

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2024.10>
УДК 616.379-008.64:616.85:612.015.33-092.9

КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

¹ **Вастьянов Р.С.** <https://orcid.org/0000-0001-8585-2517>

¹ **Стоянов О.М.** <https://orcid.org/0000-0002-3375-0452>

² **Олексюк-Нехамес А.Г.** <https://orcid.org/0000-0002-7264-7335>

³ **Калашиников В.Й.** <https://orcid.org/0000-0002-7012-1698>

⁴ **Бакуменко І.К.** <https://orcid.org/0000-0002-9278-8936>

¹ **Грузевський О.А.** <https://orcid.org/0000-0003-1953-8380>

⁵ **Садовий О.С.** <https://orcid.org/0009-0001-9302-7012>

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

² Львівська медична академія ім. А. Крупинського, Львів, Україна

³ Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

⁴ Одеська обласна клінічна лікарня, Одеса, Україна

⁵ ДП «Науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», Одеса, Україна

gruzevskiy@ua.fm

Актуальність. Цукровий діабет це хронічне ендокринологічне захворювання, яке окрім, соматичної сфери вражає усі відділи та рівні нервової системи. При його цьому поширеність з кожним роком зростає. Найбільш часто неврологічні прояви стосуються периферичної нервової системи у вигляді сенсорно-моторних полінейропатій.

Ціль: Клініко-експериментально вивчити ефективність комплексної схеми профілактики та лікування діабетичної полінейропатії, яка складена з урахуванням патогенетичних механізмів досліджуваної патології. З'ясувати клінічні особливості перебігу захворювання та електрофізіологічні патерни. За експериментальних умов дослідити динаміку зміни показників чутливості (ноцицепції) та моторної функції периферичних нервів при діабетичному їх ураженні.

Матеріали та методи. В роботі, у щурів в хронічному експерименті відтворювали стрептозототин-індуковану діабетичну полінейропатію. Формування останньої підтверджували морфологічним дослідженням сідничного та хвостового нервів з визначенням набряку та дегенерації шванівських клітин, а також сегментарної демієлінізації та спазмом прекапілярних артеріол. З лікувальною або профілактичною метою в групах тварин застосовувалися ніцерголін, альфа-ліпоева кислота, вітаміни групи В, NG-нітро-L-аргінін. Вивчалася швидкість проведення збудження по хвостовому нерву. Крім цього застосовувався тест «гарячої пластини». В клінічній частині роботи було обстежено 43 пацієнти з діабетичною полінейропатією. Окрім клініко-неврологічного огляду; проводили оцінку важкості поліневропатій за шкалою симптомів невропатії, а також стимуляційну електронейроміографію. Хворі були розподілені на групи: перша – отримувала розроблений лікувальний комплекс, друга – загальноприйняте лікування.

Результати. Отримані дані свідчать про доцільність застосування прямих (NG-нітро-L-аргінін) і непрямих (ніцерголін – «Серміон» і ліпоева кислота – «Альфа-ліпон») інгібіторів синтезу окису азоту, а також комплексу вітамінних препаратів «Неовітам», зважаючи на їх репаративні та антиоксидантні властивості стосовно діабетичної полінейропатії, а також вплив на відновлення мієлінової оболонки периферичних нервів, оскільки демієлінізація є основною патогенетичною ланкою розвитку клініки полінейропатії.

Висновки. Хворі з діабетичною полінейропатією, які отримали комплексну схему лікування досягли вірогідного клініко-неврологічного та нейрофізіологічного покращення. На підставі експериментального дослідження доведені ймовірні механізми такого роду покращення в наслідок відновлення мієліну, кровообігу, антиоксидантного та репаративного впливів.

Ключові слова: діабетична полінейропатія, периферична нервова система, стрептозототин, профілактика, лікування.

Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) – розповсюджене метаболічне захворювання, яке з часом призводить до тяжких неврологічних ускладнень всіх відділів нервової системи. За даними різних авторів 422–529 млн людей у світі хворіють на ЦД, більш 1,5 млн смертей щороку пов'язані з цією патологією. Захворюваність на ЦД зростає з кожним роком, кількість хворих на ЦД у світі до 2050 року підвищиться до 1,3 мільярда [1, 2]. При цьому погіршується якість життя хворих, формується рання інвалідизація та смертність [3–6]. Одним із найчастіших ускладнень ЦД вважається діабетична полінейропатія (ДПП) [6–8].

Патогенетичні механізми ЦД різноманітні, проте, виділяється переважний патологічний вплив гіперглікемії й оксидативного стресу, а також стрес-спричинені ураження невральної та периневральної тканини [3, 9–11]. Важливої ролі в патогенезі ДПП набувають взаємодії різних чинників, до яких варто віднести метаболічні зрушення на ендотеліальному рівні, які згодом сприяють формуванню порушень перфузії нерва [10, 11].

Результати експериментальних і клінічних спостережень дозволяють виявити системний характер функціональних змін при ЦД, що свідчить про опосередкування патологічного процесу гуморальними механізмами регуляції [12, 13]. Проведені дослідження дозволяють висловити гіпотезу про наявність раніше невідомої ланки в патогенезі ЦД – йдеться про залучення до розвитку даного захворювання та його ускладнень окису азоту (NO) [14, 15].

Зважаючи на показані патофізіологічні механізми ДПП ми провели низку експериментально-клінічних досліджень, спрямованих на розробку та клінічне тестування ефективності патогенетично обгрунтованої схеми корекції вказаного вище патологічного стану. В теперішній роботі щурам за умов стрептозотоцин (СТЗ)-індукованої експериментальної діабетичної периферичної полінейропатії (ЕДПП) вводили прямий інгібітор синтезу NO-синтази – NG-нітро-L-аргінін, а також вивчали фармакотерапевтичні ефекти ніцерголіну (серміон), α -ліпоевої кислоти (альфа-ліпон) та вітамінів групи В (неовітам) беручи до уваги

роль численних судинних і оксидативних порушень в механізмах формування ЕДПП. По отриманні даних експериментальних дослідів були проведені клінічні спостереження за хворими із ДПП, до схеми комплексного лікування яких були включені такі ж самі фармакологічні сполуки.

Мета роботи – експериментально-клінічне дослідження ефективності комплексної схеми профілактики та лікування ДПП, складеної з урахуванням патогенетичних механізмів досліджуваної патології. В якості критеріїв порівняння ефективності профілактики та лікування, яке застосовували, обирали клінічні особливості перебігу захворювання та електрофізіологічні патерни. За експериментальних умов, зважаючи на патогенез ЕДПП, досліджували динаміку зміни показників чутливості (ноцицепції) та моторної функції периферичних нервів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні дослідження були проведені за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар згідно вимог щодо використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України від 21.02.2006, №3447-IV). Експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) відтворювали у щурів при внутрішньоочеревинному (в/очер) введенні СТЗ (60 мг/кг; “Serva”, Німеччина), який розчиняли в натрієвому цитратному буфері (pH=4,5). Введення СТЗ призводить до вибіркової загибелі β -клітин ПЗ [16]. Формування ЕЦД перевіряли на 2 добу після введення СТЗ шляхом визначення концентрації глюкози в крові щурів, отриманої з хвостової вени, за допомогою індикаторної тест-смужки (“One Touch”, Німеччина; погрішність методу становила ± 1 %). Для подальших експериментів обиралися лише ті щури, концентрація глюкози в крові яких перевищувала 15 ммоль/л. Ефективність моделювання ЕЦД становила 92–95 %. За щурами спостерігали 6 тижнів без лікування (цей часовий інтервал є достатнім для формування ЕДПП) [17], після чого розпочинали лікування.

Формування ЕДПП підтверджували морфологічним дослідженням сідничного та хвостового нервів з кожної групи. Для проведення морфологічних досліджень кожний тиждень умиряли по 2–3 тварини з кожної з груп, у щурів вилучали сідничний та хвостовий нерви, промивали ізотонічним розчином NaCl і клали у 5 % розчин формаліну. Вилучені нерви піддавали дії спиртів зі зростаючою концентрацією, потім їх заливали у целуїдін. З блоків готували зрізи завтовшки 7–9 мкм, забарвлювали гематоксиліном, еозином і тіоніном за Нісслем. Визначали набряк та дегенерації шванівських клітин, а також сегментарної демієлінізації, які мали періаксональний характер. До кінця 4–5 тижнів з моменту введення СТЗ відмічалися набряк ядра шванівських клітин та поява жирових крапель в їх цитоплазмі. Мієлінова оболонка периферичного нерва втрачала правильні контури. Прекапілярні артерії хвостового нерву переважно спазмовані, відмічаються в полі зору зі втратою внутрішньоклітинних органел.

Препарати з лікувальною метою щурам з ЕДПП вводили, починаючи з 7 тижня протягом подальших 4 тижнів (до 10 тижня дослід), в/очер, двічі на тиждень (на 2 та 5 добу; Рис. 1). З профілактичною метою препарати вводили двічі в тиждень з 1 по 6 тижні дослід (Рис. 2).

Було сформовано 10 груп (по 10 тварин, за винятком груп (по 6 тварин) яким досліджували швидкість проведення збудження по нерву (ШПЗ): 1 група – інтактні щури (контроль); 2 група – щури з ЕДПП; 3 група – щури з ЕДПП, яким вводили ніцерголін («Серміон», «Pfizer Inc.», США; 100 мг/кг, в/очер) з лікувальною метою; 4 група – щури з ЕДПП, яким вводили ніцерголін (100 мг/кг, в/очер) з профілактичною метою; 5 група – щури з ЕДПП, яким вводили ЛК («Альфа-ліпон», АТ «Київський вітамінний завод», Україна); 50 мг/кг, в/очер) з лікувальною метою; 6 група – щури з ЕДПП, яким вводили ЛК (50 мг/кг, в/очер) з профілактичною метою; 7 група – щури з ЕДПП, яким вводили неовітам (АТ «Київський вітамінний завод», Україна); 100 мг/кг, в/очер) з лікувальною метою; 8 група – щури з ЕДПП, яким вводили неовітам (АТ «Київський вітамінний завод», Україна); 100 мг/кг, в/очер) з профілактичною метою; 9 група – щури з ЕДПП, яким вводили NG-нітро-L-аргінін (20 мг/кг, в/очер) з лікувальною метою; 10 група – щури з ЕДПП, яким вводили NG-нітро-L-аргінін (20 мг/кг, в/очер) з профілактичною метою.

До кожної з названих груп надходило не менше 10 тварин (виняток становили експерименти по дослідженню ШПЗ по периферичному нерву; при цьому в кожній групі було по 6 щурів).

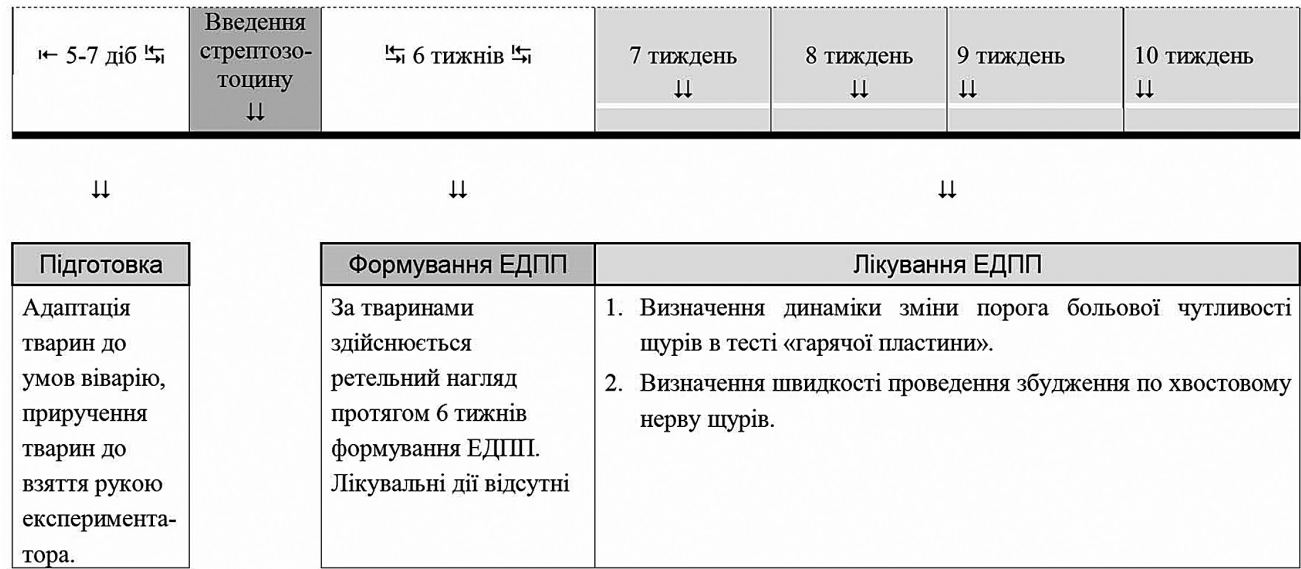


Рис. 1. Схематичне зображення методологічної побудови експериментальних досліджень по лікуванню СТЗ-індукованої ЕДПП

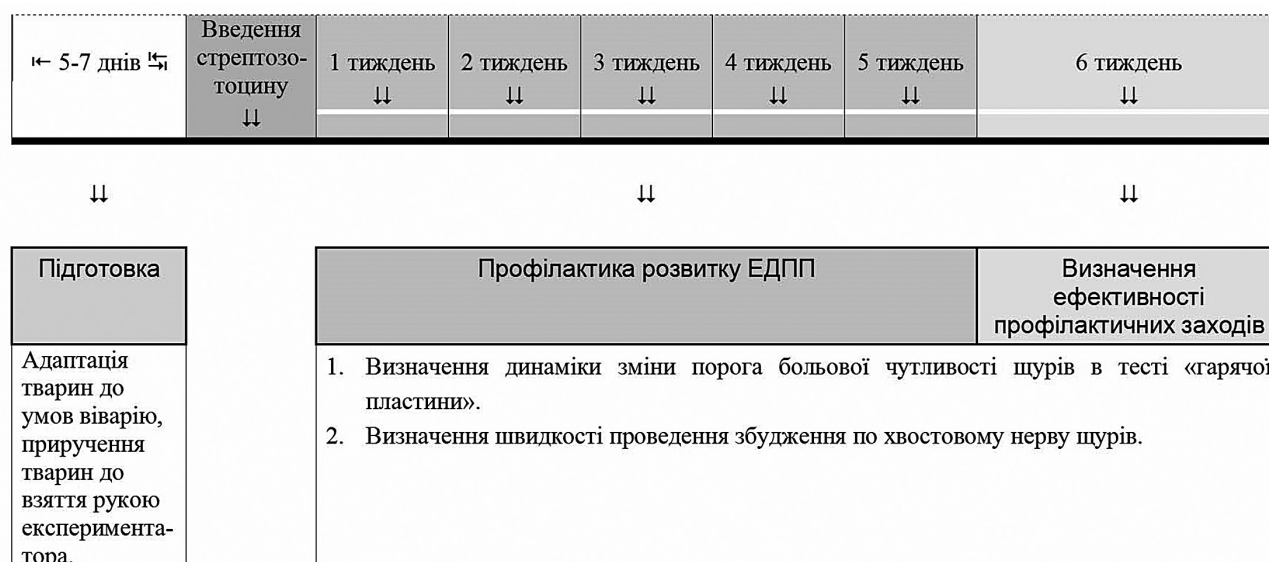


Рис. 2. Схематичне зображення методологічної побудови експериментальних досліджень по профілактиці СТЗ-індукованої ЕДПП

З профілактичною метою тестували ефекти досліджуваних препаратів протягом 2, 3, 4, 5 та 6 тижнів з моменту введення СТЗ.

ШПЗ (м/с) визначали у тварин один раз на тиждень по хвостовому нерву. Для цього у наркотизованих етаміналом натрію (30 мг/кг) щурів подразнювали хвіст монополярно за допомогою голкового електроду прямокутними поштовхами струму 400–450 мкА (тривалість 0,1 мс); викликаний масовий потенціал дії (хвилю збудження) відводили з хвоста за допомогою аналогічного електроду на відстані 8–14 см від місця подразнення. Референтний електрод знаходився в прямій кишці. Реєстрацію здійснювали монополярно за допомогою електронного осцилографа та фотореєстратора (ФОР-2).

Ефективність профілактики та лікування ЕДПП у щурів перевіряли також в тесті «гарячої пластини» два рази на тиждень (в середу та п'ятницю [18]).

В клінічній частині роботи було обстежено 43 пацієнти з ДПП. Загальний стан хворих оцінювали із застосуванням клініко-неврологічного огляду; оцінки важкості моторної і сенсорної поліневропатій у хворих завдяки шкалі щодо симптомів невропатії (Neuropathy Symptoms Score, NSSD) [19], а також обстеження хворих за допомогою методики стимуляційної електронейроміографії (ЕНМГ) та різним

підвидам її проб за допомогою 4 канального приладу Нейро-МВП (Нейро-Софт) [20]. Окрім клініко-неврологічного огляду хворим проводилося біохімічне дослідження крові.

Дослідження периферичної нервової системи здійснювалося за стандартною методикою [20, 21].

Хворі були розподілені на групи. До 1-ї групи надходили 25 хворих середнім віком $39 \pm 2,6$ років з переважно проксимальними ($n=15$) та дистальними ($n=10$) формами мото-сенсорних ДПП. Хворі додатково приймали розроблену та експериментально протестовану схему профілактики та лікування СТЗ-індукованої ЕДПП: ніцерголін (10 мг 3 рази на добу протягом місяця), альфа-ліпон (600 мг на добу) та неовітам (100 мг один раз на добу 2–3 рази на тиждень протягом місяця). До 2-ї групи надходили 18 хворих (середній вік $41,4 \pm 3,7$ років) з переважно проксимальними ($n = 11$) та дистальними ($n = 7$) формами мото-сенсорних ДПП, яких лікували звичайними загальноприйнятими способами, включаючи цукрознижуючі фармакологічні сполуки.

Отримані дані обробляли статистично за допомогою програми "Statgraph" (двохваріантний ANOVA-тест). У разі істотних відхилень розподілів аналізованих величин від нормального закону вірогідність різниць визначали за допомогою непараметричного тесту Крус-

кал-Валісу. $P < 0.05$ вважали мінімальним значенням критерію вірогідності.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Щури контрольної групи починали проявляти перші ознаки больової реакції в тесті «гарячої пластини» при досягненні середньої температури в 52 ± 1 °C, яка залишалася беззмінною протягом усього досліджу (Рис. 3, А).

У щурів із СТЗ-індукованою ЕДПП відзначалося суттєве зменшення порогу больової чутливості, що проявлялося в тім, що тварини починали облизувати кінцівки та намагалися вистрибувати із приладу при середній температурі в 24 ± 1 °C ($P < 0,001$ порівняно з таким показником в контрольній групі щурів). Величина досліджуваного показника у групі щурів із ЕДПП, яким з лікувальною метою додатково вводили серміон та ЛК, дорівнювала 37 ± 3 °C та 48 ± 4 °C, що на 54.2% ($P < 0,05$) та на 100% ($P < 0,01$), відповідно, перевищувало відповідні показники в щурів із СТЗ-індукованою ЕДПП (Рис. 3, А). Щури із ЕДПП, яким з ліку-

вальною метою вводили неовітам та NG-нітро-L-аргінін, перші ознаки больової реакції демонстрували при температурі поверхні металевої пластини в 42 ± 3 °C та 45 ± 4 °C, відповідно, що на 79% ($P < 0,05$) та на 88% ($P < 0,01$), відповідно, перевищувало такі ж самі показники в щурів із ЕДПП без лікування (Рис. 3, А).

При дослідженні ефектів цих препаратів з профілактичною метою за експериментальних умов на моделі СТЗ-індукованої ЕДПП були отримані аналогічні ефекти, які висвітлені на рис. 3, Б.

Показник ШПЗ по хвостовому нерві в інтактних щурів становив у середньому 31.6 ± 1.9 м/с. В щурів із ЕДПП показники ШПЗ 10-му тижні досліджу дорівнювали 17.1 ± 0.9 м/с, що було в 1.85 разів менше порівняно з відповідним показником в контрольній групі тварин ($P < 0,001$; Рис. 4, А).

На 10 тижні досліджу в щурів із ЕДПП, яким додатково вводили серміон та ЛК, показники ШПЗ по хвостовому нерву дорівнювали 24.1 ± 1.4 м/с та 27.3 ± 1.5 м/с, відповідно, що було на 40.9% та на 59.6% більше порівняно з відпо-

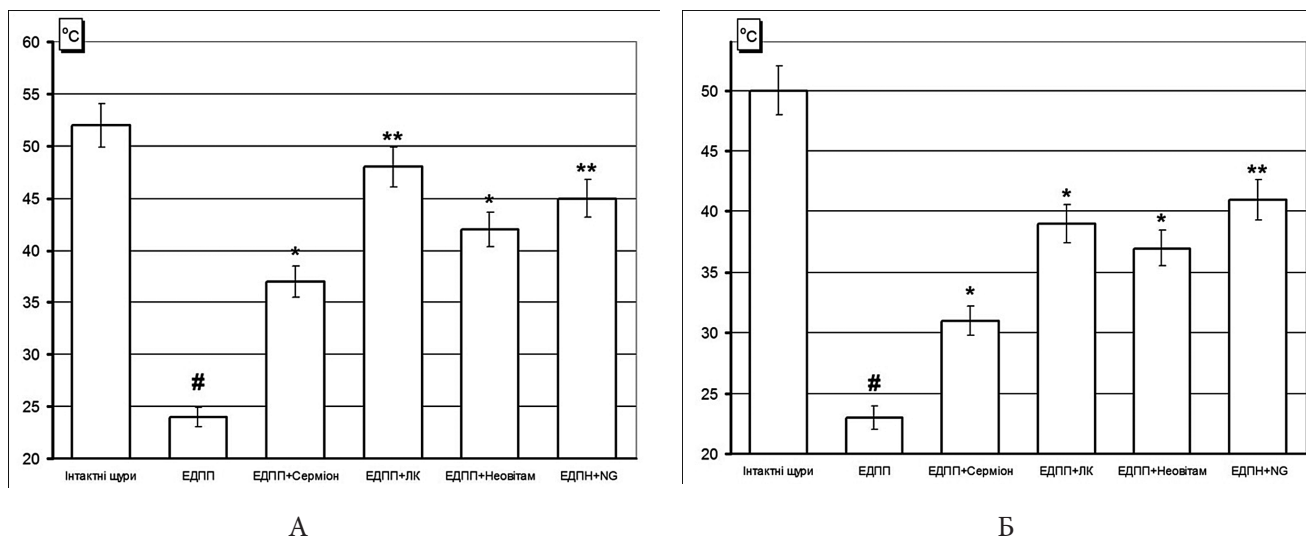


Рис. 3. Вплив введення з лікувальною (фрагмент А) та профілактичною метою (фрагмент Б) фармакологічних сполук на динаміку зміни порогу больової чутливості в тесті «гарячої пластини» в щурів зі стрептозотоцин-індукованою ЕДПП на 10-му (фрагмент А) та на 6-му (фрагмент Б) тижні досліджу.

Позначення.

За віссю абсцис – досліджувані групи щурів.

За віссю ординат – температура поверхні металевої пластини («гарячої пластини»), $M \pm m$.

Примітки:

– $P < 0,001$ – вірогідні розбіжності відносно відповідних значень у щурів контрольної групи,

* – $P < 0,05$ та ** – $P < 0,01$ – достовірні відмінності відносно відповідних значень у щурів з ЕДПП.

відними показниками у щурів із ЕДПП без лікування ($P < 0.05$). Неовітам сприяв збільшенню досліджуваного показника на 38,4 %, що було суттєво більше порівняно з таким показником в щурів із ЕДПП без лікування ($P < 0.05$). При блокуванні активності NO-синтази застосуванням NG-нітро-L-аргініну досліджувані показники становили 26.2 ± 1.3 м/с, що було 53,2% більше аналогічного показника в групі щурів із ЕДПП без лікування ($P < 0.05$; Рис. 4, А).

Надалі ми досліджували зміни показників ШПЗ по хвостовому нерву щурів за умов відтворення СТЗ-індукованої ЕДПП при профілактичному вживанні досліджуваних речовин. Отримані результати, які принципово нагадують такі ж самі, зареєстровані за умов лікувального введення серміону, ЛК, неовітаму та NG-нітро-L-аргініну, наведені на Рис. 4, Б.

За результатами попереднього клінічного обстеження встановлено, що хворі обох груп порівняння не відрізнялися за досліджуваними параметрами, а за показниками ЕНМГ не відповідали нормі (табл. 1).

У хворих 1 групи хворих з ДПН, які на тлі стандартного лікування додатково отримували ніцерголін серміон, альфа-ліпон та неовітам, показники ЕНМГ, зокрема ШПЗ по моторному волокну вірогідно не відрізнялась від норми, в тому числі амплітуда М-відповіді – після повторного обстеження дорівнювала параметрам норми.

У 2 групі хворих порівняння показники ШПЗ по моторному волокну вірогідно не змінилися у порівнянні з початковими показниками, мало відрізнялися і показники М-відповіді. У пацієнтів 1 групи покращувалися рухові та чутливі функції, зменшувався больовий синдром та відмічена позитивна динаміка у клінічних проявах, стосовно інших параметрів шкал опитування в подальшому.

Отримані результати вказують, що за умов СТЗ-спричиненої ЕДПП відбувається порушення метаболізму ендogenous окису азоту та арахідонової кислоти, що дозволяє нам разом із даними [22] відносити ці фактори до патогенетичних за умов даної патології. Окрім

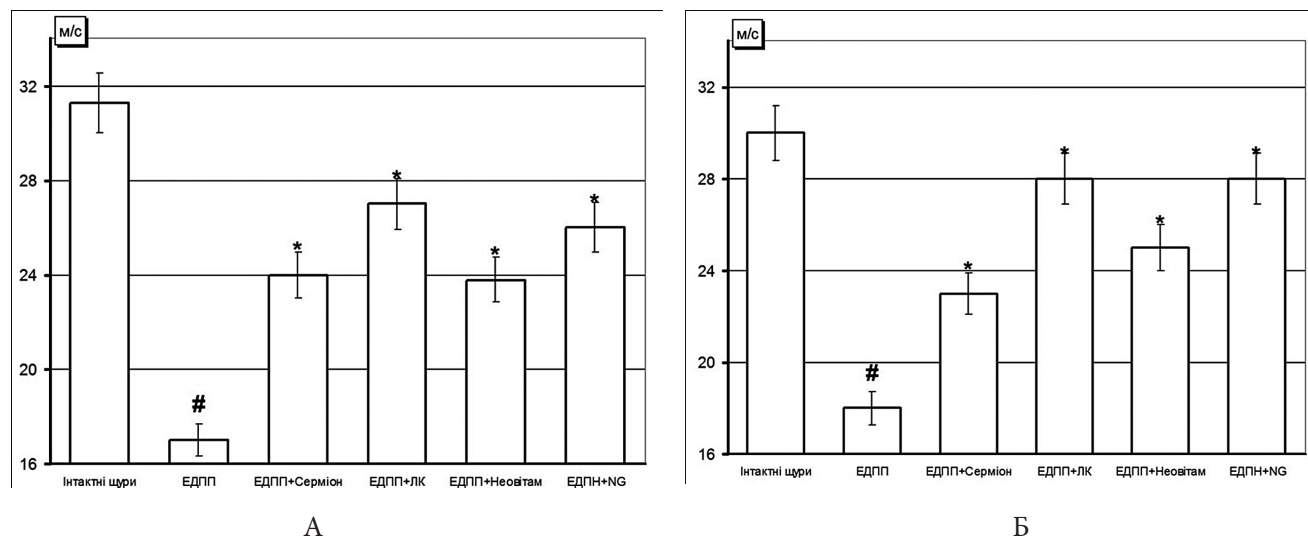


Рис. 4. Вплив введення з лікувальною (фрагмент А) та профілактичною метою (фрагмент Б) фармакологічних сполук на динаміку зміни швидкості проведення збудження по периферичному нерву в щурів зі стрептозотоцин-індукованою ЕДПП на 10-му (фрагмент А) та на 6-му (фрагмент Б) тижні досліджу.

Позначення:

за віссю абсцис – досліджувані групи щурів.

За віссю ординат – значення швидкості проведення збудження по периферичному нерву (м/с, $M \pm m$).

Примітки:

– $P < 0.001$ – вірогідні розбіжності відносно відповідних значень у щурів контрольної групи,

* – $P < 0.05$ – вірогідні розбіжності відносно відповідних значень у щурів з ЕДПП.

Таблиця 1

Динаміка змін показників ЕНМГ у хворих з ДПН в разі застосування
розробленої комплексної патогенетично обґрунтованої схеми

Параметри і показники стимуляційної ЕНМГ	Хворі із ДПН (до початку лікування), n =25		Хворі із ДПН (після лікування), n =25	
	проксимальна форма ураження, n =15	дистальна форма ураження, n =10	проксимальна форма ураження, n =15	дистальна форма ураження, n =10
Амплітуда М-відповіді, мВ норма (3-4 мВ)	M. abductor hallucis N. ischiadicus 1,7±0,6#	N. peroneus 1,9±0,4#	M. abductor hallucis N. ischiadicus 4,2±0,6*	N. peroneus 4,0±0,6*
		N. tibialis 1,6±0,6#		N. tibialis 3,1±0,5*
Швидкість проведення збудження по моторному волокну, м/с (норма 55-60 м/с)	M. abductor hal- lucis N. ischiadicus 27,6 ±1,6#	N. peroneus 31,2±1,6	M. abductor hallucis N. ischiadicus 49,9 ±1.1*	N. peroneus 42,4±2,3
		N. tibialis 33,5±2,2#		N. tibialis 42,8±2,3
Резидуальна латентність, мс (норма 2 мс)	M. abductor hal- lucis N. ischiadicus 19,1±1,8#	N. peroneus 1,0±0,9	M. abductor hal- lucis N. ischiadicus 2,1±0,8*	N. peroneus 3,9±0,6**
		N. tibialis 1,9±0,6#		N. tibialis 4,4±0,6**
Часова дисперсія	Не порушена	Не порушена	Не порушена	Не порушена
Тип ураження волокна	Дифузна дем'єлінізація	Сегментарна дем'єлінізація	Дифузна дем'єлінізація	Сегментарна дем'єлінізація

Примітки:

- # – P<0.05 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними у практично здорових осіб (статистичний критерій ANOVA).
* – P<0,05 та ** – P<0,01 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними у пацієнтів із АП до лікування (статистичний критерій ANOVA).

цього, патогенетичне значення системи ендогенного окису азоту підтверджується нормалізацією основних її проявів унаслідок блокади активності ключового ферменту синтезу окису азоту.

Значне зниження показників ШПЗ по хвостовому нерву в щурів за умов формування СТЗ-спричиненої моделі ЕДПП свідчить про розвиток виражених функціональних зрушень периферичної нервової тканини. Вищевикладене слід розглядати з точки зору формування комплексного патогенетичного лікування даної форми функціональних порушень. Стосовно морфологічних зрушень, слід вказати, що вони торкаються лише початкових проявів

дем'єлінізації зі зрушеннями процесів іонної проникненості мембран клітин, які містяться в ділянках перехватів Ранв'є [23]. Зрозуміло, що вчасно розпочата фармакологічна терапія зазначеного патологічного стану сприятиме відновленню функціональної активності периферичної нервової тканини.

Доведено досить швидко (протягом одного тижня після початку введення препаратів) відновлення показників ШПЗ в умовах застосування цілої групи препаратів, що ми розглядаємо як експериментальне обґрунтування доцільності їхнього клінічного застосування в умовах комплексного впливу з іншими сполуками, які вживаються в клініці зараз. Слід від-

мітити, що позитивний ефект від застосування ніцерголіну, альфа-ліпону, неовітаму та NG-нітро-L-аргініну був максимально виражений в такому порядку: альфа-ліпон>NG-нітро-L-аргінін>неовітам>ніцерголін. Отже, найбільш нормалізуючий ефект було одержано при застосуванні ЛК. Лікувальні ефекти ЛК, NG-нітро-L-аргініну та неовітаму розвивалися на 2 тижні їх застосування, а ніцерголіну – на 3 тижні та тривали до кінця експериментів.

За клінічних умов ефективність всіх сполук, які досліджувались, була приблизно однаковою, внаслідок чого їх застосовували сумісно. Враховуючи позитивні експериментально-клінічні ефекти лікувальної схеми, які доведені із застосуванням об'єктивних методів нейрофізіологічного та патофізіологічного дослідження, можливо припустити, що ймовірним механізмом їх досягнення є відновлення мієлінової оболонки периферичних нервів, оскільки саме зворотній процес (дем'єлінізація) має патогенетичне значення при розвитку клінічних симптомів ДПП [24]. Додатково до цього слід відзначити розвиток антиоксидатного та репаративного впливів.

Отримані дані скоріше за все мають феноменологічне значення. Для їх пояснення та з'ясування механізмів відновлення електрофізіологічних показників функціонування периферичної нервової тканини слід навести дані про патогенетичні механізми ЕДПП, серед яких ведучими є дизрегуляція метаболізму глюкози в невральній тканині [4, 25], зниження ендоневрального та периневрального кровопостачання з розвитком інфарктів нервової тканини [17, 26], зменшення напруги кисню в нервовій тканині [10, 25], а також так званий “оксидативний стрес” – уражуюча дія реактогенних кисневих радикалів та недоокислених кислих продуктів метаболізму [7, 10, 17], підсилення неензиматичного процесу глікації білків [23], порушення синтезу простагландинів [27] тощо. Зрозуміло, що діабет-спричинені зрушення нервової тканини можуть бути усунені під впливом фармакологічних препаратів, які впливають на вказані патогенетичні ланки ЕДПП.

ВИСНОВКИ

1. Зміни в системі ендogenous NO мають істотне патогенетичне значення за умов СТЗ-індукованої ЕДПП, що підтверджується нормалізацією больової чутливості та відновленням показників швидкості проведення збудження по хвостовому нерву тварин внаслідок блокади активності ключового ферменту синтезу NO – NO-синтази.
2. Отримані дані свідчать про доцільність застосування прямих (NG-нітро-L-аргінін) і непрямих (ніцерголін – «Серміон» і ЛК – «Альфа-ліпон») інгібіторів синтезу окису азоту, а також комплексу вітамінних препаратів «Неовітам», зважаючи на їх репаративні та антиоксидантні властивості, в клініці в хворих із діабетичною полінейропатією з лікувальною метою, а також, можливо, і з профілактичною метою для попередження розвитку діабетичної полінейропатії при ЦД.
3. Хворі з ДПП, що приймали комплексну патогенетичну схему лікування, досягають стійкого вірогідного покращення клініко-неврологічного стану у вигляді зменшення слабкості в ногах, відновлення рухової функції, чутливих розладів та ін. Спостерігається також покращення основних нейрофізіологічних параметрів периферичної нервової системи.
4. Зважаючи на отримані позитивні експериментально-клінічні ефекти розробленої схеми профілактики та лікування ДПП, які доведені із застосуванням об'єктивних методів нейрофізіологічного та патофізіологічного дослідження, можливо припустити, що ймовірним механізмом їх досягнення є розвиток антиоксидатного та репаративного впливів, а також відновлення мієлінової оболонки периферичних нервів, оскільки саме зворотній процес (дем'єлінізація) має патогенетичне значення при розвитку клінічних симптомів при ЦД.
5. Незважаючи на певний оптимізм, отримані дані вимагають продовження досліджень, метою яких має бути вивчення лікувального ефекту розробленої профілактич-

но-лікувальної схеми для досягнення довготривалого ефекту у хворих із судинними ускладненнями ЦД.

REFERENCES

1. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) News releases 2023. The latest news from IHME about published research. Available on: <https://www.healthdata.org/news-events/all-news-releases>
2. Kumar A, Gangwar R, Ahmad Zargar A, Kumar R, Sharma A. Prevalence of diabetes in India: A review of IDF Diabetes Atlas 10th edition. *Curr Diabetes Rev.* 2024; 20(1): e130423215752. DOI: 10.2174/1573399819666230413094200
3. Barman P, Das M, Verma M. Epidemiology of type 2 diabetes mellitus and treatment utilization patterns among the elderly from the first wave of Longitudinal Aging study in India (2017-18) using a Heckman selection model. *BMC BMC Public Health.* 2023; 23(1): 699. DOI: 10.1186/s12889-023-15661-4
4. Oevole OO, Ale AO, Ogunlana MO, Guraya T. The burden of disability in type 2 diabetes and the mitigating effect of physical activity. *World J Clin Cases.* 2023; 11(14): 3128-3139. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i14.3128
5. Vastyanov RS, Sadovyi OS, Stoyanov OM, Dobrovolskyi VV, Vastyanova OV, Gruzevskyi OA. Cognitive disorders expression and their pathogenetic correction in the dynamics of streptozotocin-induced diabetes. *World of Medicine and Biology.* 2021; 4(78): 203-208. DOI: 10.26724/2079-8334-2021-4-78-203-208
6. Zainab Al-Abadla, Targ E, Mayada M. The Effect of Diabetes on Health-Related Quality of Life in Emirati Patients. *Dubai Diabetes Endocrinol J.* 2022; 28: 35–43. DOI: 10.1159/000520599
7. Khdour MR. Treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. *J Pharm Pharmacol.* 2020; 72(7): 863-872. DOI: 10.1111/jphp.13241
8. Vastyanov RS, Chekhlova OV. Pathophysiological model of indirect revascularization in rats with microangiopathy of limbs caused by experimental streptozocin diabetes. *Reports of Morphology.* 2019; 25(4): 24-29. DOI: 10.31393/morphology-journal-2019-25(4)-04
9. Cifuentes-Franco S, Pacheco-Moises FP, Rodriguez-Carrizales AD, Miranda-Díaz AG. The role of oxidative stress, mitochondrial function and autophagy in diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Res.* 2017; 2017: 1673081. DOI: 10.1155/2017/1673081
10. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL. et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5(1): 42. DOI: 10.1038/s41572-019-0097-9
11. Hsieh RY, Huang IC, Chen C, Sung JY. Effects of Oral Alpha-Lipoic Acid Treatment on Diabetic Polyneuropathy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Nutrients.* 2023; 15(16): 3634. DOI: 10.3390/nu15163634
12. Hayashi T. Therapeutic strategies for SLE involving cytokines: mechanism-oriented therapies especially IFN-gamma targeting gene therapy. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010: 461641. DOI: 10.1155/2010/461641
13. Torchinsky A, Toder V. TNF-alpha in the pathogenesis of diabetes-induced embryopathies: functions and targets. *Rev Diabet Stud.* 2007; 4(4): 200-209. DOI: 10.1900/RDS.2007.4.200
14. Andrabi SM, Sharma NS, Karan A, Shahriar SMS, Cordon B, Bing M, Xie J. Nitric Oxide: Physiological Functions, Delivery, and Biomedical Applications. *Advances Science.* 2023; 10(30): 2303259. DOI: 10.1002/adv.202303
15. Makowska K, Całka J, Gonkowski S. Effects of the long-term influence of bisphenol A and bisphenol S on the population of nitrergic neurons in the enteric nervous system of the mouse stomach. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 331. DOI: 10.1038/s41598-023-27511-9
16. Biessels GJ, ter Laak MP, Kamal A, Gispen WH. Effects of the Ca²⁺ antagonist nimodipine on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats. *Brain Res.* 2005; 1035(1): 86-93. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.12.025.
17. Tabatabaei-Malazy O, Peimani M, Mohseni S, Nikfar S, Abdollahi M, Larijani B. Therapeutic effects of dietary antioxidative supplements

- on the management of type 2 diabetes and its complications; umbrella review of observational/trials meta-analysis studies. *J Diabetes Metab Disord.* 2022; 21(2): 1833-1859. DOI: 10.1007/s40200-022-01069-1
18. Yadloviskyi OE, Suvorova ZS, Naumenko MV. [Particular features of the use of «Hot plate» test in pharmacological researches]. *Farmakolohiya ta likarska toksykolohiya.* 2020; 14(3): 177–184. DOI: 10.33250/14.03.177
 19. Perkins B, Bril V. Electrophysiologic testing in diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol.* 2014;126:235-48. DOI: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00018-7
 20. Rubin DI. Electromyography, An Issue of Neurologic Clinics 1st Edition. Ed. Evans RW. Rochester: Elsevier; 2021. 240 p.
 21. Oleksyuk-Nehames AG. [Dynamics of electroneuromyographic indicators in some forms of polyneuropathies]. *Mizhnarodnyy nevrolohichnyy zhurnal.* 2009; 4(26): 19-22.
 22. Bueno-Pereira TO, Nunes PR, Matheus MB, Vieira da Rocha AL, Sandrim VC. Nebivolol Increases Nitric Oxide Synthase via β_3 Adrenergic Receptor in Endothelial Cells Following Exposure to Plasma from Preeclamptic Patients. *Cells* 2022; 11: 883. DOI: 10.3390/cells11050883
 23. Hsieh RY, Huang IC, Chen C, Sung JY. Effects of Oral Alpha-Lipoic Acid Treatment on Diabetic Polyneuropathy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Nutrients.* 2023; 15(16): 3634. Doi: 10.3390/nu15163634
 24. Fan X, Monnier VM. Protein posttranslational modification (PTM) by glycation: Role in lens aging and age-related cataractogenesis. *Exp Eye Res.* 2021; 210: 108705. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108705.
 25. Salehi B, Berkay YY, Antika G, Boyunegmez TT, Fawzi MM, Lobine D. et al. Insights on the Use of α -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules.* 2019; 9(8): 356. DOI: 10.3390/biom9080356.
 26. Baicus C, Purcarea A, von Elm E, Delcea C, Furtunescu FL. Alpha-lipoic acid for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024; 1(1): CD012967. DOI: 10.1002/14651858.CD012967.pub2.
 27. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL. et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5(41). DOI: 10.1038/s41572-019-0092-1

Article history:

Received: 05.04.2024

Revision requested: 09.04.2024

Revision received: 29.05.2024

Accepted: 25.06.2024

Published: 30.06.2024

CLINICAL-EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF PATHOGENETIC TREATMENT OF DIABETIC DAMAGE
OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM

¹Vastyanov R.S., ¹Stoyanov O.M., ²Oleksyuk-Nekhames A.H., ³Kalashnikov V.Y.,
⁴Bakumenko I.K., ¹Gruzevskiy O.A., ⁵Sadovyi O.S.

¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

²Lviv Medical Academy named after A. Krupinsky, Lviv, Ukraine

³Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

⁴Odesa Regional Clinical Hospital, Odesa, Ukraine

⁵SE "Ukrainian Research Institute of Medical Transport of the Ministry of Health of Ukraine", Odesa, Ukraine

gruzevskiy@ua.fm

Background. Diabetes mellitus is a chronic endocrinological disease that, in addition to the somatic sphere, affects all departments and levels of the nervous system. At the same time, its prevalence is increasing every year. Most often, neurological manifestations concern the peripheral nervous system in the form of sensory-motor polyneuropathies.

Aim: To clinically and experimentally study the effectiveness of the complex scheme of prevention and treatment of diabetic polyneuropathy, which is composed taking into account the pathogenetic mechanisms of the studied pathology. To find out the clinical features of the course of the disease and electrophysiological patterns. Under experimental conditions, to study the dynamics of changes in the indicators of sensitivity (nociception) and motor function of peripheral nerves in case of diabetic nerve damage.

Materials and methods. In the work, streptozotocin-induced diabetic polyneuropathy was reproduced in rats in a chronic experiment. The formation of the latter was confirmed by a morphological study of the sciatic and tail nerves with the determination of edema and degeneration of Schwann cells, as well as segmental demyelination and spasm of precapillary arterioles. Nicergoline, alpha-lipoic acid, group B vitamins, NG-nitro-L-arginine were used for therapeutic or preventive purposes in groups of animals. The speed of conduction of excitation along the tail nerve was studied. In addition, the "hot plate" test was used.

In the clinical part of the work, 43 patients with diabetic polyneuropathy were examined. In addition to the clinical and neurological examination; assessed the severity of polyneuropathies according to the scale of neuropathy symptoms, as well as stimulation electroneuromyography. The patients were divided into groups: the first received a developed treatment complex, the second received conventional treatment.

Results. The obtained data indicate the feasibility of using direct (NG-nitro-L-arginine) and indirect (nicergoline - "Sermion" and LC - "Alpha-lipon") inhibitors of nitric oxide synthesis, as well as the complex of vitamin preparations "Neovitam", taking into account their reparative and antioxidant properties, in the clinic in patients with diabetic polyneuropathy with a therapeutic, and possibly preventive purpose. The positive experimental and clinical effects of the developed DPP prevention and treatment scheme are associated with the development of antioxidant and reparative effects, as well as the restoration of the myelin sheath of peripheral nerves, since demyelination contributes to the development of the clinic of polyneuropathy.

Conclusion. Patients with diabetic polyneuropathy who received a complex treatment scheme achieved probable clinical, neurological and neurophysiological improvement. On the basis of experimental research, the probable mechanisms of this kind of improvement due to the restoration of myelin, blood circulation, antioxidant and reparative effects have been proven.

Key words: diabetic polyneuropathy, peripheral nervous system, streptozotocin, prevention, treatment.