



**БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ
ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
НЕЙРОПАТИИ: ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС, ГЛИКАЦИЯ,
НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ И АПОПТОЗ КЛЕТОК ШВАННА**

Жураев Мухаммадназар Баходирович

*Ташкентский государственный медицинский университет, кафедра
медицинской и биологической химии №1*

Email: mukhammadnazard@gmail.com

Аннотация: В данном тезисе анализируются биохимические механизмы повреждения периферических нервов при диабетической периферической нейропатии. Молекулярный каскад, протекающий в нервной ткани в условиях хронической гипергликемии, рассматривается по четырём взаимосвязанным направлениям: (1) окислительный стресс — усиление продукции митохондриального супероксида, перекисное окисление липидов и истощение эндогенного антиоксидантного резерва [6]; (2) гликация — накопление продуктов ранней гликации и конечных продуктов гликации в эндоневральных белках [1]; (3) нейровоспаление — активация синтеза NF-κB и провоспалительных цитокинов через взаимодействие AGE-RAGE [4]; (4) апоптоз клеток Шванна — гибель клеток, протекающая с активацией стресса эндоплазматического ретикулума и пути PARP-1 [12]. Для каждого этапа приведены количественные биохимические маркёры и методы их определения; проанализировано влияние вмешательств на основе хитозана на данные маркёры [13]. Результаты составляют методическую основу биохимической панели оценки нейропатии в планируемом докторском исследовании.



Ключевые слова: диабетическая нейропатия; окислительный стресс; конечные продукты гликации; нейровоспаление; апоптоз клеток Шванна; PARP-1; биохимические маркёры; хитозан.

Введение:

Диабетическая периферическая нейропатия — наиболее распространённое осложнение сахарного диабета — встречается примерно у 50% пациентов [19] и характеризуется прогрессирующей дегенерацией дистальных аксонов [2]. Уже на ранних стадиях экспериментального диабета в периферических нервах начинаются структурные изменения [8]. Гликемический контроль до настоящего времени остаётся единственным доказанным болезнь-модифицирующим вмешательством при ДПН, а существующая терапия носит лишь симптоматический характер [16]. Поэтому количественное определение молекулярных сдвигов в нервной ткани — центральное условие понимания патогенеза ДПН и обоснования новых терапевтических стратегий. В соответствии с профилем кафедры биохимии в данном тезисе систематизируются биохимические механизмы повреждения периферических нервов и для каждого механизма определяются соответствующие количественные маркёры.

Основная часть:

Окислительный стресс. В условиях хронической гипергликемии в нервной ткани усиливается продукция супероксида через митохондриальную цепь переноса электронов, возрастает перекисное окисление липидов и истощается эндогенный антиоксидантный резерв — это делает окислительный стресс общей патофизиологической основой нейродегенеративного повреждения. В ткани седалищного нерва крыс с аллоксан-индуцированным диабетом зарегистрировано значимое повышение МДА и снижение GSH. Аналогичная закономерность наблюдается в сыворотке: при ДПН снижаются SOD и GSH-Px, а МДА

повышается ($p < 0,01$) [20]; у пациентов активность GPX ($45,1 \pm 8,8$ против $51,5 \pm 9,2$ U/gHb) и уровень NO ($7,6 \pm 0,9$ против $8,9 \pm 1,6$ мкмоль/л) ниже нормы ($P < 0,05$). В нервной ткани МДА+4-гидроксиалкенали, GSH, SOD и каталаза определяются стандартными аналитическими наборами: ткань гомогенизируется в 0,1 моль/л натрий-фосфатном буфере (pH 6,5), для SOD/каталазы центрифугируется при 20 000 g в течение 20 минут [11].

Гликация и накопление AGE. Хроническая гипергликемия усиливает неферментативную гликацию эндоневральных белков: через 6 недель диабета наиболее распространённый остаток MG-N1 возрастает примерно в 5 раз, а фруктозиллизин — от 6-кратного повышения за 3 недели до 13-кратного за 12 недель. В суральных нервах человека также выявлено значимо повышенное содержание пентозидина в цитоскелетных и миелиновых белках. Гликация непосредственно подавляет регенерацию аксонов: на метилглиоксаль-гликированном ламинине показатель роста невритов снижается до 90 ± 18 против 160 ± 28 на ламинине ($P \leq 0,05$), а на расстоянии 100 мкм от тела клетки — до $17,4 \pm 3$ против 32 ± 3 ; аминогуанидин предотвращает это снижение. Лечение аминогуанидином в течение 16 недель уменьшало накопление флуоресцентных AGE в нерве и улучшало скорость проведения по моторному нерву — при неизменных массе тела, уровне глюкозы крови и HbA1c [20]. Это служит непосредственным прецедентом парадигмы биохимической защиты, независимой от гликемии.

Взаимодействие AGE-RAGE и нейровоспаление. Взаимодействие AGE с рецепторами RAGE активирует внутриклеточные сигнальные каскады и усиливает высвобождение провоспалительных цитокинов — это важный механизм нейровоспаления при дистальной симметричной полинейропатии. В седалищном нерве и дорсальных корешковых ганглиях повышаются уровни NF-κB, TNF-α, IL-1β и IL-6; при интратекальном введении siRNA против PARP-1 в хитозановых наночастицах эти провоспалительные

медиаторы, а также апоптотические белки CAS3, CAS9, BAK и BAX подвергаются даунрегуляции. При 4-недельном введении пероральных инсулин-хитозановых наночастиц с пектин-декстриновой оболочкой NF- κ B p65, IL-1 β и IL-6 снижались, а Nrf-2 и HO-1 повышались — наряду с восстановлением гистологической архитектуры поджелудочной железы.

Клетки Шванна: стресс эндоплазматического ретикулума и апоптоз. Среда с высокой концентрацией глюкозы (30 мМ, линия RSC96) повышает уровень белков стресса эндоплазматического ретикулума и запускает апоптоз клеток Шванна; апоптоз определяется методом TUNEL (контрастирование DAPI, $\times 400$) и проточной цитометрией с Annexin V/PI. Коацерват факторов роста NGF и bFGF подавлял апоптоз клеток Шванна и обеспечивал регенерацию нерва и восстановление миелиновой оболочки. Цилостазол улучшал моторную дисфункцию, сопровождающуюся повреждением клеток Шванна, у STZ-диабетических крыс [3]. Нарушение единства аксон–миелин — аксо-глиальная дисъюнкция — описано как характерное структурное поражение, объясняющее замедление проведения возбуждения [18].

Интеграционная роль пути PARP-1. PARP-1 выступает связующим молекулярным путём между окислительным стрессом и дегенерацией клеток Шванна: его блокада siRNA снижала окислительные маркёры, повышала антиоксидантные показатели и значимо ($p < 0,001$) улучшала индекс функции седалищного нерва и скорость проведения по моторному нерву.

Биохимические мишени вмешательств на основе хитозана. Собственная антиоксидантная и противовоспалительная активность хитозана подтверждена на модели диабета [7]. Наночастицы хитозана, нагруженные нарингином (10 мг/кг), снижали уровень нитрита в сыворотке, восстанавливали GSH и обеспечивали обратное развитие миелиновой дегенерации и аксонального отёка. Пероральный хитозан при STZ-индуцированной диабетической нейропатии обеспечивал

функциональную и структурную нейропротекцию при сохраняющейся гипергликемии — что органично согласуется с описанной выше парадигмой биохимической защиты, независимой от гликемии.

Заключение:

Биохимические механизмы повреждения периферических нервов образуют четырёхосевой молекулярный каскад: окислительный стресс, гликация и накопление AGE (MG-H1, фруктозиллизин, пентозидин), нейровоспаление через AGE-RAGE (NF- κ B, TNF- α , IL-1 β , IL-6), а также апоптоз клеток Шванна (пути CHOP, каспазы-12, PARP-1). Для каждой оси определены количественные маркёры и методы их определения, которые коррелируют со структурными морфометрическими показателями (диаметр аксона, g-ratio) (Juraev et al., n.d.). Вмешательства на основе хитозана демонстрируют защиту, независимую от гликемии, именно путём нормализации этих маркёров. Рекомендуемая четырёхосевая биохимическая панель составляет основной набор конечных точек оценки нейропатии в планируемом сравнительном исследовании и создаёт молекулярную основу для болезнь-модифицирующей терапии ДПН.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Boulton, A. J. M., Malik, R. A., Arezzo, J. C., & Sosenko, J. M. (2004). Diabetic Somatic Neuropathies. *Diabetes Care*, 27(6), 1458–1486. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1458>
2. Callaghan, B. C., Cheng, H. T., Stables, C. L., Smith, A. L., & Feldman, E. L. (2012). Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *The Lancet Neurology*, 11(6), 521–534. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70065-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70065-0)
3. Chang, L.-L., Wu, Y., Wang, H., Tseng, K., Wang, Y., Lu, Y., & Cheng, K. (2024). Cilostazol Ameliorates Motor Dysfunction and Schwann

Cell Impairment in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(14), 7847. <https://doi.org/10.3390/ijms25147847>

4. Chong, Z. Z., Menkes, D. L., & Souayah, N. (2024). Targeting neuroinflammation in distal symmetrical polyneuropathy in diabetes. *Drug Discovery Today*, 29(8), 104087. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.104087>

5. Duran-Jimenez, B., Dobler, D., Moffatt, S., Rabbani, N., Streuli, C., Thornalley, P. J., Tomlinson, D. R., & Gardiner, N. J. (2009). Advanced Glycation End Products in Extracellular Matrix Proteins Contribute to the Failure of Sensory Nerve Regeneration in Diabetes. *Diabetes*, 58(12), 2893–2903. <https://doi.org/10.2337/db09-0320>

6. Ekinci, B., Süleyman, B., Mammadov, R., Gezer, A., Mendil, A. S., Akbaş, N., Bulut, S., Dal, C., & Süleyman, H. (2023). The effect of carvacrol upon experimentally induced diabetic neuropathy and neuropathic pain in rats. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 79(5), 707–715. <https://doi.org/10.32383/appdr/155354>

7. Farid, A., Ahmed, A. R., Alaa, O., & Safwat, G. (2024). Desert date seed extract-loaded chitosan nanoparticles ameliorate hyperglycemia and insulin deficiency through the reduction in oxidative stress and inflammation. *Scientific Reports*, 14(1), 5829. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56352-3>

8. Jakobsen, J. (1978). Peripheral nerves in early experimental diabetes. *Diabetologia*, 14(2), 113–119. <https://doi.org/10.1007/bf01263449>

9. Juraev, M., Inoyatova, F., Galieva, Z., & Milusheva, R. (n.d.). Effectiveness of chitosan-based nerve guidance conduits in bridging peripheral nerve defects in animal models: a systematic review of preclinical evidence.

10. Kasznicki, J., Kosmowski, M., Śliwińska, A., Mrowicka, M., Stańczyk, M., Majsterek, I., & Drzewoski, J. (2012). Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of diabetic neuropathy. *Molecular Biology Reports*, 39(9), 8669–8678. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-1722-9>



11. Kellogg, A. P., & Pop-Busui, R. (2005). Peripheral Nerve Dysfunction in Experimental Diabetes Is Mediated by Cyclooxygenase-2 and Oxidative Stress. *Deep Blue (University of Michigan)*, 7, 1521–1529. <https://doi.org/10.1089/ars.2005.7.1521>
12. Li, R., Ma, J., Wu, Y., Nangle, M. R., Zou, S., Li, Y., Yin, J., Zhao, Y., Xu, H., Zhang, H., Li, X., Ye, Q., Wang, J., & Xiao, J. (2017). Dual Delivery of NGF and bFGF Coacervate Ameliorates Diabetic Peripheral Neuropathy via Inhibiting Schwann Cells Apoptosis. *International Journal of Biological Sciences*, 13(5), 640–651. <https://doi.org/10.7150/ijbs.18636>
13. Ramadan, H., Moustafa, N., Ahmed, R. R., El-Shahawy, A. A. G., Eldin, Z. E., Al-Jameel, S. S., Amin, K. A., Ahmed, O. M., & Abdul-Hamid, M. (2024). Therapeutic effect of oral insulin-chitosan nanobeads pectin-dextrin shell on streptozotocin-diabetic male albino rats. *PubMed Central*, 10(15). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35636>
14. Redhwan, M. A. M., M.G, H., Samaddar, S., Bafail, D., Hard, S. A. A. A., Guha, S., & Dhavale, A. (2024). siRNA targeting PARP-1 alleviates diabetic peripheral neuropathy in a streptozotocin-induced rat model. *Journal of Drug Targeting*, 33(3), 424–435. <https://doi.org/10.1080/1061186x.2024.2431316>
15. Rekatsina, M., Paladini, A., Piroli, A., Zis, P., Pergolizzi, J. V., & Varrassi, G. (2019). Pathophysiology and Therapeutic Perspectives of Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Narrative Review. *Advances in Therapy*, 37(1), 113–139. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01148-5>
16. Rosenberger, D. C., Blechschmidt, V., Timmerman, H., Wolff, A., & Treede, R. (2020). Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *Journal of Neural Transmission*, 127(4), 589–624. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02145-7>



17. Safari, M., Fakhri, S., Maleki, H., & Farzaei, M. H. (2024). Evaluating the anti-neuropathic effects of naringin-loaded chitosan nanocarriers in a murine model of constriction injury. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 39(1), 29–45. <https://doi.org/10.1177/08839115231223963>
18. Sima, A. A. F., Lattimer, S. A., Yagihashi, S., & Greene, D. A. (1986). Axo-glial dysjunction. A novel structural lesion that accounts for poorly reversible slowing of nerve conduction in the spontaneously diabetic bio-breeding rat. *Journal of Clinical Investigation*, 77(2), 474–484. <https://doi.org/10.1172/jci112326>
19. Țucă, A.-M., Albu, C. V., Preda, A. N., Dan, A. O., Târtea, E.-A., Greșită, A., Pîrșcoveanu, D., Sfredel, V., Mitran, S. I., & Târtea, G. (2025). Chitosan Protects Peripheral Nerves Against Damage Induced by Diabetes Mellitus. *Life*, 15(12), 1860. <https://doi.org/10.3390/life15121860>
20. Yagihashi, S., Kamijo, M., Baba, M., Yagihashi, N., & Nagai, K. (1992). Effect of Aminoguanidine on Functional and Structural Abnormalities in Peripheral Nerve of STZ-Induced Diabetic Rats. *Diabetes*, 41(1), 47–52. <https://doi.org/10.2337/diab.41.1.47>
21. Yang, Y., Zhao, B., Wang, Y., Lan, H. H., Liu, X., Hu, Y., & Cao, P. (2025). Diabetic neuropathy: cutting-edge research and future directions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 132. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02175-1>
22. Zhang, Y., Zhongcheng, Z., Song, C., & Chen, X. (2020). The Protective Effect and Mechanism of Dexmedetomidine on Diabetic Peripheral Neuropathy in Rats. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1139. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01139>

