателя ангиогенеза у пациентов с СД-2 по сравнению с лицами без нарушения углеводного обмена [10]. В экспериментальной работе O.Z. Letman показал, что при СД фибробласты, которые отвечают за заживление ран, экспрессируют VEGF в 7 раз хуже, чем здоровые фибробласты; под воздействием гипоксии не происходит увеличения экспрессии VEGF, что способствует плохому заживлению ран при СД и

более затяжному периоду выздоровления при ишемических повреждениях [16].

В структуре неврологических осложнений СД-2 до 70% приходится на долю диабетической полинейропатии (ДПН) – комплекса клинических и субклинических синдромов, которые характеризуются диффузным или очаговым поражением периферических нервных волокон и (или) волокон автономной нервной системы в результате СД. Причем данное осложнение диагностируется у 7,5–10% больных с впервые выявленным СД. Примерно у половины больных ДПН протекает бессимптомно и является причиной 50–75% всех нетравматических ампутаций нижних конечностей, а также предиктором смертности в целом [2].

Важным и актуальным вопросом на сегодняшний день остается вопрос фармакотерапии ДПН у пациентов с СД-2. В комплексной коррекции неврологических нарушений при СД-2 используется метаболическая терапия, которая является более патогенетически направленной и должна предусматривать применение лекарственных средств, повышающих ремиелинизацию и снижение метаболических нарушений функции нерва [15, 19].

Золотым стандартом среди применяемых при ДПН лекарственных средств для патогенетической терапии, является тиоктовая кислота. Этот препарат, воздействует сразу на несколько звеньев патогенеза при СД. Его введение предотвращает повреждение ДНК синглетным кислородом путем увеличения концентрации глутатиона; способствует улучшению нарушенного эндоневрального кровотока, снижению концентрации продуктов перекисного окисления, улучшению функции эндотелия и восстановлению NO-зависимой вазодилатации; ингибирует активность универсального фактора транскрипции Nf-kB, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла; приводит к снижению скорости гликозилирования белков эндотелия, улучшению эндоневральной перфузии и снижению ишемии нервных волокон. Способность препаратов тиоктовой кислоты нейтрализовать свободные радикалы многократно подтверждена в экспериментальных и клинических исследованиях [3].

Для лечения ДПН целесообразно также применение многокомпонентных лекарственных средств, к которым относят препараты «Цитофлавин» и «Кокарнит».

Цитофлавин, благодаря своему комплексному уникальному составу (высокое содержание янтарной кислоты – 1000 мг, 2% инозина – 200 мг, 1% никотинамида – 100 мг, 0,2% рибофлавина – 20 мг), оказывает выраженное влияние на коррекцию окислительных процессов. Янтарная кислота повышает уровень основного антиоксиданта клетки – восстановленного глутатиона. Соль янтарной кислоты – сукцинат имеет выраженные противокислительные свойства, дезактивирует пероксидазы митохондрий и повышает активность НАД-зависимых ферментов. Инозин (рибоксин) реализует свое антиоксидантное действие посредством комплекса взаимосвязанных метаболических путей. Выступая в качестве донора рибозы, инозин стимулирует активацию синтеза НАД с никотинамидом. Инозин стимулирует анаэробный гликолиз с образованием НАД⁺ и подавлением радикальных процессов, оказывает нейропротекторный эффект, потенцируя вазодилатирующее действие аденозина. Никотинамид – прямой нейропротектор, один из ферментов НАД, активирует антиоксидантные системы убихининовых оксиредуктаз, которые защищают мембраны клеток от разрушения свободными радикалами, повышает содержание в клетках НАД и холина. Рибофлавин – кофермент, активирующий сукцинатдегидрогеназу, которая, в свою очередь, активирует альтернативные НАД метаболические пути. Рибофлавин оказывает прямое антигипоксическое воздействие, что связано с повышением активности флавинредуктаз, уровня АТФ и креатинфосфата. Он проникает через мембрану клеток независимо от уровня рН, стимулируя утилизацию янтарной кислоты и активируя систему митохондриального транспорта дикарбоновых кислот цикла Кребса, а янтарная кислота, в свою очередь, повышает трансмембранный потенциал, улучшая транспорт рибофлавина через мембраны. Действие препарата, который является метаболическим энергокорректором и антиоксидантом, направлено на нормализацию состояний, сопровождающихся нарушением свободнорадикального гомеостаза [12].

К другим многокомпонентным препаратам, рекомендованным к использованию при ДПН, относятся препарат «Кокарнит» (никотинамид, кокарбоксилаза, цианокобаламин и трифосаденина динатрия тригидрат) [8]. Эффективность и безопасность этого препарата в лечении пациентов с ДПН были продемонстрированы в ряде клинических исследований [4–7, 11, 14]. Сравнительный клини-

ко-электрофизиологический анализ статистически достоверно доказал эффективность имеющего высокий профиль безопасности препарата «Кокарнит» при комбинированной терапии ДПН у пациентов с СД 2-го типа, [13].

Входящая в состав препарата «Кокарнит» кокарбоксилаза является коферментом тиамин. Взаимодействуя с белком и ионами магния, она входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующей карбоксилирование и декарбоксилирование α -кетокислот. Кокарбоксилаза способствует образованию ацетил-кофермента А, регулирует углеводный обмен, улучшает трофические свойства нервной ткани. Цианокобаламин (витамин В12) – комплексное соединение, имеющее в основе цикл коррина и содержащее координационно связанный ион кобальта, играет важную роль в аминокислотном обмене и биосинтезе ацетилхолина, а также в процессах миелинизации нервных волокон. Как известно, высокие дозы цианокобаламина улучшают проведение возбуждения по периферическим нервам и их структурно-функциональную регенерацию. Никотинамид, как и никотиновая кислота, относится к простетическим компонентам ферментов кодегидразы I и II, являющихся переносчиками водорода и участвующих в окислительно-восстановительных процессах. Кодегидраза II принимает участие также в переносе фосфата. Трифосаденина динатрия тригидрат относится к веществам, напоминающим по биологическому действию витамины и ферменты. Поскольку кокарнит – буферная система, трифосаденина динатрия тригидрат по принципу обратной связи препятствует преждевременному окислению ферментов препарата и тем самым обеспечивает стабильность лекарственного средства.

Кроме того, он стимулирует синтез пуринергических соединений, принимающих активное участие в функционировании антиноцицептивной системы, что и определяет собственный анальгетический (антиноцицептивный) механизм действия кокарнита. Помимо эффектов отдельных составляющих препарата, необходимо принимать в расчет и синергизм компонентов, что обеспечивает быстрый клинический эффект. Важно, что кокарнит совместим с основными антидиабетическими препаратами [3, 13].

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я – изучение эффективности метаболической терапии в лечении полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 110 пациентов (НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Красноярск ОАО «РЖД», МБУЗ Городская поликлиника № 7 г. Красноярска) с СД-2; 34 мужчины и 76 женщин, средний возраст 61 (57–66) лет, длительность заболевания 9 (5–14,5) лет, $33,3 \pm 10,8\%$ – работающие, $67,5 \pm 13,5\%$ – пенсионеры. Критерии включения: пациенты с СД-2, продолжительностью заболевания более 2 лет, мужчины и женщины, в возрасте 18–80 лет. Исключались пациенты с тяжелой сопутствующей соматической патологией, неврологическими и/или психическими заболеваниями, препятствующими обследованию (кроме патогенетически связанных с СД-2, артериальная гипертензия (АГ) и хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС). Отбор пациентов осуществлялся в период с 2014 по 2017 г. Протокол настоящего исследования утвержден комитетом по этике КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава РФ (№ 62/2015 от 27.05.2015), больными подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Для изучения эффективности и безопасности препаратов метаболического типа действия пациентов разделили на четыре параллельных группы:

1) Контроль ($n=20$), пациенты, получающие только базисную сахароснижающую терапию;

2) Кокарнит ($n=31$), пациенты, которые кроме базисной сахароснижающей терапии получали комбинированный метаболический препарат «Кокарнит» (никотинамид, кокарбоксилаза, цианокобаламин, динатрия аденозинтрифосфата тригидрат) внутримышечно по следующей схеме: с 1 по 9 сутки ежедневно 1 раз в день, затем на 12-, 15-, 18-, 21-, 24-, 27-, 30-, 33-, 36-е сутки от момента начала терапии.

3) Цитофлавин ($n=30$), пациенты, которые кроме базисной сахароснижающей терапии получали комбинированный метаболический препарат «Цитофлавин» (янтарная кислота+инозин+никотинамид+рибофлавин), вводился по следующей схеме: в течение 10 дней ежедневно 1 раз в день внутривенно капельно, в разовой дозе. 20 мг, затем, с 11-го дня терапии все пациенты в течение 25 дней получали таблетки цитофлавина (янтарной кислоты 300 мг + инозина (рибоксина) 50 мг + никотинамида (витамина РР) 25 мг + рибофлавина мононуклеотида (витамина В2) 5 мг в одной таблетке), принимая утром в 8.00 и вечером в

17.00 за 30 мин до еды по 2 таблетке внутрь. Итого курс лечения цитофлавином составил 35 дней;

4) Тиоктацид ($n=29$), пациенты, которые кроме базисной сахароснижающей терапии получали препарат тиоктовой кислоты «Тиоктацид» по следующей схеме: в течение 10 дней ежедневно внутривенно капельно в разовой дозе 600 мг, затем, с 11-го дня терапии все пациенты в течение 30 дней получали таблетки тиоктовой кислоты 600 мг в разовой дозе, принимая утром в 8.00 за 30 мин до еды по таблетке внутрь. Итого курс лечения тиоктацидом составил 40 дней.

У всех пациентов анализировали медицинскую документацию, оценивались жалобы, проводилось объективное обследование по общепринятой методике стандартного терапевтического и неврологического обследования. Для оценки качества жизни было проведено тестирование до и после назначенной терапии с использованием опросника SF-36. Он характеризует комплекс физического, психологического, эмоционального и социального благополучия пациента, основанной на его субъективном восприятии.

Всем пациентам с целью оценки эффективности метаболической терапии за 24–48 ч до начала и после 36–40 суток терапии было проведено тестирование TSS, NSS, NDS, SF-36, нейрофизиологическое исследование – электронейромиографию (ЭНМГ), а также определение VEGF в сыворотке крови в динамике.

Состояние динамики неврологических нарушений больных оценивалось с использованием шкал TSS (Total Symptom Score – общая оценка симптомов нейропатии), NSS (Neuropathy Symptom Score – шкала нейропатических симптомов), NDS (Neuropathy Disability Score – шкала нейропатического дисфункционального счета).

С целью изучения состояния периферического нейромоторного аппарата пациентам проводили стимуляционную ЭНМГ с анализом проведения по моторным волокнам периферических нервов, на 4-канальном электромиографе Нейро-МВП-4 (Россия), с помощью поверхностных отводящих и стимулирующего электродов. Оценивали состояние моторных волокон малоберцового нерва. Анализировали амплитуду моторного ответа (М-ответ), скорость распространения возбуждения (СРВ), дистальную латентность (ДЛ). За норму принимались: амплитуда М-ответа малоберцового нерва – не менее 3 мВ; СРВ по моторным волокнам перифериче-

ских нервов нижних конечностей — не ниже 40 м/с; ДЛ для малоберцового нерва — 4 м/с.

Определение уровня VEGF проводили путем твердофазного иммуноферментного анализа по стандартному протоколу с использованием набора Human VEGF Quantikine ELISA на спектрофотометре Thermo Scientific Multiskan FC («Thermo Fisher Scientific Inc.», Финляндия). Диапазон измерения: 62,5–4000 пг/мл (0,0625–4 нг/мл). Чувствительность – 20 пг/мл (0,02 нг/мл).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics версия 19. Точность распределения количественных признаков определяли с помощью W-теста Шапира–Уилка. Все количественные данные не подчинялись закону нормального распределения. В связи с этим количественные данные представлены в виде медианы, а также первого и третьего квартилей (Me, Q1–Q3). Статистическую значимость различий между двумя группами по количественным признакам определяли с помощью критерия U-Манна–Уитни, а по номинальным признакам – критерия Хи-квадрат.

Для оценки связи между количественными признаками использовали коэффициент корреляции Спирмена. Полученные результаты считали статистически значимыми при уровне значимости менее 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке суммы баллов по шкалам TSS и NSS, у пациентов, получавших метаболическую терапию и у пациентов группы контроля, отмечалось статистически значимое улучшение ($p < 0,001$). Достоверность отличий до и после терапии значительно выше в группах, получающих кокарнит, цитофлавин и тиоктовую кислоту, чем в группе контроля $p = 0,001$ (табл. 1). Это доказывает, что метаболическая терапия должна применяться только как второстепенное назначение в комплексе с базисной сахароснижающей терапией и терапией коморбидной сердечно-сосудистой патологии. Однако шкалы TSS и NSS являются субъективными и не могут применяться самостоятельно для оценки неврологической динамики у пациентов с СД.

Таблица 1. Динамика неврологических расстройств по шкалам TSS, NSS

Показатель	Группа			
	Контроль (n=20)	Кокарнит (n=30)	Цитофлавин (n=30)	Тиоктацид (n=29)
1	2	3	4	5
TSS1				
Боль	2,2 [1,0; 3,6]	3,0 [1,0; 3,7]	1,0 [0,0; 2,3]	2,0 [1,3; 2,0]
Жжение	2,8 [2,3; 3,7]	3,3 [2,3; 3,7]	2,0 [0,8; 2,3]	2,0 [1,2; 2,3]
Парестезии	3,7 [3,7; 3,7]	3,7 [3,0; 3,7]	2,0 [1,0; 3,1]	2,0 [1,8; 2,2]
Онемение	3,7 [3,7; 3,7]	3,7 [3,7; 3,7]	2,33 [2,0; 3,7]	2,0 [2,0; 3,0]
Сумма баллов	12,0 [9,2; 14,6]	12,7 [8,3; 14,6]	8,2 [4,6; 9,4]	8,3 [6,8; 9,3]
TSS2				
Боль	1,7 [0,3; 2,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,7]	1,0 [0,0; 1,5]
Жжение	2,3 [1,5; 3,3]	1,0 [0,0; 1,3]	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,5; 2,0]
Парестезии	2,3 [0,3; 3,2]	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,5; 2,0]
Онемение	2,5 [2,0; 3,3]	1,33 [0,0; 3,0]	1,495 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]
Сумма баллов	8,5 [6,7; 11,4]	2,7 [2,0; 6,7]	4,0 [2,3; 6,2]	4,7 [2,0; 6,2]
$p_{TSS1/TSS2}$	$p = 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
NSS1				
Покальывание	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]
Жжение	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [2,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]
Онемение	2,0 [1,3; 2,0]	2,0 [2,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [2,0; 2,0]
Боль	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]
Судороги	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	1,5 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]
Гиперестезия	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]	2,0 [2,0; 2,0]
Сумма баллов	9,0 [7,3; 12,0]	10,0 [7,0; 12,0]	7,0 [5,0; 9,0]	9,0 [8,0; 11,0]

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5
NSS2				
Покальвание	1,0 [1,0; 2,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]
Жжение	1,5 [1,0; 2,0]	0,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,5; 2,0]
Онемение	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,8; 1,0]	1,0 [0,5; 1,0]
Боль	1,0 [0,3; 2,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]
Судороги	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,5 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]
Гиперестезия	1,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]
Сумма баллов	7,5 [4,3; 10,0]	3,0 [2,0; 6,0]	4,5 [2,0; 6,0]	5,0 [2,0; 6,0]
$p_{NSS1/NSS2}$	$p=0,012$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$

Таблица 2. Динамика неврологических расстройств по шкале NDS

Показатель	Группа			
	Контроль (n=20)	Кокарнит (n=30)	Цитофлавин (n=30)	Тиоктацид (n=29)
NDS1				
Рефлекс: коленный ахиллов	2,0 [2,0; 4,0] 4,0 [2,0; 4,0]	2,0 [2,0; 4,0] 4,0 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0] 2,0 [0,0; 3,0]	3,0 [2,5; 3,0] 2,0 [2,0; 3,0]
Чувствительность: температурная болевая тактильная вибрационная	3,0 [2,1; 4,0] 3,0 [2,0; 4,0] 2,5 [1,3; 4,0] 3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 4,0] 3,0 [2,0; 4,0] 3,0 [1,0; 4,0] 3,0 [2,0; 3,0]	2,5 [1,5; 3,1] 2,0 [1,0; 3,0] 1,8 [0,4; 2,5] 2,75 [1,8; 3,5]	2,5 [1,8; 3,5] 2,0 [1,5; 3,0] 2,0 [1,3; 3,3] 3,5 [3,5; 4,5]
Сумма баллов	16,8 [13,3; 21,8]	16,0 [13,0; 22,0]	14,8 [9,0; 18,5]	16,5 [13,0; 18,0]
NDS2				
Рефлекс: коленный ахиллов	2,0 [0,5; 4,0] 2,0 [2,0; 4,0]	2,0 [2,0; 4,0] 2,0 [2,0; 4,0]	2,0 [1,0; 3,0] 2,0 [0,0; 2,3]	2,0 [2,0; 3,0] 2,0 [1,5; 3,0]
Чувствительность: температурная болевая тактильная вибрационная	1,0 [0,0; 2,8] 2,3 [1,1; 3,0] 2,3 [1,1; 4,0] 2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [0,9; 3,0] 2,0 [1,0; 3,0] 2,0 [1,0; 3,0] 2,5 [2,0; 3,0]	2,0 [1,0; 2,5] 1,0 [0,9; 2,1] 1,0 [0,9; 2,0] 2,3 [1,4; 3,1]	2,5 [1,5; 3,0] 2,0 [1,5; 2,5] 2,0 [1,5; 2,5] 3,0 [2,5; 4,0]
Сумма баллов	13,0 [9,1; 19,3]	12,0 [10,0; 18,3]	9,5 [6,0; 14,3]	14,0 [10,8; 15,5]
$p_{NDS1/NDS2}$	$p=0,009$	$p=0,001$	$p=0,001$	$p<0,001$

Более объективная оценка неврологического статуса проведена по шкале NDS (табл. 2). В среднем суммарный балл NDS у пациентов всех групп наблюдения составил примерно 16 баллов, что соответствует тяжелой степени полинейропатии у исследуемых пациентов. В группе Контроль на фоне сахароснижающей терапии за период наблюдения достоверное улучшение наблюдались по следующим показателям: вибрационной чувствительности ($p=0,007$), температурной чувствительности ($p=0,004$), болевой чувствительности ($p=0,048$), достоверная положительная динамика выявлена и по улучшению ахиллового рефлекса

($p=0,048$); в группе Кокарнит улучшилась вибрационной чувствительности ($p=0,017$), температурная чувствительность ($p=0,001$), болевая чувствительность ($p=0,002$), а также тактильная чувствительность ($p=0,011$) достоверно улучшился ахиллов рефлекс ($p=0,047$). В группе Цитофлавин улучшения достоверны по показателям температурной чувствительности ($p=0,005$), болевой чувствительности ($p=0,006$) и коленного рефлекса ($p=0,011$). В группе Тиоктацид по NDS хорошая достоверность ($p<0,0001$) получена по вибрационной чувствительности, температурной чувствительности ($p=0,005$), и динамики коленного реф-

лекса ($p=0,001$). По данной шкале группа Тиоктацид имеет преимущество над двумя параллельными группами, также получающими препараты метаболического ряда ($p<0,001$).

Наилучшие показатели по изменению электронейрофизиологических параметров наблюдались в группе Кокарнит: увеличение дистальной ($p=0,033$) и проксимальной ($p=0,034$) амплитуды сокращения нервных волокон, а также улучшение

дистальной ($p=0,05$) и проксимальной ($p=0,05$) скорости проведения возбуждения по нерву. В группе Тиоктацид получены достоверные изменения по следующим параметрам: улучшение дистальной ($p=0,05$), и проксимальной ($p=0,02$) скорости проведения возбуждения по нерву. В группах Цитофлавин и Контроль достоверные улучшения электронейрофизиологических параметров не зафиксированы (табл. 3).

Таблица 3. Результаты электронейрофизиологического обследования пациентов с диабетической нейропатией различных групп наблюдения

Показатель	Группа			
	Контроль (n=20)	Кокарнит (n=30)	Цитофлавин (n=30)	Тиоктацид (n=29)
Латентность, предплюсна_1, м/с	3,4 [3,0; 4,2]	4,6 [3,7; 5,5]	4,2 [3,6; 5,0]	4,35 [3,6; 5,6]
Латентность, подколенная ямка_1, м/с	12,2 [10,9; 13,8]	14,1 [12,8; 15,8]	14,0 [12,3; 15,2]	13,6 [12,4; 14,9]
Латентность, головка_1, м/с	10,7 [9,7; 11,6]	12,3 [10,7; 13,2]	12,1 [10,7; 13,4]	11,5 [11,0; 12,8]
Амплитуда, предплюсна_1, мВ	0,4 [0,2; 1,]	0,3 [0,2; 0,8]	0,9 [0,6; 1,7]	0,6 [0,4; 1,0]
Амплитуда, подколенная ямка_1, мВ	0,7 [0,3; 1,2]	0,5 [0,2; 0,9]	0,8 [0,5; 1,7]	0,5 [0,4; 0,8]
Амплитуда, головка_1, мВ	0,3 [0,2; 0,7]	0,4 [0,2; 0,7]	0,7 [0,5; 1,7]	0,4 [0,3; 0,9]
СРВ, подколенная ямка_1, м/с	50,2 [38,5; 66,4]	41,1 [33,2; 45,5]	39,9 [36,7; 47,3]	45,3 [37,4; 68,2]
СРВ, головка малоберцовой кости_1, м/с	43,7 [39,8; 47,6]	41,9 [36,1; 43,8]	42,0 [40,5; 46,6]	39,9 [38,3; 48,3]
Латентность, предплюсна_2, м/с	3,8 [3,1; 4,4]	4,1 [3,4; 5,1]	4,4 [3,6; 5,6]	4,6 [3,7; 6,0]
Латентность, подколенная ямка_2, м/с	12,5 [12,1; 14,3]	13,2 [12,5; 15,4]	13,7 [12,8; 15,2]	12,9 [12,8; 14,9]
Латентность, головка_2, м/с	11,2 [9,0; 11,6]	11,5 [10,7; 13,3]	11,9 [10,7; 13,2]	11,2 [10,5; 13,1]
Амплитуда, предплюсна_2, мВ	0,4 [0,1; 1,1]	0,5 [0,3; 0,8]	0,8 [0,5; 1,3]	0,7 [0,3; 1,]
Амплитуда, подколенная ямка_2, мВ	0,5 [0,2; 1,3]	0,6 [0,4; 1,3]	0,6 [0,4; 1,1]	0,7 [0,2; 1,0]
Амплитуда, головка_2, мВ	0,3 [0,2; 1,1]	0,5 [0,2; 0,9]	0,7 [0,4; 1,0]	0,7 [0,3; 1,3]
СРВ, подколенная ямка_2, м/с	43,4 [31,7; 50,4]	44,15 [38,2; 50,0]	39,5 [36,8; 47,4]	40,7 [35,6; 46,2]
СРВ, головка малоберцовой кости_2, м/с	43,1 [40,5; 49,4]	43,8 [42,6; 47,5]	42,9 [41,3; 48,2]	43,4 [41,3; 48,8]

Показатели дистальной латентности достоверно коррелировали во всех группах наблюдения отрицательно – с показателем ИМТ ($r=-0,192$; $p=0,046$), с гликемией ($r=-0,196$; $p=0,041$) и с по-

казателем VEGF ($r=-0,302$; $p=0,005$). Показатели дистальной амплитуды коррелировали положительно с показателем гликемии ($r=0,226$; $p=0,017$), а также отрицательно – с показателями TSS

($r=-0,237$; $p=0,013$). Достоверная корреляция дистальной СРВ выявлена с показателем ИМТ ($r=0,193$; $p=0,043$) во всех группах наблюдения.

Определен уровень VEGF в сыворотке крови больных в динамике, на фоне лечения препаратами метаболического ряда. Достоверных изменений данного показателя на фоне проводимой терапии не зафиксировано ни в одной из групп пациентов, но выявлена достоверная обратная зависимость этого показателя со стажем СД-2 типа ($r=-0,246$; $p=0,022$), возрастом пациентов ($r=-0,218$; $p=0,042$) и с показателем ЛПНП ($r=-0,274$; $p=0,01$).

По полученным данным у больных СД-2 по всем показателям наблюдалось снижение качества жизни во всех группах наблюдения, по сравнению с общей популяцией.

Выявлена достоверность различий качества жизни пациентов в динамике на фоне только базисной терапии:

в группе Контроль в отношении двух показателей: физическое функционирование PF ($p=0,011$); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием RP ($p=0,022$);

в группе Кокарнит в отношении показателей: физическое функционирование PF ($p<0,001$); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием RP ($p=0,001$); интенсивность боли ВР ($p<0,001$); общего состояния здоровья GH ($p=0,001$); жизненной активности VT ($p=0,001$) и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием RE ($p=0,011$);

в группе Цитофлавин в следующих показателях: ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием RP ($p=0,019$); интенсивность боли ВР ($p=0,001$); жизненной активности VT ($p=0,001$) и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием RE ($p=0,012$);

в группе Тиоктацид по показателям: физическое функционирование PF ($p<0,001$); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием RP ($p=0,001$); интенсивность боли ВР ($p<0,001$); общего состояния здоровья GH ($p<0,001$) и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием RE ($p=0,001$).

Таким образом, наибольшая достоверная положительная динамика была получена на фоне метаболической терапии препаратом «Кокарнит»; 6 показателей из 8 возможных показали достоверное улучшение в данной группе наблюдения.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного комплексного обследования пациентов с ДПН и СД-2 с использованием как неврологических шкал, так и объективного метода исследования – электронейромиографии оценена эффективность и безопасность различных схем метаболической терапии. Проведена попытка объективизации динамики симптоматики и проявлений ДПН на фоне метаболической терапии, с помощью лабораторных методов исследования с использованием маркера – регулятора ангиогенеза фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). В результате проведенного исследования доказано, что включение в комплексную терапию пациентов с ДПН и СД-2 комбинированного метаболического препарата «Кокарнит» (трифосфоденин+кокарбоксилаза+цианокобаламин+никотинамид) способствует коррекции неврологических нарушений, что было подтверждено данными ЭНМГ исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. *И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова*. М. 2019.
2. *Вёрткин А.Л., Кнорринг Г.Ю., Магомедова А.Ю.* Сахарный диабет и диабетическая нейропатия: продолжаем разговор. Амбулаторный прием. 2016; 3(6):8–13.
3. *Воробьева О.В.* Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота – спектр клинического применения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 10:86–90.
4. *Гацких И.В., Брикман И.Н., Газенкамф К.А., Петрова М.М., Веселова О.Ф., Шалда Т.П., Наркевич А.Н., Потупчик Т.В.* Динамика неврологических нарушений на фоне комбинированной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 6:31–36. DOI:10.17116/jnevro20181186131
5. *Гацких И.В., Петрова М.М., Веселова О.Ф., Шалда Т.П., Наркевич А.Н., Брикман И.Н.* Анализ когнитивного статуса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2017; 20(6):434–440. DOI:10.14341/DM7926
6. *Девликамова Ф.И.* Применение препарата кокарнит при лечении пациентов с диабетической полинейропатией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2016; 11:64–68. DOI:10.17116/jnevro20161161164-68
7. *Каракулова Ю.В., Филимонова Т.А.* Мониторинг клинико-нейрофизиологических показателей при диабетической полинейропатии в процессе метаболической терапии. Доктор.ру. 2017; 1:25–29.
8. Клинические рекомендации по неврологии Европейской федерации неврологических сообществ. Под ред. *Gilhus N.E., Barnes M.P., Brainin M.* Научн. редактор русского издания Никитин С.С. М.; 2012.
9. *Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С.* Лимфология. Российская акад. мед. наук, Сибирское отделение, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии. Новосибирск: Манускрипт, 2012.

10. Мичурова М.С., Калашиников В.Ю., Смирнова О.М., Кононенко И.В., Иванова О.Н. Роль эндотелиальных прогениторных клеток в развитии осложнений сахарного диабета. Сахарный диабет. 2015; 1:24–32. DOI: 10.14341/DM2015124-32
11. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Подачина С.В. Возможность применения препарата Кокарнит при лечении диабетической полинейропатии. Эндокринология. 2016; 4:6–10.
12. Музь В.А., Зубкова С.Т., Самсон А.Я. Возможности Цитофлавина в лечении липоидного некробиоза у подростков, больных сахарным диабетом. Диабет и сердце. 2012; 2:82–85.
13. Пашкова И.Н., Потупчик Т.В., Петрова М.М., Веселова О.Ф., Гацких И.В. Комплексная терапия полинейропатии у больных сахарным диабетом типа 2. Врач. 2018; 9:37–43. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-08>
14. Рачин А.П., Шаров М.Н. Сравнительное открытое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата кокарнит при боли в спине у пациентов, страдающих диабетической полинейропатией. Русский медицинский журнал. 2017;9:586–90.
15. Ховасова Н.О., Наумов А.В., Магомедова А.Ю., Верткин А.Л., Носова А.В. Диабетическая нейропатия: что должен знать терапевт поликлиники. Амбулаторный прием. 2016; 2:60–63.
16. Lerman O.Z., Galiano R.D., Armour M., Levine J.P., Gurtner G.C. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. Am. J. Pathol. 2003; 162(1): 303–312.
17. Maric-Bilkan C., Flynn E.R., Chade A.R. Microvascular disease precedes the decline in renal function in the streptozotocin-induced diabetic rat. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2012; 3:308–315. <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00421.2011>.
18. Shenouda Sh. M., Widlansky M.E., Chen K. et al. Altered Mitochondrial Dynamics Contributes to Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus. Circulation, 2011; 4:444–453. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014506>.
19. Ziegler D. Современные принципы ведения больных с диабетической полинейропатией. Нервно-мышечные болезни. 2012; 2:7–19. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2012-0-2-7-19>.

Поступила 3 июля 2020.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF METABOLIC THERAPY IN THE TREATMENT OF DIABETIC POLYNEUROPATHIES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

© Authors, 2020

I.N. Pashkova

assistant of the Department of pharmacology and pharmaceutical consulting with a postgraduate course, Federal state budgetary educational institution of higher education "Krasnoyarsk state medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky" of the Ministry of health of the Russian Federation (Krasnoyarsk)

T.V. Potupchik

Ph.D. (Medical), Associate Professor, Department of pharmacology and pharmaceutical consulting with a postgraduate course, Federal state budgetary educational institution of higher education "Krasnoyarsk state medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky" of the Ministry of health of the Russian Federation (Krasnoyarsk)

I.V. Gackich

Ph.D. (Medical), Associate Professor, Department of pharmacology and pharmaceutical consulting with a postgraduate course, Federal state budgetary educational institution of higher education "Krasnoyarsk state medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky" of the Ministry of health of the Russian Federation (Krasnoyarsk)

M.M. Petrova

Dr.Sc. (Medical), Professor, first Vice-rector, Head of the Department of outpatient therapy and family medicine with a postgraduate course, Federal state budgetary educational institution of higher education "Krasnoyarsk state medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky" of the Ministry of health of the Russian Federation (Krasnoyarsk)

O.F. Veselova

Associate Professor, Head of the Department of pharmacology and pharmaceutical consulting with a postgraduate course, Federal state budgetary educational institution of higher education "Krasnoyarsk state medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky" of the Ministry of health of the Russian Federation (Krasnoyarsk)

A.N. Narkevich

Ph.D. (Medical), Associate Professor, Head of the Department of medical Cybernetics and Informatics, Federal state budgetary educational institution of higher education "Krasnoyarsk state medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky" of the Ministry of health of the Russian Federation (Krasnoyarsk)

T.P. Shalda

Senior Lecturer, Department of pharmacology and pharmaceutical consulting with a postgraduate course,
Federal state budgetary educational institution of higher education
"Krasnoyarsk state medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky"
of the Ministry of health of the Russian Federation (Krasnoyarsk)

The aim of this study was to study the effectiveness of metabolic therapy in the treatment of polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. The results of treatment of 110 patients with type 2 diabetes were analyzed. To study the efficacy and safety of metabolic drugs, patients were divided into 4 parallel groups: Group 1 (Control group), patients receiving only basic hypoglycemic therapy; group 2 (Cocarnit), patients who, in addition to basic hypoglycemic therapy, received a combined metabolic drug – "Cocarnit"; Group 3 (Cytoflavin), patients who, in addition to basic hypoglycemic therapy, received the combined metabolic drug "Cytoflavin"; group 4 (Thioctic acid), patients who, in addition to basic hypoglycemic therapy, received the drug thioctic acid "Thioctic acid". All patients were tested for TSS, NSS, NDS, SF-36, neurophysiological study – ENMG, as well as determination of VEGF in blood serum in dynamics in order to evaluate the effectiveness of metabolic therapy 24–48 hours before and after 36–40 days of therapy. According to the TSS and NSS scales, patients who received Cocarnit, Cytoflavin, and Thioctic acid had significantly higher confidence differences before and after therapy ($p < 0.001$) than in the control group $p = 0.001$. On the NDS scale, the "Thioctic acid" group has an advantage over two parallel groups of patients receiving metabolic drugs ($p < 0.001$). The best indicators of changes in electroneurophysiological parameters were observed in the "Cocarnit" group: an increase in the distal ($p = 0.033$) and proximal ($p = 0.034$) amplitudes of nerve fiber contraction, as well as an improvement in the distal ($p = 0.05$) and proximal ($p = 0.05$) rates of excitation along the nerve. There were no significant changes in the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) during therapy in any of the groups of patients, but there was a significant inverse relationship of this indicator with the experience of type 2 diabetes ($r = -0.246$; $p = 0.022$), age of patients ($r = -0.218$; $p = 0.042$) and LDL ($r = -0.274$; $p = 0.01$).

Key words: type 2 diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, thioctic acid, cocarnitol, cytoflavin, metabolic therapy, electro-neuromyography.

For citation: Pashkova I.N., Potupchik T.V., Gackich I.V., Petrova M.M., Veselova O.F., Narkevich A.N., Shalda T.P. Evaluation of the effectiveness of metabolic therapy in the treatment of diabetic polyneuropathies in patients with type 2 diabetes. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2020;23(10):25–34. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-10-04>

REFERENCES

1. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. M. 2019.
2. Vertkin A.L., Knorrning, G.Yu., Magomedova A.U. diabetes mellitus and diabetic neuropathy: continuing the conversation. An Outpatient appointment. 2016; 3(6):8–13.
3. Vorobyova O.V. Thioctic (alpha-lipoic) acid-spectrum of clinical application. Journal of neurology and psychiatry named after S.S. Korsakov. 2011; 10:86–90.
4. Gatskikh I.V., Brikman I.N., Gazenkampf K.A., Petrova M.M., Veselova O.F., Shal'da T.P., Narkevich A.N., Potupchik T.V. Dynamics of neurological disorders against the background of combined therapy in patients with type 2 diabetes. Journal of neurology and psychiatry named after C.C. Korsakov. 2018; 6:31–6. DOI:10.17116/jnevro20181186131
5. Gatskikh I.V., Petrova M.M., Veselova O.F., Shal'da T.P., Narkevich A.N., Brikman I.N. Analysis of cognitive status in patients with type 2 diabetes. Diabetes Mellitus. 2017; 20(6):434–440. DOI:10.14341/DM7926
6. Devlikamova F.I. Application of the drug kokarnit in the treatment of patients with diabetic polyneuropathy. Journal of neurology and psychiatry named after S.S. Korsakov, 2016; 11:64–68. DOI:10.17116/jnevro201611611164-68
7. Karakulova Yu.V., Filimonova T.A. Monitoring of clinical and neurophysiological parameters in diabetic polyneuropathy in the process of metabolic therapy. Doctor.ru. 2017; 1:25–29.
8. Clinical guidelines for neurology of the European Federation of neurological communities. Ed. Gilhus N.E., Barnes M.P., Brain M. Scientific. editor of the Russian edition Nikitin S.S. M.; 2012.
9. Kononkov V.I., Borodin Yu.I., Lyubarsky M.S. Lymphology. Russian Academy of medical Sciences, Siberian branch, Research Institute of clinical and experimental lymphology. Novosibirsk: Manuscript, 2012.
10. Michurova M.S., Kalashnikov V.Yu., Smirnova O.M., Kononenko I.V., Ivanova O.N. the Role of endothelial progenitor cells in the development of complications of diabetes mellitus. Diabetes. 2015; 1:24–32. DOI: 10.14341/DM2015124-32
11. Mkrtyumyan A. M., Markova T. N., Podacima S. V. the use of the drug Kokarna in the treatment of diabetic polyneuropathy. Endocrinology. 2016; 4:6–10.
12. Muz V.A., Zubkova S.T., Samson A.Ya. Possibilities of Cytoflavin in the treatment of lipid necrobiosis in adolescents with diabetes mellitus. Diabetes and heart. 2012; 2:82–85.
13. Pashkova I.N., Potupchik T.V., Petrova M.M., Veselova O. F., Gatskikh I. V. Complex therapy of polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Doctor. 2018; 9: 37–43. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-08>
14. Rachin A.P., Sharov M.N. Comparative open randomized study on evaluating the effectiveness and safety of the drug cocarnit in back pain in patients suffering from diabetic polyneuropathy. Russian medical journal. 2017; 9:586–590.
15. Khovasova N.O., Naumov A.V., Magomedova A.Yu. Vertkin A.L., Nosova A.V. Diabetic neuropathy: what a polyclinic therapist should know. Outpatient reception. 2016; 2:60–63.
16. Lerman O.Z., Galiano R.D., Armour M., Levine J.P., Gurtner G.C. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. Am. J. Pathol. 2003; 162(1): 303–312.
17. Maric-Bilkan C., Flynn E.R., Chade A.R. Microvascular disease precedes the decline in renal function in the streptozotocin-induced diabetic rat. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2012; 3:308–315. <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00421.2011>
18. Shenouda Sh. M., Widlansky M.E., Chen K. et al. Altered Mitochondrial Dynamics Contributes to Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus. Circulation, 2011; 4:444–453. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014506>
19. Modern principles of management of patients with diabetic polyneuropathy. Neuromuscular diseases. 2012; 2:7–19. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2012-0-2-7-19>.