

УДК 616.833-031.14-02:616.379-008.64]-036.1-074

DOI: 10.17816/pmj384121-128

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

**Ю.В. Каракулова<sup>1</sup>\*, Д.Ю. Соснин<sup>1</sup>, Т.А. Филимонова<sup>1</sup>, И.В. Некрасова<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,<sup>2</sup>Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения

Российской академии наук, г. Пермь, Россия

## CLINICAL AND LABORATORY MARKERS OF EARLY DIAGNOSIS OF DIABETIC POLYNEUROPATHY

**Yu.V. Karakulova<sup>1</sup>\*, D.Yu. Sosnin<sup>1</sup>, T.A. Filimonova<sup>1</sup>, I.V. Nekrasova<sup>2</sup>**<sup>1</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University,<sup>2</sup>Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch

of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

**Цель.** Изучить содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и тропомизоинового рецептора киназы В типа (TrkB) в сыворотке пациентов, находящихся на ранней стадии диабетической полинейропатии. Несвоевременность выявления диабетической полинейропатии (ДПН) во многом обусловлена наличием субклинической стадии, при которой повреждение нервной системы развивается в отсутствие жалоб со стороны пациента.

**Материалы и методы.** Предпринято комплексное исследование 64 больных сахарным диабетом 2-го типа и 11 человек группы контроля с оценкой болевого статуса и степени периферической нейропатии по шкалам PainDetect, TSS, NSS, NDS. Нарушение нервного проведения по нервам нижних конечностей изучалось с помощью электронейромиографии (ЭНМГ). Изучение количественного содержания BDNF и TrkB в сыворотке проводилось методом иммуноферментного анализа.

© Каракулова Ю.В., Соснин Д.Ю., Филимонова Т.А., Некрасова И.В., 2021

тел. +7 912 884 40 07

e-mail: julia.karakulova@mail.ru

[Каракулова Ю.В. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики; Соснин Д.Ю. – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики; Филимонова Т.А. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и медицинской генетики; Некрасова И.В. – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции ИЭГМ].

© Karakulova Yu.V., Sosnin D.Yu., Filimonova T.A., Nekrasova I.V., 2021

tel. +7 912 884 40 07

e-mail: julia.karakulova@mail.ru

[Karakulova Yu.V. (\*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurology and Medical Genetics; Sosnin D.Yu. – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics; Filimonova T.A. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Neurology and Medical Genetics; Nekrasova I.V. – Candidate of Biological Sciences, researcher, Laboratory of Immunoregulation, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of RAS].

**Результаты.** Установлено увеличение сывороточной концентрации BDNF ( $p = 0,001$ ) и TrkB ( $p = 0,007$ ) при развитии клинически явной ДПН в сравнении с больными без таковой. У больных сахарным диабетом с субклинической ДПН показано статистически значимое увеличение экспрессии BDNF – составили 2,97 [2,44; 3,37] нг/мл? по сравнению со значениями как у здоровых людей ( $p = 0,022$ ), так и в сравнении с больными сахарным диабетом без ДПН ( $p = 0,017$ ). Средний уровень TrkB в данной группе составил 4,29 [3,48; 5,62] нг/мл, что также выше соответствующих значений пациентов без ДПН ( $p = 0,032$ ) и группы контроля ( $p = 0,025$ ). Сывороточный уровень BDNF коррелирует с длительностью сахарного диабета ( $R = 0,524$ ;  $p = 0,02$ ), интенсивностью нейропатической боли ( $R = 0,402$ ;  $p = 0,001$ ), степенью аксонального повреждения по данным ЭНМГ ( $R = -0,242$ ;  $p = 0,03$ ). Выявлены корреляционные зависимости между содержанием TrkB в сыворотке и тяжестью течения сахарного диабета ( $R = 0,482$ ;  $p = 0,01$ ), интенсивностью боли ( $R = -0,383$ ;  $p = 0,001$ ) и нарушением нервного проведения ( $R = -0,359$ ;  $p = 0,003$ ).

**Выводы.** Усиление экспрессии и увеличение сывороточной концентрации BDNF и TrkB происходят на начальном этапе повреждения периферических нервных волокон и коррелируют со степенью компенсации углеводного обмена, длительностью сахарного диабета и выраженностью нарушения нервного проведения. Полученные данные позволяют рассматривать повышение уровня указанных факторов в сыворотке как маркеры субклинической стадии диабетической полинейропатии.

**Ключевые слова.** Диабетическая полинейропатия, мозговой нейротрофический фактор, тропомиозиновый рецептор киназы В типа, нейротрофические факторы.

**Objective.** To study the content of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and tropomyosin receptor of type B kinase (TrkB) in patients at an early stage of diabetic polyneuropathy. Late diagnosis of diabetic polyneuropathy (DPN) is largely due to the presence of a subclinical stage, at which damage to the nervous system develops in the absence of complaints from the patient.

**Materials and methods.** 64 patients with type 2 diabetes mellitus and 11 persons of the control group were examined with an assessment of the pain status and the degree of peripheral neuropathy using PainDetect, TSS, NSS, NDS scales. Disturbance of nerve conduction along the nerves of the lower extremities was studied using electroneuromyography (ENMG). The study of the quantitative content of BDNF and TrkB in the serum was carried out with enzyme immunoassay.

**Results.** The increased serum concentrations of BDNF ( $p = 0.001$ ) and TrkB ( $p = 0.007$ ) were found with the development of clinically evident DPN as compared to patients without DPN. In patients with diabetes mellitus with subclinical DPN, there was established a statistically significant increase in serum BDNF expression (2.97 [2.44; 3.37] ng/ml in comparison with the values both in the control group ( $p = 0.022$ ) and in diabetic patients without DPN ( $p = 0.017$ ). The mean TrkB level in this group was 4.29 [3.48; 5.62] ng/ml, that is also higher than the corresponding values for patients without DPN ( $p = 0.032$ ) and the control group ( $p = 0.025$ ). The serum BDNF level correlates with the duration of diabetes mellitus ( $R = 0.524$ ;  $p = 0.02$ ), the intensity of neuropathic pain ( $R = 0.402$ ;  $p = 0.001$ ), the degree of axonal damage according to ENMG data ( $R = -0.242$ ;  $p = 0.03$ ). Correlations between the serum TrkB content and the severity of diabetes mellitus course ( $R = 0.482$ ;  $p = 0.01$ ), pain intensity ( $R = -0.383$ ;  $p = 0.001$ ), and impaired nerve conduction ( $R = -0.359$ ;  $p = 0.003$ ) were found.

**Conclusions.** The elevated expression and increased serum concentrations of BDNF and TrkB occur at the initial stage of the damage of peripheral nerve fibers and correlate with the degree of compensation for carbohydrate metabolism, the duration of diabetes and the severity of neural conduction disorders. The data obtained allow us to consider the increased serum levels of BDNF and TrkB as the markers of subclinical stage of diabetic polyneuropathy.

**Keywords.** Diabetic polyneuropathy, brain neurotrophic factor, tropomyosin type B kinase receptor, neurotrophic factors.

## ВВЕДЕНИЕ

Своевременная диагностика диабетической полинейропатии (ДПН) является актуальной проблемой, что обусловлено растущими темпами ее распространения и высокой медико-социальной значимостью [1, 2]. Несвоевременность выявления ДПН во многом обусловлена наличием субклинической стадии, при которой повреждение нервной системы развивается в отсутствие жалоб со стороны пациента [3–5]. Важную роль в диагностике субклинической стадии может играть лабораторное исследование нейротрофических факторов и их взаимодействие с рецепторами [6–9].

*Цель исследования* – изучение содержания мозгового нейротрофического фактора и тропомиозинового рецептора киназы типа В в сыворотке крови пациентов на ранней стадии диабетической полинейропатии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено одномоментное обсервационное исследование типа «случай – контроль». Исследование проведено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения, и на его проведение получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ. Критериями включения в основную группу являлись наличие сахарного диабета 2-го типа и письменное согласие на участие в исследовании. К критериям невключения в исследование относились возраст менее 18 лет, неде-

способность, беременность, сопутствующая неврологическая патология, онкологические заболевания, острые инфекционные процессы, отказ пациента от участия в исследовании.

В исследовании участвовали 75 человек. Основную группу составили 64 пациента с сахарным диабетом 2-го типа в возрасте 62 [56,0; 68,0] лет. Среди обследованных преобладали женщины, составившие 79,7 % (51 от 64), мужчины составили 20,3 % (13 от 64). Длительность заболевания сахарным диабетом составила в среднем 10,0 [1,00; 17,00] г. Группа контроля состояла из 11 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

В ходе клинического обследования проводилась оценка жалоб, анализ истории заболевания и стандартное неврологическое клиническое обследование.

Степень периферической нейропатии оценивалась в соответствии с критериями тяжести ДПН, принятых экспертной группой в г. Торонто, и Американской диабетической ассоциации о диабетической нейропатии [5]. Оценка интенсивности боли проводилась с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и специальной шкалы скрининга PainDetect для выявления нейропатического компонента боли. Субъективный анализ степени полинейропатии проводился с использованием опросников общего симптоматического (TSS) и нейропатического симптоматического (NSS) счета.

Неврологическое обследование включало количественную оценку нарушений болевой, температурной, тактильной, вибрационной чувствительности, изменения сухожильных рефлексов нижних конечностей, которую выражали в общих баллах по шкале нейропатического дисфункционального счета (NDS). Объективную оценку тактильной чувствитель-

ности проводили с помощью монофиламента Семмес – Вейнштейна. Порог болевой чувствительности был оценен с использованием иглы неврологического молоточка. Оценка температурной чувствительности проводилась с использованием металлических и прорезиненных наконечников неврологического молотка. Для оценки порога вибрационной чувствительности использовался градуированный камертон с частотой 128 Гц.

Степень дисфункции периферического нерва оценивалась с помощью электронейромиографического исследования (ЭНМГ), выполненного на приборе VikingQuest (Nicolet, США). Оценивались скорость распространения возбуждения (СРВ), амплитуда и латентность М-ответа малоберцовых нервов и амплитуда, латентность и сенсорного S-ответа и СРВ икроножных нервов с обеих сторон. В нашем исследовании использовались 2-й и 3-й электронейромиографические критерии, предложенные P. Dick et al. [3] в качестве объективных признаков нарушения нервной проводимости: уменьшение амплитуды моторного ответа менее 3,5 мВ, скорость проведения импульса менее 40 м/с, увеличение резидуальной латентности более 3,0 мс, выявленные в двух или более периферических нервах нижних конечностей.

Компенсация углеводного обмена определялась по уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1c), содержание которого оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D-10 (Roche, Швейцария).

Забор образцов крови осуществляли в утренние часы, натощак, путем венепункции кубитальной вены с использованием вакуумных систем для забора крови с активатором свертывания (Greiner VACUETTE®, Greiner Bio-one, Graz, Austria) после 12-часового голодания.

Сыворотку крови отделяли путем центрифугирования образцов при 2000g не позднее чем через 60 мин после забора крови.

Исследование концентрации мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor – BDNF) и его специфического тропомиозинового рецептора тирозинкиназы типа B (tropomyosin receptor kinase B – TrkB) в сыворотке пациентов проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов тест-систем для исследования BDNF (SEA011Hu; Cloud-Clone Corp., Китай), а для рецептора тирозинкиназы типа B (SEC183Hu; Cloud-Clone Corp., Китай). Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 (Awareness, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica v. 10 (StatSoft Inc., США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую ( $M$ ), стандартное отклонение ( $SD$ ), медиану ( $Me$ ) и интерквартильный диапазон (25–75%-ный процентиль), а также минимальное ( $min$ ) и максимальное ( $max$ ) значение. Характер распределения полученных результатов оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Полученные результаты позволили отвергнуть нулевую гипотезу о нормальном характере их распределения, что послужило основанием для использования непараметрических методов при выполнении дальнейшего статистического анализа. Независимые выборки сравнивали с использованием Н-критерия Краскела – Уоллиса. Для оценки вероятности справедливости нулевой гипотезы для двух групп использовался порог  $p < 0,05$ , при сравнении трех групп и более –  $p < 0,017$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

На основании клинических и электро-нейромиографических исследований пациенты основной группы были разделены на

три подгруппы: 1-я – 11 пациентов без ДПН; 2-я – 14 больных с субклиническими проявлениями ДПН; 3-я – 39 человек с клинически манифестной диабетической полинейропатией (таблица).

**Сравнительная характеристика пациентов основной группы**

Показатель	Группа			H-критерий	p
	1-я (подгруппа без ДПН)	2-я (субклиническая ДПН)	3-я (клинически явная ДПН)		
Количество обследованных (мужчины/женщины)	11 (2/9)	14 (4/10)	39 (7/32)	–	–
Возраст пациентов, лет	58,25 [52,00; 64,00]	60,00 [54,00; 72,0]	58,95 [53,00; 70,00]	0,776	0,747
Длительность СД, лет	9,92 [1,00; 16,00]	8,00 [1,00; 12,00]	10,50 [5,00; 20,00]	3,254	0,249
Гликемия натощак, ммоль/л	7,65 [6,57; 14,00]	9,10 [6,38; 12,00]	11,73 [6,75; 15,00]	0,602	0,721
HbA1c, %	7,00 [5,50; 8,50]	7,50 [6,75; 10,0]	9,50 [8,55; 14,00]	1,475	0,007
ВАШ, баллы	3,67 [0,00; 5,70]	4,25 [0,00; 7,0]	4,55 [0,00; 8,00]	6,702	0,035
PainDetect, баллы	2,00 [0,00; 3,00]	2,50 [0,00; 4,00]	16,50 [10,00; 25,00]	31,175	0,000
TSS, баллы	0,58 [0,00; 1,33]	0,64 [0,00; 1,99]	5,48 [3,33; 6,99]	26,423	0,000
NSS, баллы	1,08 [0,00; 2,50]	1,34 [0,00; 8,00]	5,16 [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
S-ответ, мВ	10,0 [8,5; 12,0]	4,23 [1,5; 6,82]	3,25 [0,00; 6,5]	19,83	0,000
Латентность, мс	1,65 [1,25; 2,4]	3,41 [2,0; 4,22]	3,95 [2,52; 4,85]	12,75	0,025
СРВ, м/с (икроножный н.)	56,5 [48,0; 63,2]	33,4 [24,0; 41,63]	33,6 [22,0; 45,5]	16,17	0,012
M-ответ, мВ	5,69 [4,82; 6,47]	2,22 [0,83; 3,41]	1,8 [0,2; 3,3]	22,28	0,000
Латентность, мс	1,8 [0,7; 2,5]	3,22 [2,89; 4,3]	3,46 [2,47; 4,5]	13,51	0,001
СРВ, м/с (малоберцовый нерв)	57,79 [48,0; 67,54]	32,55 [27,0; 42,5]	28,55 [20,58; 36,0]	13,57	0,001

*Примечание:* данные представлены в формате – Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1 – 25%-ный квартиль; Q3 – 75%-ный квартиль.

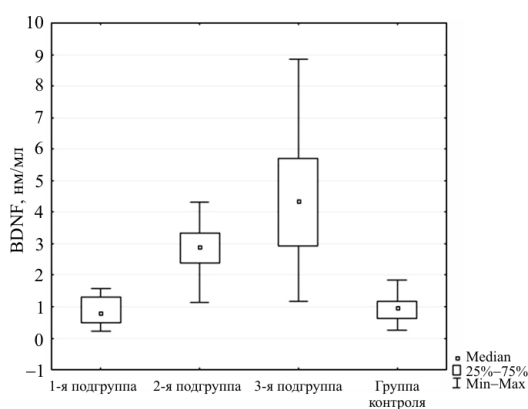
Данные сывороточной концентрации BDNF и его рецептора – TrkB – практически не различались у больных без ДПН и обследованных контрольной группы. Медиана содержания и интерквартильный диапазон BDNF в подгруппе без ДПН составили 0,84 [0,50; 1,26] нг/мл и статистически значимо не отличались от результатов контрольной группы, которые составили 0,98 [0,54; 1,15] нг/мл ( $p = 0,643$ ). Медиана содержания и интерквартильный диапазон рецептора TrkB у больных без ДПН составили 2,15 [1,88; 2,93] нг/мл и также статистически значимо не отличались от результатов контрольной группы – 2,03 [1,54; 2,70] нг/мл ( $p = 0,948$ ).

Результаты исследования BDNF и его рецептора TrkB в подгруппе больных с субклиническими проявлениями полинейропатии характеризовались промежуточными значе-

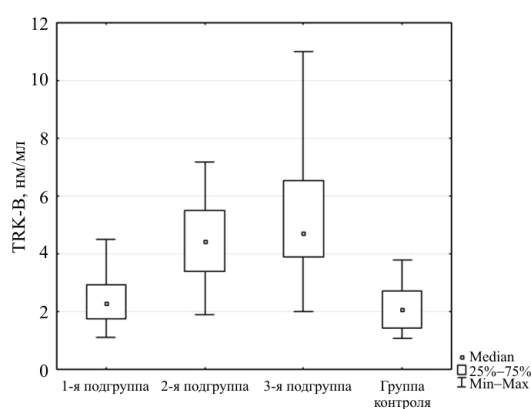
ниями. Количество BDNF в сыворотке пациентов с субклинической ДПН составило в среднем 2,97 [2,44; 3,37] нг/мл, что достоверно превысило показатели первой и контрольной групп ( $p = 0,017$ ,  $p = 0,022$  соответственно, рисунок, а).

Средний уровень TrkB составил 4,29 [3,48; 5,62] нг/мл, что также выше соответствующих значений пациентов 1-й группы ( $p = 0,032$ ) и группы контроля ( $p = 0,025$ ), как продемонстрировано на рисунке, б.

Наиболее высокие значения сывороточной концентрации мозгового нейротрофина и его рецептора TrkB обнаружены в 3-й группе. Содержание BDNF в сыворотке пациентов с клинически выраженной ДПН составило 4,28 [2,94; 5,86] нг/мл, что статистически значимо превышало соответствующий показатель как 2-й группы ( $p = 0,037$ ),



а



б

Рис. Содержание в сыворотке исследованных подгрупп: а – BDNF, нг/мл: диаграмма размаха количественного содержания мозгового нейротрофина в сыворотке исследованных подгрупп. Диаграммы размаха включают в себя медиану (точечное изображение), верхний и нижний квартили (25–75 %), верхнюю и нижнюю границы полученных значений (min–max). По оси X указаны порядковые номера исследованных групп. По оси Y представлены количественные показатели сывороточного уровня BDNF; б – TrkB, нг/мл: диаграмма размаха количественного содержания рецептора мозгового нейротрофина в сыворотке исследованных подгрупп. Диаграммы размаха включают в себя медиану (точечное изображение), верхний и нижний квартили (25–75 %), верхнюю и нижнюю границы полученных значений (min–max). По оси X указаны порядковые номера исследованных групп. По оси Y представлены количественные показатели сывороточного уровня TrkB

так и группы лиц без ДПН ( $p = 0,001$ ) и группы контроля ( $p = 0,001$ ). Уровень сывороточного рецептора TrkB у пациентов с клиническими проявлениями ДПН составил 4,41 [3,95; 6,36] нг/мл, что достоверно выше по отношению к данным 1-й группы ( $p = 0,015$ ) и группы здоровых лиц ( $p = 0,007$ ), однако статистически значимых отличий от результатов пациентов с субклинической ДПН по данному показателю не было выявлено ( $p = 0,751$ ).

Проведение корреляционного анализа установило прямую зависимость между длительностью сахарного диабета и уровнем сывороточного BDNF ( $R = 0,524$ ;  $p = 0,02$ ). Выявлена слабая положительная прямая связь между уровнем гликированного гемоглобина HbA1c и уровнем TrkB в сыворотке крови ( $R = 0,482$ ;  $p = 0,01$ ). Выраженность нейропатической боли по PainDetect прямо коррелирует с содержанием BDNF ( $R = 0,402$ ;  $p = 0,001$ ) и обратно зависима от уровня TrkB ( $R = -0,383$ ;  $p = 0,001$ ). По результатам анализа обнаружена обратно пропорциональная связь между степенью аксонального повреждения нерва, представленной на ЭНМГ снижением амплитуды М-ответа, и количественным содержанием BDNF ( $R = -0,242$ ;  $p = 0,03$ ). В то же время ЭНМГ-показатели демиелинизирующего процесса в большей степени коррелируют с содержанием TrkB в сыворотке: получена обратная зависимость TrkB со СРВ ( $R = -0,359$ ;  $p = 0,003$ ) и прямая корреляция с латентностью малоберцового нерва ( $R = 0,311$ ;  $p = 0,001$ ). Достоверных корреляций между содержанием BDNF и его рецептора в сыворотке не было получено ( $R = 0,274$ ;  $p = 0,08$ ).

Согласно проведенному исследованию, уровни мозгового нейротрофического фактора и его рецептора в сыворотке пациентов с сахарным диабетом без ДПН соответствуют показателям группы контроля. В то же время установлено значительное повышение сывороточных уровней BDNF и его рецептора TrkB

у пациентов с диабетической полинейропатией, в том числе субклинической стадии, по сравнению со здоровыми лицами.

Количество мозгового нейротрофина, определяемого в сыворотке, увеличивается на субклинической стадии ДПН и коррелирует с длительностью сахарного диабета. Ранняя экспрессия BDNF свидетельствует об активации репаративных процессов в ответ на повреждение нервного волокна. Данный механизм компенсации периферической нервной системы в условиях гипергликемии является проявлением нейропластичности и может обуславливать отсутствие клинической симптоматики даже при частичном разрушении нервов в течение определенного периода, что представляет собой субклиническую стадию ДПН.

Повышение сывороточного уровня TrkB происходит задолго до стадии формирования клинических проявлений и зависит от степени декомпенсации углеводного обмена, что во многом определяет «качественную» характеристику нейропластичности при ДПН и может использоваться в качестве скрининга нейропатии на ранней стадии диабета. Рецептор также принимает участие в развитии нейропатической боли, хотя конкретные механизмы действия системы BDNF-TrkB требуют дальнейшего изучения.

## Выводы

1. Усиление экспрессии циркулирующих в сыворотке мозгового нейротрофического фактора и его высокоаффинного рецептора происходит на начальном этапе повреждения периферических нервных волокон и коррелирует со степенью компенсации углеводного обмена, длительностью сахарного диабета и выраженностью нарушения нервного проведения.

2. Полученные данные позволяют рассматривать повышение уровня указанных факторов в сыворотке как маркеры субклинической стадии диабетической полинейропатии.

# БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 138 (4): 271–281.

2. *Feldman E.L., Nave K.A., Jensen T.S., Bennett D.* New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron* 2017; 93 (6): 1296–1313.

3. *Dyck P.J., Overland C.J., Low P. A. et al.* Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2010; 42(2): 157–164.

4. *Stino A.M., Smith A.G.* Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *Diabetes Investig* 2017; 8 (5): 646–655.

5. *Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al.* Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33 (10): 2285–229.

6. *Chacon-Fernandez P., Sauberli K., Colzani M. et al.* Brain-derived Neurotrophic Factor in Megakaryocytes. *J Biol Chem* 2016; 291(19): 9872–9881.

7. *Leininger G.M., Vincent A.M., Feldman E.L.* The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2004; 9 (1): 26–53.

8. *Sasi M., Vignoli B., Canossa M., Blum R.* Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling. *Pflugers Arch* 2017; 469 (5-6): 593–610.

9. *Mutoh T., Tachi M., Yano S. et al.* Impairment of Trk-Neurotrophin Receptor by the Serum of a Patient With Subacute Sensory Neuropathy. *Arch Neurol* 2005; 62 (10): 1612–1615.

prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 138 (4): 271–281.

2. *Feldman E.L., Nave K.A., Jensen T.S., Bennett D.* New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron* 2017; 93 (6): 1296–1313.

3. *Dyck P.J., Overland C.J., Low P.A. et al.* Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2010; 42 (2): 157–164.

4. *Stino A.M., Smith A.G.* Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *Diabetes Investig* 2017; 8(5): 646–655.

5. *Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al.* Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33 (10): 2285–229.

6. *Chacon-Fernandez P., Sauberli K., Colzani M. et al.* Brain-derived Neurotrophic Factor in Megakaryocytes. *J Biol Chem* 2016; 291 (19): 9872–9881.

7. *Leininger G.M., Vincent A.M., Feldman E.L.* The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2004; 9 (1): 26–53.

8. *Sasi M., Vignoli B., Canossa M., Blum R.* Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling. *Pflugers Arch* 2017; 469 (5-6): 593–610.

9. *Mutoh T., Tachi M., Yano S. et al.* Impairment of Trk-Neurotrophin Receptor by the Serum of a Patient With Subacute Sensory Neuropathy. *Arch Neurol* 2005; 62 (10): 1612–1615.

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке гранта № 11376НУ Фонда содействия инновациям от 2017.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 10.07.2021

## REFERENCES

1. *Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes