Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2020, т. 120, № 8, с. 70-75
https://doi.org/10.17116/jnevro202012008170

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2020, vol. 120, no 8, pp. 70-75
https://doi.org/10.17116/jnevro202012008170

Биомаркеры развития и прогрессирования диабетической полинейропатии

© Ю.В. КАРАКУЛОВА, Т.А. ФИЛИМОНОВА

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение диагностической значимости мозгового нейротрофического (BDNF) и васкулоэндотелиального факторов роста (VEGFA) и их высокоаффинных рецепторов (TrkB, VEGFR2) в отношении развития и прогрессирования диабетической полинейропатии.

Материал и методы. Обследованы 65 пациентов основной группы, страдающих сахарным диабетом с подтвержденной диабетической полинейропатией. В группу сравнения вошли 14 пациентов с сахарным диабетом без диабетической полинейропатии. Группу контроля составили 15 практически здоровых лиц. Клинические параметры полинейропатии оценивали по ВАШ, PainDetect, общей шкале симптомов (Total Symptom Score, TSS), шкале неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score, NSS), нейропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score, NDS). Выраженность полинейропатии верифицировали с помощью электронейромиографии нижних конечностей. Сывороточные концентрации факторов роста и их рецепторов изучали с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. В сыворотке крови пациентов с диабетической полинейропатией, независимо от наличия клинической симптоматики, обнаружено усиление экспрессии BDNF, VEGFA, TrkB. Тяжелая стадия диабетической полинейропатии характеризуется безболевой симптоматикой, дефицитом BDNF, VEGFA и VEGFR2 в сыворотке крови и высоким уровнем TrkB. Уровень BDNF влияет на интенсивность нейропатической боли, клинических проявлений диабетической полинейропатии и связан с выраженностью аксонального повреждения сенсорных нервных волокон. Повышение TrkB связано с безболевой формой нейропатии и степенью демиелинизации нервного волокна.

Заключение. Усиленная сывороточная экспрессия BDNF и VEGFA предложена в качестве биомаркера развития диабетической полинейропатии, в то время как различные концентрации рецепторов TrkB и VEGFR2 могут рассматриваться как предикторы тяжелого течения заболевания.

Ключевые слова: *диабетическая полинейропатия, мозговой нейротрофический фактор, васкулоэндотелиальный фактор роста, тирозинкиназные рецепторы.*

Информация об авторах:
Каракулова Юлия Владимировна — https://orcid.org/0000-0002-7536-2060; e-mail: julia.karakulova@mail.ru*
Филимонова Т.А. — https://orcid.org/0000-0003-2637-787X
* — **автор, ответственный за переписку**

Как цитировать:
Каракулова Ю.В., Филимонова Т.А. Биомаркеры развития и прогрессирования диабетической полинейропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):70–75. https://doi.org/10.17116/jnevro202012008170

Biomarkers of the development and progression of diabetic polyneuropathy

© YU.V. KARAKULOVA, T.A. FILIMONOVA

Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Abstract

To study the diagnostic potential of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and vascular endothelial growth factor (VEGFA) and their high affinity receptors (TrkB, VEGFR2) in the development and progression of diabetic polyneuropathy.

Material and methods. The main group consisted of 65 patients with diabetes mellitus and confirmed DPN. The comparison group included 14 people with diabetes mellitus without DPN. The control group consisted of 15 healthy individuals. Clinical characteristics of DPN were evaluated with VAS, PainDetect, TSS, NSS, NDS scores. The degree of polyneuropathy was verified by electroneuromyography. Serum levels of the growth factors and their receptors were studied using enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. Elevated expression of serum BDNF, VEGFA and TrkB was found in patients with DPN, regardless of the presence of symptoms. The severe stage of DPN is characterized by painless form of polyneuropathy, the deficiency of serum BDNF, VEGFA and VEGFR2 and the high serum level of TrkB. The high expression of BDNF affects the intensity of neuropathic pain, the severity of the clinical signs of DPN and is associated with the severity of axonal damage to sensory nerve fibers. The increase in the TrkB level is associated with the painless form of neuropathy and the degree of nerve fiber demyelination.

Conclusions. Enhanced serum expression of BDNF and VEGFA is proposed as a biomarker for the development of DPN, while different concentrations of TrkB and VEGFR2 receptors can be considered as predictors of DPN severity.

Keywords: *diabetic polyneuropathy, brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor, tyrosine kinase receptors.*

Information about the authors:
Karakulova Yu.V. — https://orcid.org/0000-0002-7536-2060; e-mai: julia.karakulova@mail.ru*
Filimonova T.A. — https://orcid.org/0000-0003-2637-787X
* — **corresponding author**

To cite this article:
Karakulova YuV, Filimonova TA. Biomarkers of the development and progression of diabetic polyneuropathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8):70–75. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202012008170

Дистальная диабетическая полинейропатия (ДПН) является наиболее частым проявлением повреждения нервной системы при сахарном диабете (СД), труднокурабельным и инвалидизирующим осложнением [1]. Своевременная диагностика ДПН осложняется асимптомным течением в дебюте заболевания, возможностью развития на стадии «предиабета», а также отсутствием методов инструментального скрининга [2]. Это диктует необходимость поиска инновационных методов диагностики, высокочувствительных к повреждению нервных волокон. В связи с диагностическими сложностями и недостаточной изученностью патогенеза заболевания эффективность лечебных мероприятий остается низкой.

В настоящее время фундаментальная роль в патогенезе ДПН отводится нарушению процессов нейропластичности, обеспечивающей нейропротективные и репаративные функции. Наиболее изученными при ДПН являются мозговой нейротрофический (BDNF) и васкулоэндотелиальный (VEGFA) факторы роста — основные регуляторы нейропластичности, одновременно влияющие на основные компоненты патогенетического каскада ДПН, такие как дисметаболический, сосудистый, нейропластический [3, 4]. Тем не менее предметом научных дебатов остается проблема прогрессирования полинейропатии даже при высоком запасе факторов роста, а также неудовлетворительные результаты клинических испытаний экзогенного введения рекомбинантных нейротрофинов при ДПН [5, 6].

На наш взгляд, главенствующая роль в прогрессировании ДПН может принадлежать дисфункции рецепторного аппарата факторов роста. Активация внутриклеточного рецептора мозгового нейротрофина (TrkB) и рецептора сосудистого фактора роста (VEGFR2), принадлежащих к семейству тирозинкиназных, запускает внутриклеточные каскады выживания и восстановления [7, 8]. В условиях нарушенной работы рецепторов репаративные эффекты нейротрофинов не смогут реализоваться, поэтому изучение нейропластических процессов в динамике развития заболевания является актуальным научным направлением, что в дальнейшем позволит оптимизировать диагностику и своевременность проведения лечебно-профилактических мер в отношении развития ДПН и уточнить некоторые патофизиологические аспекты течения заболевания.

Установлено, что концентрация BDNF и VEGFA в сыворотке крови отражает уровень синтеза факторов в нервной системе [9]. Количественное содержание рецепторов TrkB и VEGFR2 в сыворотке крови больных СД ранее не изучалось.

Цель исследования — изучение диагностического потенциала BDNF и VEGFA и их специфических рецепторов в отношении развития и прогрессирования ДПН.

Материал и методы

Обследованы 79 пациентов, страдающих СД, средний возраст которых составил 60 [56; 66] лет. Большинство пациентов имели СД 2-го типа (82%). Преобладали женщины (75%). Длительность заболевания СД составила в среднем 13 [8; 16] лет.

Дизайн исследования предполагает разделение пациентов на основную группу и группу сравнения. *Критерии включения в основную группу:* наличие СД 1-го или 2-го типа с признаками ДПН, подтвержденного соответствующими критериями диагностики [2], письменное согласие на участие в исследовании. *Критерии включения в группу сравнения:* наличие СД 1-го или 2-го типа или нарушения толерантности к глюкозе без признаков нарушения нервного проведения, письменное согласие на исследование. *Критерии невключения в исследование:* возраст моложе 18 лет, недееспособность, беременность, сопутствующие онкологические, инфекционные и неврологические заболевания, в том числе полинейропатии воспалительной, дисметаболической, дизиммунной, токсической этиологии.

Согласно дизайну исследования, основная группа представлена 65 пациентами, в группу сравнения вошли 14 человек. Группу контроля составили 15 практически здоровых лиц. Пациенты основной группы, группы сравнения и контроля сопоставимы по возрасту и полу.

Клиническое обследование, оценка жалоб, анамнеза. Болевой статус оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), шкалы PainDetect. Субъективная оценка степени полинейропатии проведена по общей шкале симптомов (Total Symptom Score, TSS), шкале неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score, NSS). Неврологическое обследование осуществляли согласно шкале нейропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score, NDS), которая включает количественную оценку нарушений болевой, тактильной, вибрационной чувствительности, изменения сухожильных рефлексов. Наличие и выраженность полинейропатии подтверждали с помощью электронейромиографии (ЭНМГ) нижних конечностей, проводимой на приборе Viking Quest. Изучали скорость распространения возбуждения (СРВ), амплитуду моторного ответа (М-ответ), латентность проведения по малоберцовому нерву (*n. peroneus*) и амплитуду сенсорного ответа (С-ответ) и СРВ икроножного (*n. suralis*) нерва.

Лабораторное исследование включало изучение компенсации углеводного обмена по уровню гликемии натощак и гликированному гемоглобину (HbA1c). Уровни факторов роста (BNDF, VEGFA) и их высокоаффинных рецепторов (TrkB, VEGFR2) в сыворотке крови пациентов исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов тест-систем фирмы Cloud-Clone Corp (США).

Статистическую обработку данных проводили с помощью интегрированного пакета программ Statistica 10. При оценке исходных данных выявили их ненормальное распределение в сравниваемых выборках, исходя из чего использовали непараметрические методы исследования (U-критерий Манна—Уитни, H-критерий Краскела—Уоллиса), а также методы описательной статистики, с помощью которых оценивали значения медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1 25%; Q3 75%]. С целью выявления взаимосвязи различных факторов использовали коэффициент корреляции Спирмена (R), критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05, при сравнении более двух независимых выборок — $p<0,017$.

Результаты

Длительность СД не отличалась у пациентов основной группы и группы сравнения, однако углеводный обмен в группе сравнения был более компенсирован **(табл. 1)**. Несмотря на отсутствие признаков повреждения периферических нервных волокон в группе сравнения по результатам ЭНМГ, статистически значимых отличий в наличии и выраженности субъективной клинической симптоматики в основной группе и группе сравнения не получено. При объективном неврологическом обследовании наличие полинейропатии у пациентов группы сравнения было исключено, среднее значение шкалы NDS у пациентов основной группы многократно превышало соответствующий показатель в группе сравнения. ЭНМГ-исследование позволило верифицировать признаки симметричного аксонально-демиелинизирующего повреждения нервных волокон у всех пациентов основной группы, в группе сравнения признаков повреждения нервных волокон, отвечающих критериям полинейропатии, не обнаружено.

Проведенное клинико-инструментальное исследование позволило подразделить пациентов основной группы на три подгруппы: первую составили 12 пациентов с субклинической стадией ДПН, вторую подгруппу — 42 пациента в стадии клинической манифестации, третью подгруппу — 11 пациентов с тяжелыми проявлениями ДПН и развитием синдрома диабетической стопы. В отличие от группы сравнения (отсутствие клинических и нейромиографических признаков ДПН у пациентов с нарушением углеводного обмена) при субклинической стадии ДПН у пациентов имело место нарушение нервного проведения по данным ЭНМГ, соответствующее симметричной дистальной аксонально-демиелинизирующей ДПН при отсутствии клинических проявлений. Градацию тяжести ДПН проводили согласно классификации, разработанной P. Dyck и P. Thomas [6]. Пациенты всех 3 подгрупп были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания. Как продемонстрировано в **табл. 2**, все клинические показатели, полученные в ходе активного расспроса, сбора анамнеза и объективного обследования, у пациентов с субклинической ДПН значимо отличались от развернутой клинической симптоматики пациентов второй и третьей подгрупп. Среди большинства пациентов второй подгруппы клиническая симптоматика манифестировала нейропатическим болевым синдромом, средний уровень боли по шкале PainDetect был значимо выше, чем в подгруппах с субклинической и тяжелой стадиями полинейропатии. Среди пациентов с тяжелой ДПН превалировала безболевая форма полинейропатии.

Сравнительный анализ ЭНМГ-показателей у пациентов с субклинической полинейропатией и пациентов с клинически манифестированной полинейропатией не выявил статистических отличий, однако нарушения нервного проведения у пациентов с тяжелой стадией значительно превышали показатели обеих подгрупп.

По результатам ИФА количество BDNF в сыворотке крови пациентов с ДПН было многократно выше, чем у пациентов группы сравнения и контроля (**табл. 3**). Сывороточный уровень TrkB у пациентов основной группы также значимо превышал соответствующие показатели у пациентов без ДПН и здоровых лиц. Экспрессия VEGFA статистически была выше в группе пациентов с ДПН по отношению к группам сравнения и контроля. Статистически значимых отличий в содержании VEGFR2 во всех исследованных группах не выявлено.

Проведен сравнительный анализ экспрессии факторов роста и их рецепторов в сыворотке крови на разных стадиях ДПН. Максимальная концентрация BDNF зафиксирована у пациентов с развернутой клинической симптоматикой (4,71 [2,88; 7,14] нг/мл), что значимо выше, чем в группе пациентов с субклинической ста-

Таблица 1. **Сравнительная характеристика углеводного обмена, болевого статуса, клинико-нейрофизиологических показателей у пациентов основной группы и группы сравнения**

Table. 1. **Comparative characteristics of carbohydrate metabolism, pain status, clinical and neurophysiological indicators in main group and comparison group respondents**

Показатель Me [25%; 75%]	Основная группа (n=65)	Группа сравнения (n=14)	p	U-критерий
Длительность СД, годы	12,92 [4,00; 20,50]	14,00 [2,00; 18,00]	0,963	–0,046
Гликемия натощак, ммоль/л	9,27 [5,88; 14,29]	7,47 [5.64; 12,15]	0,089	1,698
HbA1c, %	7,83 [5,64; 10,88]	6,38 [5,1; 7,88]	0,007	2,684
ВАШ, баллы	4,58 [0,00; 6,88]	4,75 [0,00; 6,25]	0,951	–0,061
PainDetect, баллы	10,96 [0,00; 26,00]	7,88 [0,00; 12,00]	0,141	1,473
TSS, баллы	5,64 [1,33; 9,99]	3,95 [0,00; 4,99]	0,092	1,683
NSS, баллы	5,28 [0,00; 7,55]	3,92 [0,00; 5,55]	0,967	0,041
NDS, баллы	14,35 [4,00; 18,00]	2,55 [0,00; 3,00]	0,000	5,466
С-ответ, мВ	3,99 [0,68; 7,15]	9,37 [8,88; 12,45]	0,000	–4,646
М-ответ (лодыжка), мВ	1,51 [0,33; 2,78]	5,69 [4,80; 7,55]	0,000	–4,978
Латентность,мс	4,02 [3,64; 5,84]	1,86 [1,25; 2,55]	0,000	3,793
СРВ, м/с	32,33 [12,00; 41,45]	67,6 [48,00; 75,50]	0,000	–3,591

Таблица 2. **Сравнительная характеристика клинико-нейрофизиологических показателей пациентов на разных стадиях ДПН**
Table 2. **Comparative characteristics of clinical and neurophysiological indicators of patients at different stages of DPN.**

Показатель	Стадия ДПН			Н-критерий	*p*
	субклиническая	клинически манифестированная	тяжелая		
Число пациентов	12	42	11	—	—
Возраст, годы	58,25 [32,00; 72,00]	62,00 [46,00; 75,00]	56,91 [24,00; 69,00]	0,721	0,697
Длительность СД, годы	9,92 [1,00; 16,00]	14,08 [2,00; 24,00]	11,27 [5,00; 22,00]	3,514	0,172
Гликемия натощак	9,41 [5,75; 14,64]	9,10 [5,38; 15,00]	12,73 [6,75; 17,00]	0,505	0,776
HbA1c	7,43 [6,41; 9,50]	7,98 [6,75; 10,0]	9,90 [8,35; 14,25]	9,435	0,008
ВАШ, баллы	3,67 [0,00; 5,70]	5,25 [3,00; 10,0]	2,55 [0,00; 4,00]	6,702	0,035
PainDetect, баллы	2,67 [0,00; 3,00]	17,50 [10,00; 25,00]	7,64 [0,00; 12,00]	31,175	0,000
TSS, баллы	0,58 [0,00; 1,33]	7,14 [4,33; 9,99]	5,48 [3,33; 6,99]	26,423	0,000
NSS, баллы	1,08 [0,00; 2,50]	6,34 [4,00; 8,00]	5,18 [3,00; 7,00]	29,288	0,000
NDS, баллы	10,42 [4,00; 17,00]	17,83 [14,00; 22,00]	17,91 [16,0; 22,00]	10,812	0,004
С-ответ, мВ	4,83 [2,00; 7,00]	4,39 [1,85; 6,00]	0,33 [0,00; 1,00]	18,928	0,000
СРВ *n. suralis*, м/с	53,40 [36,55; 64,0]	44,29 [28,5; 50,0]	33,33 [0,00; 42,00]	1,685	0,430
М-ответ, мВ	2,13 [0,7; 3,05]	2,54 [0,5; 2,88]	1,01 [0,00; 1,65]	11,037	0,004
Латентность, мс	3,24 [2,85; 3,5]	3,87 [2,90; 4,75]	4,97 [3,5; 5,65]	5,019	0,001
СРВ *n. peroneus*, м/с	39,56 [30,5; 46,81]	35,33 [27,00; 41,50]	22,17 [11,0; 28,50]	2,907	0,003

Таблица 3. **Сравнительный анализ содержания факторов роста и тирозинкиназных рецепторов в сыворотке крови у пациентов сравниваемых групп**

Table 3. **Comparative analysis of the content of growth factors and tyrosine kinase receptors in the blood serum of patients compared groups.**

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля	Н-критерий	*p*
BDNF, нг/мл	3,44 [2,44; 5,14]	0,85 [0,32; 1,818]	1,07 [0,42; 1,78]	27,334	0,000
TrkB, нг/мл	4,65 [2,88; 8,14]	1,95 [0,92; 1,84]	1,36 [0,65; 1,66]	36,282	0,000
VEGFA, пг/мл	41,31 [33,14; 75,88]	28,36 [19,77; 34,14]	25,22 [18,57; 30,85]	11,571	0,003
VEGFR2, нг/мл	19,34 [12,44; 28,72]	17,49 [12,61; 23,25]	16,59 [11,84; 21,12]	2,068	0,355

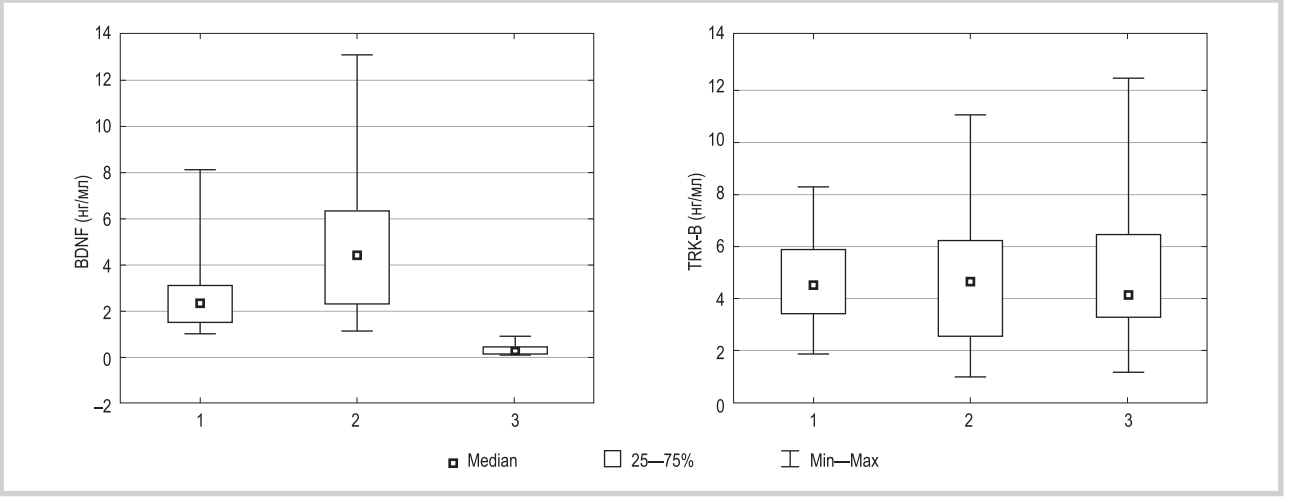


Рис. 1. **Сравнительное содержание BDNF и TrkB на разных стадиях ДПН.**
Здесь и на **рис. 2**. 1, 2, 3 — номера соответствующих исследованных групп; Median — медиана; 25—75% — верхний, нижний квартили; Min—Max — наблюдаемые минимальное и максимальное значения.

Fig. 1. **Comparative serum content of BDNF and TrkB at different stages of DPN.**
Here and **fig 2**. 1, 2, 3 — numbers of the corresponding observed groups; Median — the median value; 25—75% — upper, lower quartiles; Min—Max — observed minimum and maximum values.

дией ДПН (2,73 [1,92; 3,87] нг/мл), в группе пациентов с тяжелой ДПН выявлен дефицит сывороточного BDNF (0,32 [0,08; 0,54] нг/мл, H=32,02, *p*=0,000) (**рис. 1**). Количество TrkB на разных стадиях ДПН значимо не отличалось: среднее значение в группе с субклинической ДПН составило 4,65 [3,86; 5,63] нг/мл, в стадии развернутой клинической симптоматики — 4,74 [3,62; 6,88] нг/мл, на поздней стадии — 5,11 [3,74; 8,17] нг/мл (H=0,23, *p*=0,89).

Экспрессия VEGFA значимо увеличивается у пациентов на ранней стадии ДПН (37,65 [28,71; 51,78] пг/мл), до-

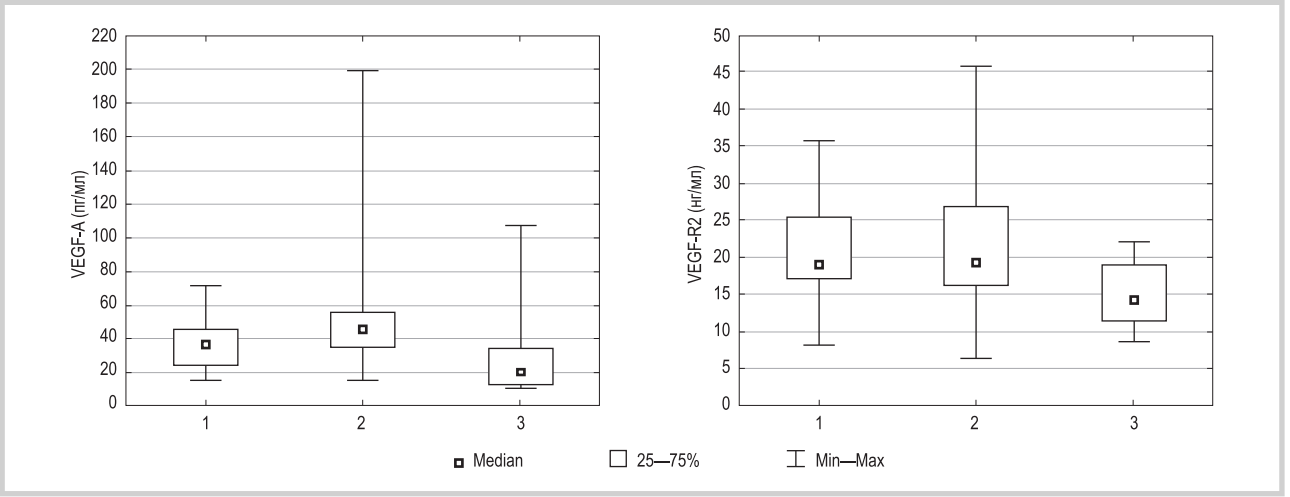


Рис. 2. **Сравнительное содержание VEGFA и его рецептора VEGFR2 на разных стадиях ДПН.**
Fig. 2. **Comparative serum content of VEGFA and VEGFR2 at different stages of DPN.**

стигает пика концентрации на стадии развернутой клинической симптоматики ДПН (49,45 [34,19; 84,66]пг/мл) и минимальна в группе пациентов с синдромом диабетической стопы (29,62 [12,17; 32,48], H=12,27, *p*=0,002; **рис. 2**). Уровень сывороточного рецептора VEGFR2 на поздней стадии ДПН значимо ниже (14,68 [9,44; 18,47] нг/мл), чем в группе с субклинической (20,88 [12,47; 28,55] нг/мл) и клинически выраженной ДПН (20,88 [12,47; 28,55] нг/мл, H=6,49, *p*=0,008), как показано на **рис. 2**.

По данным корреляционного анализа, возраст, пол пациентов не влияли на изменение экспрессии нейротрофинов и их рецепторов в сыворотке ($p>0,05$). Степень декомпенсации углеводного обмена по уровню гликемии натощак прямо коррелировала с экспрессией BDNF (R=0,341, *p*=0,000), VEGFA (R=0,278, *p*=0,001) и по уровню гликированного гемоглобина с количеством TrkB (R=0,281, *p*=0,004). Интенсивность нейропатической боли связана прямой зависимостью с повышением сывороточного BDNF (R=0,417, *p*=0,000) и сниженным TrkB в сыворотке крови (R= –0,342, *p*=0,001). Выраженность ДПН, объективизированная с помощью шкалы NDS, прямо коррелировала с экспрессией BDNF (R=0,377, *p*=0,001), VEGFA (R=0,281, *p*=0,004) и VEGFR2 (R=0,276, *p*=0,008).

В отличие от своего биолиганда, концентрация которого прямо коррелировала только с амплитудой С-ответа икроножного нерва (R=0,275, *p*=0,011), содержание TrkB связано как с показателями аксонального повреждения, так и с демиелинизацией нервных волокон. Так, количество TrkB связано обратной зависимостью с амплитудой С-ответа (R= –0,275, *p*=0,025), М-ответа (R= –0,266, *p*=0,015), СРВ малоберцового нерва (R= –0,271, p=0,008) и прямо коррелирует с латентностью проведения по малоберцовому нерву ((R=0,347, *p*=0,001). У пациентов с клинически манифестированной полинейропатией VEGFR2 показал обратные корреляционные зависимости с М-ответом (R= –0,346, *p*=0,016), а в группе пациентов с субклинической стадией — обратную корреляцию с СРВ *n. peroneus* (R= –0,618, *p*=0,015).

Установлено, что уровни сывороточных BDNF и VEGFA связаны прямой зависимостью (R=0,455, *p*=0,001), экспрессия VEGFA в сыворотке крови прямо коррелировала с количеством своего рецептора (R=0,495, *p*=0,000), однако взаимосвязи между BDNF и его рецептором в сыворотке крови не получено (R=0,038, *p*=0,706).

Обсуждение

В исследовании проанализированы количественные показатели содержания BDNF и VEGFA, их высокоаффинных рецепторов с тирозинкиназной активностью, а также клинико-нейрофизиологические проявления на разных стадиях ДПН. У пациентов с верифицированной ДПН выявлено усиление экспрессии BDNF, TrkB и VEGFA вне зависимости от наличия клинической симптоматики, что позволяет рассматривать их в качестве скрининговых биомаркеров заболевания.

На поздней стадии ДПН, проявляющейся синдромом диабетической стопы, отмечается выраженный дефицит BDNF и VEGFA. Синхронное изменение уровней BDNF и VEGFA в сыворотке крови указывает на их взаимосвязь в патогенезе ДПН и важную роль эндотелиальной дисфункции в развитии аксонопатии. При этом увеличение экспрессии данных факторов в сыворотке крови отражает усиленную их выработку структурами нервной системы и эндотелия, что укладывается в рамки компенсаторных процессов.

Обнаружение рецептора TrkB в сыворотке крови коррелирует со степенью аксонально-демиелинизирующего повреждения нервного волокна, а его уровень имеет тенденцию к увеличению на поздней стадии. Полученные данные, а также сведения о невозможности существования свободных форм рецептора в крови свидетельствуют о циркуляции в сыворотке крови нефункционирующего рецептора. Таким образом, количественное содержание сывороточного TrkB может служить маркером демиелинизации нервного волокна и, соответственно, тяжести ДПН.

Экспрессия BDNF максимальна в стадии развернутой клинической симптоматики и прямо коррелирует с выраженностью нейропатической боли. BDNF способен проявлять себя как активатор периферической и центральной сенситизации болевого синдрома при ДПН, и данный эффект, исходя из результатов исследования, опосредован его взаимодействием с функционально сохранным рецеп-

тором TrkB. Система «нейротрофин — рецептор» запускает репаративный процесс в отношении тонких чувствительных С-волокон, их спраутинг в наружные пластины заднего рога спинного мозга с последующим возбуждением глутаматергических NMDA-рецепторов и растормаживанием соматосенсорных нейронов, что составляет феномен деафферентации в формировании нейропатической боли. При прогрессировании ДПН проявляющейся разрушением миелиновой оболочки и рецепторного аппарата, неизбежно ответное снижение выработки факторов роста, что означает нарушение компенсаторных возможностей нервной системы. Таким образом, у пациентов с тяжелой ДПН и синдромом диабетической стопы наблюдается дисфункция системы «BDNF — TrkB», что обусловливает характерную безболевую клиническую симптоматику и демонстрирует необратимое нарушение нейрорепаративных процессов.

Несмотря на «нечувствительность» рецептора VEGFR2 к дебюту ДПН и незначительные колебания его сывороточного содержания на разных стадиях заболевания, данный рецептор может играть важную роль в усугублении аксональной дисфункции. В отличие от другого представителя семейства тирозинкиназных рецепторов, TrkB, VEGFR2 способен существовать в сыворотке крови в активной форме. Так как его экспрессия меняется в сыворотке синхронно с колебаниями уровня собственного биолиганда, связана с выраженностью аксонально-демиелинизирующего повреждения нервного волокна, можно заключить, что свободная форма рецептора в крови действует как «ловушка» для сосудистого фактора роста, чем препятствует полноценному осуществлению регенераторных процессов. Таким образом, повышение экспрессии VEGFR2 в крови может рассматриваться как неблагоприятный диагностический маркер при ДПН.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285-2293. https://doi.org/10.2337/dc10-1303
2. Callaghan BC, Burke JF, Kerber KA, Albers JW, Feldman EL. Electrodiagnostic tests are unlikely to change management in those with a known cause of typical distal symmetric polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2017;56(3):E25. https://doi.org/10.1002/mus.25713
3. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron.* 2017; 93(6):1296-1313. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.005
4. Leinninger GM, Vincent AM, Feldman EL.The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2004;9(1):26-53. https://doi.org/10.1111/j.1085-9489.2004.09105.x
5. Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Res.* 2016;5:F1000 Faculty Rev-738. Published 2016 Apr 25. https://doi.org/10.12688/f1000research.7898.1
6. Dyck P, Norell J, Tritschler H, Schuette K, Samigullin R, Ziegler D. Challenges in design of multicenter trials: end points assessed longitudinally for change and monotonicity. *Diabetes Care.* 2007;30:2619-2625. https://doi.org/10.2337/dc06-2479
7. Sasi M, Vignoli B, Canossa M, Blum R. Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling. *Pflugers Archiv.* 2017;469(5):593-610. https://doi.org/10.1007/s00424-017-1964-4
8. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease [published correction appears in Cell. 2017;169(2):361-371. Cell. 2017;168(6):960-976. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.004
9. Naegelin Y, Dingsdale H, Säuberli K, Schädelin S, Kappos L, Barde Y-A. Measuring and Validating the Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Human Serum. *eNeuro.* 2018;5(2):ENEURO.0419-17.2018. https://doi.org/10.1523/ENEURO.0419-17.2018

Поступила 30.03.2020
Received 30.03.2020
Принята к печати 02.04.2020
Accepted 02.04.2020