

# Цереброваскулярные заболевания и дистальная полинейропатия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

К.В. Антонова, к.м.н., О.В. Лагода, к.м.н., Л.В. Кононова, М.М. Танашян, профессор  
ФГБНУ НЦН, Москва

**Резюме.** Цереброваскулярные заболевания и сахарный диабет относятся к числу ведущих медико-социальных проблем. Сахарный диабет является важным фактором развития инсульта и основной причиной полинейропатии. Эффективные стратегии по лечению диабетической нейропатии являются значимыми для современной неврологии. В статье приводится обзор исследований, посвященных различным механизмам поражения нервной системы в условиях хронической гипергликемии, глюкозотоксичности, окислительного стресса и терапевтическому потенциалу природного антиоксиданта альфа-липоевой кислоты.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания, диабетическая полинейропатия, антиоксидант, альфа-липоевая кислота.

**Для цитирования:** Антонова К.В., Лагода О.В., Кононова Л.В., Танашян М.М. Цереброваскулярные заболевания и дистальная полинейропатия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Medica mente*, 2019; 5(1): 13–17. DOI: 10.25697/MM.2019.01.03.

## Cerebrovascular diseases and distal polyneuropathy in patients with diabetes mellitus type 2

K.V. Antonova, O.V. Lagoda, L.V. Kononova, M.M. Tanashyan  
Research Center of Neurology, Moscow

**Abstract.** Cerebrovascular diseases and diabetes mellitus are among the leading medical and social problems. Diabetes mellitus is an important factor in the development of stroke and the main cause of neuropathy. Effective strategies for treating diabetic neuropathy are significant to modern neurology. The article provides an overview of studies on various mechanisms of damage to the nervous system in conditions of chronic hyperglycemia, glucose toxicity, oxidative stress and the therapeutic potential of the natural antioxidant alpha lipoic acid.

**Key words:** diabetes mellitus, cerebrovascular disease, diabetic neuropathy, antioxidant, alpha-lipoic acid.

**For citation:** Antonova K.V., Lagoda O.V., Kononova L.V., Tanashyan M.M. Cerebrovascular diseases and distal polyneuropathy in patients with diabetes mellitus type 2. *Medica mente*, 2019; 5(1): 13–17. DOI: 10.25697/MM.2019.01.03.

Одной из наиболее важных проблем современного здравоохранения являются цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), которые лидируют среди причин стойкой утраты трудоспособности, вызывают социальную дезадаптацию и ограничения любого вида деятельности [1]. Другой актуальной медико-социальной проблемой является сахарный диабет (СД), на фоне глобальной эпидемии которого отмечается увеличение доли пациентов с СД среди больных с ЦВЗ. Доля больных СД среди пациентов с инсультом увеличилась в 2 раза за период с 1995 по 2012 г. и имеет тенденцию к дальнейшему увеличению [2–4].

С другой стороны, наиболее частым специфическим осложнением СД является диабетическая полинейропатия. Диабетическая полинейропатия выявляется у пациентов с СД в 50% случаев [5]. Кроме того, СД по-прежнему является ведущей причиной развития полинейропатии.

Основным фактором, вызывающим поражение головного мозга, развитие полинейропатии, а также макро- и микроангиопатии, является хроническая гипергликемия.

Содержание глюкозы в нейронах может повышаться у больных СД до 4 раз от исходного, приводя к нейрональному повреждению за счет глюкозной нейротоксичности [6]. Повреждение нейронов в результате высокой концентрации глюкозы происходит за счет ряда механизмов. При гипергликемии нарушается гематоэнцефалический барьер за счет активации матричной металлопротеиназы [7]. Повреждение периферических нервов в условиях хронической гипергликемии происходит в результате активации полиолового пути, образования конечных продуктов гликирования (КПГ), активации протеинкиназы С, окислительного стресса, высвобождения цитокинов и развития дефицита мио-инозитола [8]. КПГ могут депонироваться в нервной ткани и индуцировать апоптоз шванновских клеток и высвобождение фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [9, 10]. Кроме того, КПГ модифицируют структурные белки нервных волокон с образованием более ригидных форм, что приводит к нарушению аксонального транспорта и в конечном счете к дегенерации. С другой стороны, пери- и эндонев-



ральные сосуды повреждаются в результате взаимодействия КПГ с эндотелиальными клетками, что также играет роль в развитии ДПН и нейродегенерации [11, 12].

Известно, что СД играет ключевую роль в развитии атеросклероза, церебро- и кардиоваскулярных заболеваний. Механизмы развития и прогрессирования ангиопатий при СД включают в себя дисфункцию и повреждение эндотелия, усиление вазоконстрикции и нарушение вазодилатации [13], образования активных форм кислорода, ингибирования продукции NO, повышение пролиферации гладкомышечных клеток, активации и усиления агрегации тромбоцитов, формирования пенистых клеток и воспаления [14]. Изменения гемостатических показателей играют важную и, в ряде случаев, решающую роль в развитии ишемического инсульта [15]. Избыточное образование активных форм кислорода и развитие окислительного стресса в условиях глюкозотоксичности является основным механизмом, приводящим к повреждению нервной ткани и возникновению сосудистых осложнений.

Атеросклероз, СД и артериальную гипертензию объединяет один общий фактор – гиперпродукция *активных форм кислорода* (АФК), ассоциированная с хроническим воспалением. Большинство маркеров риска кардиоваскулярных заболеваний включает воспалительный компонент, который модифицирует высвобождение активных молекул эндотелиальными клетками. Ведущее значение в развитии и прогрессировании атеросклероза и хронических ЦВЗ имеют эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс [16, 17].

Поражение периферической нервной системы является фактором риска ЦВЗ. При этом ДПН ассоциирована с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и ОНМК [18]. Кроме того, показано, что наличие диабетической автономной нейропатии является независимым фактором риска развития инсульта. Это может быть связано с поражением церебральных сосудов и нарушением регуляции церебрального кровотока [19].

Эффективные стратегии по лечению диабетической нейропатии являются столь же значимыми в современной неврологии, как и способы эффективного предотвращения инсультов и деменции [20].

Основой профилактики поражения нервной системы и сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с СД является достижение и поддержание целевых показателей углеводного обмена. На настоящий момент в России при СД1 уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) < 7% поддерживается у 34,0% пациентов, при СД2 уровень HbA1c < 7% – у 52,2% пациентов [3], что создает предпосылки для широкой распространенности диабетических осложнений. Нервная ткань является наиболее уязвимой за счет инсулиннезависимого механизма поступления глюкозы внутрь клеток, глюкозотоксичности и окислительного стресса. Более того, ранее показано, что достижение целевого уровня HbA1c не позволяет нормализовать антиоксидантный статус [21]. Хороший контроль гликемии показал свою эффективность лишь для профилактики возникновения ДПН у больных СД 1 типа, для больных СД 2 типа убедительных данных не получено, равно как и не доказано влияние на прогрессирование уже выявленной ранее ДПН. Очевиден интерес к возможностям терапии различных поражений нервной системы на фоне СД. Обсуждается перспектива применения препаратов с антиоксидантными свойствами в качестве универсального нейропротектора [22].

Препараты природного антиоксиданта альфа-липоевой кислоты (АЛК) – кофактора митохондриальных ферментов успешно используются в терапии пациентов с СД [23].

Обширность биологических функций АЛК приводит к разнообразному спектру действия: противовоспалительные эффекты, инактивация АФК, регенерация других антиоксидантов – витаминов С и Е, цитозольного глутатиона, хелатирование переходных ионов металлов (таких как железо и медь) и модулирование сигнала ядерного фактора. Внутриклеточно АЛК в результате NADH-зависимой реакции восстанавливается до дигидролипоевой кислоты в митохондриях. Обе формы обладают антиоксидантными свойствами [24]. В норме человеческий организм может синтезировать достаточное количество АЛК, что связано с геномной регуляцией антиоксидантной и противовоспалительной защиты [25]. Однако на фоне старения и ряда заболеваний содержание АЛК снижается.

Эффективность АЛК при ДПН хорошо известна по результатам целого ряда контролируемых рандомизированных исследований (Alpha-lipoic acid in diabetic neuropathy, DEKAN; Oral Pilot, ORPIL; Symptomatic diabetic neuropathy, SYDNEY; Neurological Assessment of thioctic acid in neuropathy, NATHAN II) [26]. Метаанализ (n = 1258) подтвердил эффективность и безопасность внутривенного введения 600 мг АЛК у пациентов с симптоматической ДПН [27]. В исследовании NATHAN I была показана эффективность терапии АЛК в течение 4 лет по сравнению с плацебо у пациентов с СД и ДПН. Она подтверждалась результатами оценки неврологического дефицита, вариабельности сердечного ритма и электрофизиологических тестов [28]. Это исследование продемонстрировало возможность замедления прогрессирования ДПН при длительном применении АЛК. В современных рекомендациях Международной федерации диабета (IDF) отмечено, что доказательства поддерживают применение АЛК у пациентов с ДПН, но препарат доступен не во всех странах мира [29]. АЛК характеризуется хорошим профилем безопасности, и при необходимости ее можно комбинировать с любым средством симптоматической терапии [30].

В последнее время изучаются возможности эффективной терапии АЛК заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), ее терапевтический потенциал для лечения болезни Альцгеймера, Паркинсона, рассеянного склероза, инсульта и травмы спинного мозга. В условиях избыточной продукции свободных радикалов происходит окислительное повреждение липидов, протеинов и ДНК, а в головном мозге и нервной ткани – глиальных клеток и нейронов, что в конечном итоге приводит к развитию множества хронических заболеваний.

Стресс, вызванный активными формами кислорода и азота при ишемии, реперфузии и церебральной геморрагии, приводит как к немедленной, так и отсроченной гибели нейронов за счет некроза и апоптоза. В этой связи изучаются эффекты антиоксидантов как нейропротективных терапевтических средств при различных поражениях головного мозга.

Механизмы прямого антиоксидантного эффекта АЛК малоизучены. Опосредованная антиоксидантная функция АЛК реализуется путем транскрипции генов, которые участвуют в синтезе глутатиона, а также восстановления глутатиона и витаминов С и Е из их окисленных форм. Эффекты АЛК продолжают изучать на различных моделях *in vivo* и



таких клинических ситуациях сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с нарушением окислительного статуса, как ишемия-реперфузия, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия и СД. Эффекты АЛК при ОНМК продемонстрировали уменьшение размеров очагов инфаркта, отека мозга и неврологического дефицита. Кроме того, отмечено, что АЛК индуцирует поляризацию микроглии, модулирует экспрессию IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-10 и уменьшает активацию NF- $\kappa$ B [31].

Интересны результаты клинических исследований по применению АЛК у пациентов с ЦВЗ, у больных с острым ишемическим инсультом на фоне СД, получавших реперфузионную терапию. Добавление к терапии АЛК позволило добиться уменьшения риска геморрагической трансформации и лучшего функционального исхода через 3 месяца и через 1 год [32]. Являясь сильным антиоксидантом, АЛК может способствовать восстановлению повреждений, вызванных окислительным стрессом, выступает в роли сквенджера свободных радикалов, способствует генерации эндогенных антиоксидантов [33, 34]. С другой стороны, недавние исследования показали, что АЛК может оказывать нейропротективное действие за счет противовоспалительных эффектов при рассеянном склерозе [35], инсульте [36], а также подавлять высвобождение такого медиатора воспаления, как TNF- $\alpha$ , макрофагами *in vitro* [37].

Одним из механизмов, объясняющих нейропротективное действие АЛК, является влияние на обмен кальция.

Так, повышение внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup> может играть важную роль в нейрональном повреждении в условиях ишемии, а введение АЛК в этих условиях улучшает внутриклеточный метаболизм кальция. Другим механизмом реализации нейропротективных свойств АЛК является усиление нейропролиферации. Так, в исследовании Choi K.H. et al. [36] отмечено, что АЛК значительно увеличивает экспрессию нестина (используется в качестве маркера прогениторных клеток ЦНС) и глиального фибриллярного кислого протеина (белок цитоскелета, представляющий собой основной промежуточный филамент в зрелых астроцитах ЦНС). С учетом антиоксидантного и противовоспалительного эффектов применение АЛК рассматривается как протективная терапевтическая стратегия в условиях инсульта, церебральной ишемии и реперфузии [24]. Однако клеточные механизмы этих эффектов требуют дальнейшего исследования.

Применение АЛК улучшает показатели дальнейшего кардиоваскулярного риска у больных, перенесших инсульт. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациентов, перенесших нарушения мозгового кровообращения, показано, что применение АЛК позволило улучшить показатели не только гликемии натощак, но и систолического и диастолического АД без достоверных изменений уровня инсулина [38].

Достаточно сложным для курации является контингент больных СД 2 типа с диабетической полинейропатией, перенесших нарушения мозгового кровообращения.

# Берлитион®

ТИОКОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия<sup>1</sup>

- ⚙ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии<sup>2</sup>
- ⚙ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов<sup>1</sup>
- ⚙ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии<sup>3</sup>

Широкая линейка доз и лекарственных форм<sup>1</sup>



- 600 мг ампулы
- 300 мг ампулы
- 300 мг таблетки



Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион®300 и Берлитион®600  
**Международное непатентованное название:** тиоктовая кислота. **Показания:** диабетическая полинейропатия; анемическая полинейропатия. **Способ применения и дозы.** В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300–600 мг. Перед применением содержимое ампулы разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2–4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300–600 мг в сутки. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.  
**Литература:**  
 1. Инструкция по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.  
 2. Tesfaye S, Boulton A, Dyck P et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 2010; 33:2285–2293.  
 3. Ziegler D, Nowak H, Kropfle P et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis. *J Diabet Med* 2004; Vol.21, P:114–121.  
 Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.  
 Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.



Приводим клиническое наблюдение пациентки И., 68 лет. Жалобы на «неприятные ощущения, чувство ползания мурашек», онемение, судороги в ногах, неустойчивость при ходьбе.

Из анамнеза известно, что более 10 лет назад выявлен СД. В последнее время принимала глибенкламид 3,5 мг 3 раза в день, метформин по 500 мг 3 раза в день или по 1000 мг по 1 таб. 2 раза в день. В течение последних 2 лет отмечает онемение стоп, с июня 2018 г. – «блики» перед глазами. Периодически беспокоят судороги в ногах, преимущественно в ночное время, при этом не отмечает болей в ногах. Отмечается повышение АД до 160/100 мм рт. ст. без клинической симптоматики. В течение 10 лет по поводу гипертонической болезни принимает эналаприл 10 мг вечером, бисопролол, ацетилсалициловую кислоту. В августе 2018 г. перенесла ишемический инсульт с развитием правосторонней гомонимной гемианопсии.

При осмотре кожные покровы стоп теплые, сухие, гиперкератоз, ониходистрофия. Пульсация на aa. dorsalis pedis и aa. tibialis posterioris сохранена.

**Неврологический статус:** снижена кратковременная память, легкие когнитивные нарушения. Правосторонняя гемианопсия. Ограничение объема движения глазных яблок – не доводит глазные яблоки до наружных спаек. Нистагма нет. Конвергенция ослаблена. Реакция зрачков на свет живая. Чувствительность на лице не изменена. Лицо симметрично. Субъективно слух сохранен. Глотание и фонация не нарушены. Язык по средней линии. Парезов нет. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы с рук снижены, чуть выше справа, с ног – коленные и ахилловы рефлексы не вызываются. Патологических стопных знаков нет. Координаторные пробы выполняет неуверенно. В позе Ромберга неустойчива. Походка неуверенная. Нарушение всех видов чувствительности по полиневритическому типу на ногах по типу «носков». По шкале NDS 24 балла. По шкале TSS 6,32 балла.

#### Дополнительные методы исследования:

**Биохимический анализ крови (12.09.2018):** мочевина – 6,60 ммоль/л (1,7–8,3 ммоль/л), креатинин – 82 мкмоль/л (53–97 мкмоль/л), триглицериды – 1,36 ммоль/л (0,45–1,70 ммоль/л), холестерин – 4,3 ммоль/л (3,3–6,2 ммоль/л), глюкоза – 10,1 ммоль/л (3,6–6,3 ммоль/л), ЛПНП – 1,63 ммоль/л (0,00–3,37 ммоль/л), ЛПВП – 1,72 ммоль/л (1,68–7,00 ммоль/л), КА – 1,49 (2,00–4,00), ТТГ – 1,33 мМЕ/л, HbA1c – 8,6%.

**Гликемический профиль:** 9–13–17–21 час: 9,3–10,9–10,9–11,3 ммоль/л соответственно.

**Электронейромиография:** проведено исследование глубоких и поверхностных малоберцовых нервов с двух сторон,

большеберцовых и икроножных нервов с двух сторон. Отмечены признаки симметричного повреждения аксонов сенсорных и моторных нервов нижних конечностей.

**Дуплексное сканирование ветвей дуги аорты (12.09.2018):** атеросклероз. Стенозы: справа – в бифуркации ОСА 50–55%, ВСА 50–55%, НСА 30–35%, ПКА 25%; слева – в бифуркации ОСА 2–0–25%, ВСА 20–25%. Гемодинамически незначимые деформации хода обеих ПА в сегменте V1. Непрямолинейность хода правой ОСА, обеих ВСА, обеих ПА в сегменте V2. Показатели линейной скорости кровотока в сонных и позвоночных артериях в пределах нормы без значимой асимметрии сторон.

**MPT головного мозга (25.08.2018):** постинфарктные изменения в левой затылочной доле, в обоих полушариях мозжечка.

**Диагноз:** последствия нарушения мозгового кровообращения с развитием инфаркта в левой затылочной доле.

**Фоновое заболевание:** гипертоническая болезнь, III ст., 2 степени, риск ССО 4. Атеросклероз брахиоцефальных артерий.

**Сопутствующие заболевания:** СД 2 типа. Диабетическая дистальная симметричная полинейропатия, сенсомоторная форма, стадия клинических проявлений. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 8,0%.

Пациентке проводилась гипотензивная, антиагрегантная, нейрометаболическая терапия, коррекция сахароснижающей терапии, а также терапия тироктовой кислотой 600 мг внутривенно капельно №10 с последующим переводом на пероральный прием.

На фоне лечения состояние с положительной динамикой в виде уменьшения онемения, неустойчивости при ходьбе, регресса судорог в ногах, улучшения показателей гликемии. По шкале NDS 20 баллов, по шкале TSS 3,66 балла.

## Заключение

Проведение курса терапии АЛК в составе комплексного лечения пациентки с инсультом на фоне СД 2 типа привело к улучшению субъективного самочувствия больной, уменьшению выраженности нейропатической симптоматики, неврологического дефицита.

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности антиоксидантной терапии с применением АЛК, что подтверждается и в условиях реальной клинической практики.

С учетом широкой распространенности ЦВЗ на фоне СД 2 типа с нередким развитием ДПН целесообразно в комплекс лекарственных средств включать препараты АЛК.

## Литература

- Skolarus L.E., Burke J.F., Brown D., Freedman V.A. Understanding Stroke Survivorship: Expanding the concept of post-stroke disability. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014; 45(1): 224–230.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017; 20(1): 13–41. DOI: 10.14341/DM8664.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018; 21(3): 144–159. DOI: 10.14341/DM9686.
- Vangen-Lonne A.M., Wilsgaard T., Johnsen S.H. et al. Declining Incidence of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2017; 48: 544–550.
- Unmar Y., Zafar M.I., Gao F. Factors associated with peripheral neuropathy in type 2 diabetes: subclinical versus confirmed neuropathy. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci*. 2017; 37(3): 337–342.
- Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017; 40(1): 136–154.
- Kamada H., Yu F., Nito C., Chan P.H. Influence of hyperglycemia on oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 activation after focal cerebral ischemia/reperfusion in rats: relation to blood-brain barrier dysfunction. *Stroke*. 2007; 38(3): 1044–1049.
- Bruschi L., da Rocha D., Filho E. et al. Diabetes mellitus and diabetic peripheral neuropathy. *Open J. Endocr. Metab. Dis*. 2017; 7: 12–21.
- Sugimoto K., Yasujima M., Yagihashi S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Curr. Pharm. Des.* 2008; 14(10): 953–961.



10. Sekido H., Suzuki T., Jomori T. et al. Reduced cell replication and induction of apoptosis by advanced glycation endproducts in rat Schwann cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 320(1): 241–248.
11. Schmidt A.M., Hasu M., Popov D. et al. Receptor for advanced glycation end products (AGEs) has a central role in vessel wall interactions and gene activation in response to circulating AGE proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994; 91(19): 8807–8811.
12. Giri B., Dey S., Das T. et al. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomed Pharmacother.* 2018; 8(107): 306–328. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.157.
13. Sena C.M., Pereira A.M., Seica R. Endothelial dysfunction – a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1832(12): 2216–2231.
14. Siracuse J.J., Chaikof E.L. The pathogenesis of diabetic atherosclerosis. *Diabetes and peripheral vascular disease: diagnosis and management.* *Contemp. Diabetes.* 2012: 13–26.
15. Орлов С.В., Домашенко М.А., Костырева М.В. и др. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическими инсультами на фоне метаболического синдрома. *Клиническая медицина.* 2007; 85(1): 40–43.
16. Бакулин И.С., Танащян М.М., Раскуражев А.А. Эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс при церебральном атеросклерозе и возможности их патогенетической коррекции. *Нервные болезни.* 2018; 2: 3–10.
17. Гнедовская Е.В., Логвиненко А.А., Андреева О.С. и др. Система антиоксидантной защиты на начальных стадиях хронической цереброваскулярной патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015; 9(1): 20–24.
18. Brownrigg J.R., de Lusignan S., McGovern A. et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart.* 2014; 100(23): 1837–1843.
19. Cohen J.A., Estacio R.O., Lundgren R.A. et al. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes. *Auton Neurosci.* 2003; 108(1–2): 73.
20. Eberhardt O., Топка Н. Neurological outcomes of antidiabetic therapy: What the neurologist should know. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2017; 158: 60–66.
21. Nedosugova L.V., Balabolkin M.I., Lisina M.O. et al. Interrelation between compensation of carbohydrate metabolism and severity of manifestations of oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2003; 136(2): 132–134.
22. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; 112(11): 21–26.
23. Konrad T., Vicini P., Kusterer K. et al. Alpha-Lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999; 22: 280–287.
24. Seifar F., Khalili M., Khaledyan H. et al.  $\alpha$ -Lipoic acid, functional fatty acid, as a novel therapeutic alternative for central nervous system diseases: A review. *Nutritional Neuroscience.* 2017; 1–11. DOI: 10.1080/1028415x.2017.1386755.
25. Park S., Karunakaran U., Ho J.N. et al. Physiological effect and therapeutic application of alpha-lipoic acid. *Curr Med Chem.* 2014; 21(32): 3636–45.
26. Rochette L., Ghibu S., Muresan A., Vergely C. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015; 93(12): 1021–7. DOI: 10.1139/cjpp-2014-0353.
27. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. *Treat. Endocrinol.* 2004; 3(3): 173–189. DOI: 10.2165/00024677-200403030-00005.
28. Ziegler D., Low P.A., Boulton A.J.M. Effect of a 4-year antioxidant treatment with alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy: the NATHAN-1 trial. Presented at 67th American Diabetes Association (ADA) Congress, Chicago. 2007; Jun 22–26: abstract 0007-OR.
29. Ibrahim A. IDF Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for healthcare professionals. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017; 127: 285–287. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.04.013.
30. Бреговский В.Б., Храмылин В.Н., Демидова И.Ю. и др. Диабетическая дистальная полинейропатия. Обзор современных рекомендаций. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015; 9(1): 60–68.
31. Wang Q., Lv C., Sun Y. The Role of Alpha-Lipoic Acid in the Pathomechanism of Acute Ischemic Stroke. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 48(1): 42–53. DOI: 10.1159/000491661.
32. Choi K.H., Park M.S., Kim J.T. et al. Lipoic Acid Use and Functional Outcomes after Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke and Diabetes. Wang X. ed. *PLoS ONE.* 2016; 11(9): e0163484. DOI: 10.1371/journal.pone.0163484.
33. Lv C., Maharjan S., Wang Q. et al.  $\alpha$ -Lipoic Acid Promotes Neurological Recovery After Ischemic Stroke by Activating the Nrf2/HO-1 Pathway to Attenuate Oxidative Damage. *Cell Physiol Biochem.* 2017; 43: 1273–1287.
34. Moura F.A., de Andrade K.Q., dos Santos J.C., Goulart M.O. Lipoic Acid: its antioxidant and anti-inflammatory role and clinical applications. *Curr Top Med Chem.* 2015; 15: 458–483.
35. Chaudhary P., Marracci G., Galipeau D. et al. Lipoic acid reduces inflammation in a mouse focal cortical experimental autoimmune encephalomyelitis model. *J Neuroimmunol.* 2015; 289: 68–74.
36. Choi K.H., Park M.S., Kim H.S. et al. Alpha-Lipoic acid treatment is neuro-restorative and promotes functional recovery after stroke in rats. *Mol Brain.* 2015; 8: 9.
37. Chang P., Liu J., Yu Y. et al. Alpha-Lipoic Acid Suppresses Extracellular Histone-Induced Release of the Inflammatory Mediator Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  by Macrophages. *Cell Physiol Biochem.* 2017; 42: 2559–2568.
38. Mohammadi V., Khorvash F., Feizi A., Askari G. Does Alpha-lipoic Acid Supplementation Modulate Cardiovascular Risk Factors in Patients with Stroke? A Randomized Double-blind Clinical Trial. *International Journal of Preventive Medicine.* 2018; 9: 34. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM\_32\_17.