

## ОГЛЯДИ ТА ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 615.21:616:831-005.4

DOI 10.11603/2415-8798.2017.2.7612

©Э. В. Супрун, С. В. Терещенко

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

## РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ РЕЦЕПТОРНЫМ АНТАГОНИСТОМ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1

**Резюме.** Сахарный диабет (СД) – неуклонно прогрессирующее заболевание, поражающее преимущественно лиц трудоспособного возраста и быстро приводящее к развитию системных осложнений. СД занимает третье место в статистике смертности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Основной причиной инвалидизации и летальности при СД являются микро- и макрососудистые осложнения, приводящие к развитию сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Диабет ассоциируется с повышенным риском развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта и с их менее благоприятным исходом.

**Цель исследования** – провести общий обзор и теоретический анализ репрезентативных фактов в области исследований различных аспектов формирования и прогрессирования эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете.

**Материалы и методы.** В статье использованы данные из научных трудов, литературных источников, официальных документов, архивов, статистических сборников, опирающихся на фактический материал. А также поаспектный метод решения задач оптимизации оценки взаимосвязей, взаимозависимости и значимости фактов, аргументированных доказательств и теоретических обобщений, обоснования логических выводов и практических рекомендаций.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Основным повреждающим фактором является гипергликемия, которая через активацию сорбитолового пути, протеинкиназы С и гликирование белков приводит к развитию оксидативного стресса, уменьшению образования оксида азота, активации провоспалительного пути NF-κB, что способствует ускоренному прогрессированию макроангиопатий, а также вызывает повреждение микрососудистого русла. Церебральная микроангиопатия является частью генерализованных сосудистых осложнений, наблюдающихся при диабете, и более частый неблагоприятный исход у этих больных может быть обусловлен системным характером сосудистого поражения и негативным влиянием гипергликемии на течение ишемического процесса. Предполагается, что при СД раньше всего наблюдается повреждение внутреннего слоя сосудистой стенки – эндотелия. Эндотелий в норме обеспечивает трофическую и защитную функции по отношению к другим слоям сосудистой стенки. Именно эндотелию принадлежит главная роль в поддержании тонуса сосудов и гемостаза; в развитии ремоделирования и местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов). Нарушение функции эндотелия и формирование дисфункции эндотелия у больных с ИР приводит к повышению сосудистой реактивности. Дисбаланс вазоконстрикторов и вазодилататоров является одним из звеньев патогенеза диабетических ангиопатий, поскольку триггерные факторы включают процессы воспаления с изменением функции гладкомышечного слоя и избыточным образованием провоспалительных цитокинов.

**Выводы.** Применение препаратов с эндотелиопротекторными свойствами можно рассматривать как первоочередную линию эффективного предупреждения сосудистых и неврологических осложнений у больных СД. В статье обосновываются перспективы коррекции эндотелиальной дисфункции противовоспалительным цитокиновым препаратом – рецепторным антагонистом интерлейкина-1.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; эндотелиальная дисфункция; цитокины; интерлейкины; рецепторный антагонист интерлейкина-1.

Сахарный диабет (СД) – неуклонно прогрессирующее заболевание, поражающее преимущественно лиц трудоспособного возраста и быстро приводящее к развитию системных осложнений. Выделяют две клинических формы заболевания – СД 1 типа (СД1) или СД 2 типа (СД2) [1]. Сахарный диабет является одним из самых распространенных хронических заболеваний и серьезной медико-социальной проблемой. Для СД характерен неуклонный рост заболеваемости, снижение качества жизни, ранняя инвалидизация и третье место среди непосредственных причин смерти. В связи с этим ситуацию с диабетом можно смело назвать эпидемией неинфекционного заболевания. Среди эндокринной патологии СД занимает первое место по распространенности (более 50 % от всех эндокринных заболеваний). Во всех странах отмечается рост заболеваемости сахарным диабетом. Более 230 млн человек в мире страдает диабетом, что составляет 6 % взрослого населения мира, причем основную часть (90 %) пациентов составляют больные с сахарным диабетом 2 типа. Согласно прогнозам, при сохранении таких темпов роста к 2030 г число больных СД в мире увеличится до 366 млн человек.

Смерть вследствие диабета и его осложнений происходит каждые 10 с, а за год диабет занимает больше 3 млн жизней. Важно также отметить, что до 2025 г. наибольшую группу больных в мире составят пациенты зрелого, наиболее трудоспособного возраста [2].

СД2 характеризуется развитием тяжелых инвалидирующих осложнений, приводящих к полной потере трудоспособности и преждевременной смертности. По данным исследования Cost of Diabetes in Europe-Type 2 (CODE-2), которое изучало распространенность различных диабетических осложнений у больных сахарным диабетом (средний возраст обследованных 67 лет), осложнения имели 59 % больных, причем у 23 % обследованных было 2, а в 3 % – 3 осложнения сахарного диабета 2 типа [3]. Ранняя смертность, вызванная СД, приводит к потере 12–14 лет жизни из-за сердечно-сосудистых катастроф более чем в 75–80 % случаев. Так, сердечно-сосудистая патология была обнаружена у 43 %, цереброваскулярная – в 12 % больных СД. Установлено, что при имеющемся СД2 риск развития сердечно-сосудистой патологии в 3–4 раза выше, чем при его отсутствии. Больные сахарным диабетом 2 типа имеют такую же

степень риска преждевременной смерти, как и больные, перенесшие инфаркт миокарда без наличия сахарного диабета. В большинстве развитых стран мира сахарный диабет занимает 3–4 место в общей структуре смертности, является ведущей причиной слепоты и снижения зрения у взрослого населения [4].

Актуальность проблемы СД2 определяется и трудностями его своевременной диагностики и лечения. Так, в США на каждый случай диагностированного СД2 приходится один случай недиагностированного диабета. СД2 развивается постепенно, часто без внятной симптоматики, и диагноз, как правило, относится только через 4–7 лет от начала заболевания. К этому времени у большинства больных обнаруживаются и специфические осложнения СД. Эти осложнения СД является основной причиной инвалидизации и более высокой смертности больных. Объем материальных затрат на лечение больных с СД 2 типа будет определяться распространенностью и частотой развития осложнений [5].

**Сосудистые осложнения СД.** Доказано, что непосредственного от самого СД (диабетической комы) умирают не более 1–4 % пациентов, тогда как основной причиной летальности при сахарном диабете являются сосудистые осложнения (нейропатия, нефропатия, ретинопатия), сердечно-сосудистые заболевания, инсульты и ампутации, в патогенезе которых основная роль принадлежит гипергликемии и ее метаболическим эффектам [6].

Хронические (поздние) осложнения СД подразделяются на микроангиопатию и макроангиопатию. Среди макроангиопатий в соответствии с локализацией и клиническими проявлениями можно выделить:

- поражение сосудов сердца (ИБС, инфаркт миокарда);
- поражения периферических сосудов, в том числе и нижних конечностей (хроническое окклюзионное заболевание артерий нижних конечностей, гангрена);
- поражения сосудов мозга (острое (инсульт) и хроническое нарушение мозгового кровообращения).

Формирования микро- и макроангиопатий при СД определяет прогноз относительно продолжительности жизни больных, поэтому считают, что “начинается диабет как болезнь обмена, а заканчивается как сосудистая патология” [7]. Никакое другое заболевание иммунной или иной природы не приводит к такому масштабному поражению всего сосудистого русла. Макроангиопатии являются причиной смерти 80–87 % больных СД2, при этом в 25 % случаев причиной смерти является инсульт и поражение периферических сосудов нижних конечностей. Следовательно, макроангиопатии в значительной степени определяют тяжесть СД, их влияние на смертность больных выше, чем наличие микроангиопатий [8].

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди больных СД1 и СД2 составляет 35 и 75 % соответственно. Продолжительность жизни у больных СД2 меньше, а смертность (с учетом возраста) почти в два раза выше, чем у больных, не имеющих этого заболевания [9]. Высокий сердечно-сосудистый риск СД обусловлен несколькими обстоятельствами. Известно, что многие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) присутствуют у больных уже на стадии, предшествующей диабет. Как известно, в развитии сахарного диабета 2 типа ведущую роль играет инсулинорезистентность (ИР) [10].

Гипергликемия – один из основных факторов риска развития микрососудистых осложнений СД. Многочис-

ленные, многоцентровые исследования, начиная с исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (1998), а также STENO-2 (1999), Kumamoto Study (2000), Eurodiab (2001) неопровержимо доказали связь выраженной хронической гипергликемии с развитием микро- и макрососудистых осложнений у больных СД, что заставляет расценивать ее как ключевую причину формирования указанных состояний. Вредное действие гипергликемии на микроциркуляторное русло связано с активацией ряда биохимических процессов, приводящих к изменению свойств сосудистой стенки: неферментное гликозилирование белков; полиоловый путь метаболизма глюкозы и накопление сорбитола; активация протеинкиназы C; повышенное образование свободных радикалов и оксидативный стресс [11].

Повышенный уровень глюкозы крови приводит к формированию конечных продуктов гликозилирования (КПГ) путем неферментативного гликозилирования белков и липидов. КПГ образуют межмолекулярные связи с белками, что приводит к изменению их третичной структуры и нарушает нормальную функцию. КПГ-индуцированные нарушения коллагена и эластина вызывают патологические изменения тонуса и функции сосудов, такие, как снижение эластичности и растяжимости артерий. Циркулирующие КПГ могут связываться с рецепторами (RAGEs) на различных клетках и открывать ключевые сигнальные пути, такие, как активация NF-κB и усиленная экспрессия факторов роста, цитокинов, прокоагулянтов и провоспалительных молекул с последующим регулированием экспрессии генов [12].

Гипергликемия имеет непосредственное прямое влияние на процессы атерогенеза и/или тромбогенеза. Так, в исследованиях на культурах клеток показано, что высокие концентрации глюкозы могут ингибировать репликацию клеток эндотелия и нарушать его восстановление после повреждения. Гипергликемия также может приводить к гликозилированию коллагена и других белков, что может способствовать изменению эластических свойств сосудистой стенки [13].

Важно подчеркнуть регуляторную роль эндотелия в поддержке сердечно-сосудистого гомеостаза. ИР и эндотелиальная дисфункция (ЭД) рассматриваются как тесно ассоциированные состояния – они формируют порочный круг, который приводит к метаболическим и микроциркуляторным нарушениям, развитию цереброваскулярных осложнений. Эндотелиоциты реагируют на изменения физических, метаболических и гуморальных стимулов (уровень гликемии, липидов, окислительный стресс и т.д.) продукцией биологически активных веществ, тем самым определяют тонус гладкомышечных клеток сосудов, поддерживают неадгезивность интимы, влияют на клеточную пролиферацию, воспалительные и иммунные механизмы в сосудистой стенке. Эндотелиальные клетки первыми подвергаются воздействию высокой концентрации глюкозы крови, окисленных липопротеидов плазмы, высокого гидростатического давления внутривыстилаемых ими сосудов и других повреждающих факторов. Влияние этих факторов приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и в конечном итоге – к развитию сосудистых осложнений при СД. Несмотря на многообразие механизмов развития, ключевая роль в патогенезе ЭД, по мнению большинства исследователей, принадлежит внутриклеточному оксидативному стрессу [14].

До 70 % осложнений СД – результат эндотелиальной дисфункции, обусловленной нарушениями клеточного энергеметаболизма сосудов микрокапиллярного уровня, в том числе микрососудов, питающих периферические нервы (*vasa nervorum*) и сами сосуды (*vasa vasorum*). Доля осложнений СД, обусловленных изолированным поражением эндотелия крупных (магистральных) сосудов, составляет не более 30 %, в большинстве же случаев сосудистое русло поражается на всех уровнях. Клинической реализацией этого патофизиологического процесса становится развитие диабетических микро- и макроангиопатий, ведущих к развитию патологических процессов во многих органах. Основная масса обращений больных с ранними, а иногда и с поздними стадиями СД к врачам связана не с повышением уровня сахара крови как таковым, а с уже сформированными в результате метаболично-ангиогенных воздействий сосудистыми и неврологическими осложнениями. При этом у каждого второго больного с осложнениями СД проявляются необратимые патоморфологические изменения в органах [15].

**Неврологические осложнения СД.** Дефицит инсулина, который приводит при СД к нарушениям углеводного, жирового и белкового обмена, провоцирует гипергликемию, инсулинорезистентность и энергодифицит, активацию синтеза АФК, свободных радикалов и продуктов ПОЛ и ОМБ, то есть формирует патофизиологическую картину оксидативного стресса. Оксидативный стресс, в свою очередь, приводит к повышению адгезии лейкоцитов, агрегации тромбоцитов и формированию эндотелиальной дисфункции. Метаболическая диабетическая эндотелиальная дисфункция с нарушением эндотелиального синтеза биологически активных веществ является ведущим пусковым механизмом развития ангиопатий, возникающих практически во всех отделах сосудистой сети организма. Расстройства метаболизма при СД приводят к повреждению и гибели непосредственно клеточных структур, а сосудистые механизмы вызывают гипоксический/ишемические тканевые расстройства. Оба эти процесса взаимно потенцируют патофизиологические действия каждого и замыкают порочный круг поражения организма при СД, ускоряют процессы поражения сосудистой стенки и тканей с высоким метаболизмом, вызывая неизбежное и раннее развитие неврологических осложнений [16].

Сосудистая капиллярная сеть наиболее развита в сером и белом веществе ЦНС, а также в миелиновых оболочках периферических нервов, поэтому метаболические и сосудистые расстройства при СД быстро ведут к нарушению нейронального и эндоневрального кровотока, провоцируют расстройства функциональной активности и структурно-морфологической целостности ЦНС и периферической нервной системы. Клинически это реализуется развитием неврологических осложнений СД: микро- и макроангиопатий, энцефалопатии, нарушений мозгового кровообращения и дистальных невропатий. Наиболее значимыми из этих неврологических осложнений является диабетическая невропатия, диабетическая энцефалопатия и развитие инсульта на фоне СД [17].

Диабетическая невропатия развивается в результате снижения эндоневрального кровотока, накопления в шванновских клетках сорбитола с их повреждением, что приводит к замедлению скорости проведения нервного импульса, развитию сегментарной демиелинизации и дегенерации аксонов. Наиболее часто в клинической

практике встречается диабетическая полиневропатия (ДПН) [18].

При СД поражаются не только периферические нервы, но и структуры центральной нервной системы (ЦНС). В ряд тяжелых неврологических осложнений СД входят такие поражения ЦНС как острые нервно-психические расстройства на фоне декомпенсации метаболизма (гипер- или гипогликемии), острые и преходящие нарушения мозгового кровообращения, диабетическая энцефалопатия [19].

Истинно диабетической считают энцефалопатию, которая развивается прогрессивно и в генезисе которой преобладают расстройства тканевого метаболизма. Однако изолированные дисметаболические формы энцефалопатии при СД редкие, так как обычно у больных СД наблюдаются также и сосудистые церебральные нарушения. Диабетическая энцефалопатия обычно развивается медленно, у молодых ее хронические проявления усугубляются последствиями перенесенных острых кетоацидотических и гипогликемических эпизодов, у пожилых – еще и нарушениями мозгового кровообращения [20].

Наиболее частыми клиническими проявлениями диабетической энцефалопатии является нарушение когнитивных функций: снижение памяти и внимания, замедление мышления, апатия, депрессия, указывают на большую дисфункцию неспецифических срединных структур головного мозга [21].

СД является одним из главных факторов риска снижения когнитивных функций и возникновения сосудистой деменции, которая встречается при данной патологии в 8,9 % случаев. Клинически значимая когнитивная дисфункция приводит к нарушению трудовой и социальной адаптации и ухудшению качества жизни больных СД, особенно если она достигает стадии деменции. Когнитивные нарушения снижают способность больных СД к адекватному контролю гипергликемии и увеличивают риск развития типичных осложнений, которые приводят к инвалидизации и угрожают жизни пациента. Больные забывают вовремя сделать инъекцию инсулина или принять сахароснижающие препараты, не могут рассчитать дозу инсулина, теряют контроль за питанием. Именно поэтому в больных пожилого возраста на СД2 наличие когнитивной дисфункции увеличивает риск смерти на 20 % за 2 года [22].

Остается открытым вопрос о включении мозговых инсультов, развившихся на фоне СД, в классификацию диабетической невропатии. Некоторые неврологи рассматривают инсульт как проявление центральной диабетической невропатии. Другие же считают острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) клиническим синдромом макроангиопатий, который развивается при продолжительности нарушений углеводного обмена более 5–7 лет. При этом формирование ОНМК при СД происходит за короткое время и сопровождается прогрессирующей когнитивной дисфункцией, клиническая картина инсульта является более тяжелой и имеет тенденцию к рецидиву, уровни ранней и отсроченной летальности превышают таковые в общей популяции, инвалидности также. Поэтому СД рассматривают как ранний предиктор когнитивных дисфункций и возникновения ишемического инсульта [23].

Поражения нервной системы при сахарном диабете, по разным данным, имеются у 30–100 % больных СД.



Поэтому более правильно трактовать эти изменения не как осложнение, а как неврологические проявления заболевания. Неврологические проявления возникают как при инсулинозависимом, так и при инсулинонезависимом СД. При этом соответствующие неврологические проявления прогрессируют, несмотря на полноценность гипогликемической терапии [24].

**Система цитокинов.** Нарушением механизма межклеточных взаимодействий, необходимых для нормального функционирования органов и тканей, отводится особая роль в патогенезе СД. Регуляция межклеточных взаимодействий осуществляется системой цитокинов, влияющих на тип и продолжительность иммунного ответа, пролиферацию клеток, гемопоэз, ангиогенез, воспаление и другие процессы. В норме цитокины, которые образуются при первичном иммунном ответе, поступают в кровотоки в очень низких количествах. Повышение уровня цитокинов свидетельствует об активном патологическом процессе и может использоваться как один из критериев диагностики ряда заболеваний и оценки эффективности терапии.

Цитокины являются высокопотентными (активными в пиколярных концентрациях) белками, оказывающими широкий спектр биологических эффектов. Они обеспечивают ответную реакцию организма на внедрение чужеродных тел, иммунное повреждение, а также воспаление, репарацию и регенерацию, что позволило ряду авторов рассматривать их как «микроэндокринную систему». Цитокины являются необходимыми трансмиссерами межклеточного взаимодействия как в норме, так и при патологии. Они формируют сеть коммуникативных сигналов между клетками иммунной системы и клетками других органов и тканей [25].

Цитокины взаимосвязаны и образуют цельную систему взаимодействующих элементов – цитокиновую сеть (cytokine network). Образование и высвобождение цитокинов происходит в определенный, обычно короткий, промежуток времени и жестко регулируется. Цитокины секретируются не всегда, в определенных случаях они могут экспрессироваться на поверхности стимулированных клеток. Однако и секретированные, и экспрессированные цитокины обладают общим свойством – связываться со специфическими рецепторами на цитоплазматической мембране клеток-мишеней, вызывая тем самым каскад реакций, ведущий к индукции, усилению или подавлению активности ряда регулируемых ими генов [26].

У цитокинов отсутствует ферментативная или химическая активность, они действуют подобно гормонам – опосредованно, изменяя поведение клетки-мишени с помощью вторичных мессенджеров. Действие цитокинов на клетки осуществляется аутокринно (на клетку, синтезирующую и секретирующую данный цитокин), паракринно (на клетки, расположенные вблизи клетки-продуцента, например в очаге воспаления или в лимфоидном органе) и эндокринно-дистанционно (на клетки любых органов и тканей после попадания цитокина в циркуляцию крови).

По проявляемой активности цитокины подразделяют на такие группы, как *интерлейкины* (факторы взаимодействия между лейкоцитами), *интерфероны* (цитокины с противовирусной активностью), *факторы некроза опухоли* (цитокины с цитотоксической активностью), *колониестимулирующие факторы* (гемопоэтические цитокины). Границы между группами условны [27].

**Интерлейкины (IL)** – цитокины, ответственные за межклеточные взаимодействия между лейкоцитами. В настоящее время известны гены и установлены аминокислотные последовательности более двух десятков интерлейкинов (IL-1 ... IL-22). Интерлейкины продуцируются различными клетками организма и являются факторами взаимодействия между клетками всех органов и систем. Во многих случаях они проявляют себя как факторы аутокринной регуляции.

**Интерлейкин-1 (IL-1)** участвует практически во всех этапах иммунного ответа. Активирует APC и CD4-лимфоциты, влияет на дифференцировку T- и B-лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток. IL-1 активирует цитотоксические T-лимфоциты и NK-клетки, участвует в регуляции продукции IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, гранулоцит-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и других цитокинов. Активными ингибиторами продукции IL-1 являются IL-4, IL-10, IL-12, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ).

В семейство интерлейкина-1 объединяют IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  (два различных белка с практически идентичной активностью, которые имеют близкую молекулярную массу (15 000–17 000), но отличаются по изоэлектрической точке), рецепторный антагонист IL-1 (IL-1Ra), рецепторы IL-1R [28].

Основные продуценты IL-1 – моноциты и макрофаги. IL-1 образуется также B-лимфоцитами, белыми отростчатыми эпидермоцитами (клетками Лангерганса), глиальными, эндотелиальными и синовиальными клетками, фибробластами, эпителием кожи и тимуса, в культуре – некоторыми клонами T-клеток. Условием выработки IL-1 моноцитами и макрофагами является их активация бактериальными и иными продуктами (липополисахаридами, некоторые экзотоксины, мурамилдипептид, пептидогликаны, митогены), а также вследствие адгезии, фагоцитоза. Синтез усиливается под действием цитохлахина В, колхицина, а также ингибитора синтеза белка циклогексимида (явление супериндукции). Ингибиторами синтеза IL-1 являются простагландин E<sub>2</sub>, глюкокортикоиды, факторы, повышающие уровень цАМФ [29].

Спектр клеток-мишеней IL-1 чрезвычайно широк: активированные T- и B-клетки, макрофаги, естественные киллеры, клетки эндотелия, мышц и хряща, базофилы, плазматические клетки, кроветворные клетки. Все они экспрессируют рецепторы 3 типов, общие для  $\alpha$ - и  $\beta$ -форм IL-1 – рецепторы IL-1 I и II типа и акцессорный белок рецептора IL-1, которые не имеют аналогов среди других цитокинов и уникальны по своей структуре. Биологическое действие IL-1 реализуется после связывания со специфическими мембранными рецепторами.

Биологические эффекты IL-1 можно условно разделить на иммунологические, воспалительные, кроветворные и межсистемные. IL-1 причастен к запуску начальных событий иммунного ответа, в частности к вовлечению в него T-хелперов. Мембранный IL-1 участвует в контактно-взаимодействии T-клеток с макрофагами. Наряду с другими цитокинами, IL-1 вызывает пролиферацию активированных B-клеток и их дифференцировку в плазматические клетки. Введение IL-1 $\beta$  вместе с антигеном способствует стимуляции антителообразования [30].

IL-1 стимулирует миелопоэз и ранние этапы эритропоэза. Действие IL-1 в значительной степени связано с повышением выживаемости развивающихся клеток. С действием на кроветворение связан радиоацетивный эффект IL-1, проявляющийся при его введении до об-

лучения и усиливающийся при введении через 5 сут после облучения.

IL-1 известен как провоспалительный агент. Он способен индуцировать большую часть местных и общих проявлений воспалительной реакции. Это достигается путем повышения адгезивности эндотелия сосудов для клеток крови, увеличения прокоагулянтной активности клеток. IL-1 повышает подвижность нейтрофилов, для ряда клеток является хемоаттрактантом, способствует активации клеток в очаге воспаления, усиливает продукцию ими других цитокинов, а также простагландинов, синтез коллагена и фибронектина, стимулирует фагоцитоз, генерацию супероксид-радикалов, вызывает дегрануляцию тучных клеток. Все это способствует развитию экссудативной и пролиферативной составляющих воспалительной реакции [31].

Рецепторный антагонист IL-1 (IL-1ra) представляет собой олигопептид с молекулярной массой 18–22 кД. Он продуцируется макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, фибробластами и эпителиальными клетками и подавляет биологическую активность интерлейкинов IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , конкурируя с ними за связывание с клеточным рецептором. Продукцию IL-1ra стимулируют многие цитокины, вирусные продукты и белки острой фазы. IL-1ra может активно экспрессироваться в воспалительных очагах при множестве хронических заболеваний: при ревматоидном и ювенильном хронических артритах, системной красной волчанке, ишемических поражениях головного мозга и других [32].

Таким образом, представители семейства IL-1, представленные тремя (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-1ra) молекулярными формами, являются цитокинами широкого спектра действия, продуцируемыми преимущественно макрофагами. Они обуславливают пусковые реакции иммунитета, играют ключевую роль в развитии воспаления, участвуют в регуляции гемопозеза, являются медиаторами взаимодействия между иммунной и нервной системами.

**Роль цитокинов в формировании осложненной сахарного диабета.** При СД формирование диабетических микро- и макроангиопатий сопровождается активацией в зоне гипоксии/ишемии клеток эндотелия, макрофагов, продуцирующих цитокины, в первую очередь интерлейкины (IL). Развивается «цитокиновый каскад», при котором в зависимости от периода времени от начала гипоксии или реоксигенации развиваются изменения соотношения про- и противовоспалительных медиаторов, пролиферация и апоптоз клеток, что определяет степень выраженности воспалительной реакции, активности процессов свободно-радикального повреждения, условия для немедленной или отсроченной гибели клеток в зоне пониженного кровоснабжения и развитие неврологических осложнений, в частности инсультов [33].

Ключевыми медиаторами микроглиальных нейроиммунных функций, которые локально вырабатываются в ответ на ишемизацию головного мозга, являются IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . Уровни этих провоспалительных цитокинов остаются повышенными в течение нескольких дней после развития инсульта, что свидетельствует об интенсивности воспалительных реакций и их роли в процессах повреждения мозга. Установлено, что уже в первые 2–5 часов заболевания в плазме крови и спинномозговой жидкости у больных с острым ишемическим инсультом увеличиваются концентрации IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  на фоне недостаточности противовоспалительных и трофических

факторов. У пациентов, госпитализированных через 6–12 часов от начала инсульта, отмечены более высокие уровни IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , при этом нарушенные неврологические функции клинически восстанавливались хуже, чем у пациентов, начавших лечение в первые 2–5 часов заболевания [34].

Интерлейкины являются ключевыми факторами формирования локальной воспалительной реакции и вторичного повреждения мозговой ткани в зоне ишемического поражения ткани мозга – активации эндотелия с прогрессированием эндотелиальной дисфункции, индукции молекул межклеточной адгезии, интенсивной лейкоцитарной инфильтрации, что способствует формированию цитотоксического отека глии и нейронов и проникновению токсичных веществ из сосудистого русла в мозговую ткань. Также одним из основных этапов организации местной воспалительной реакции и вторичного повреждения мозговой ткани при ишемическом инсульте является активация провоспалительных цитокинов сосудистого эндотелия и индукция на его поверхности молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) [35].

При острой церебральной ишемии происходят последовательные процессы микроциркуляторно-клеточного каскада – снижение мозгового кровотока приводит к максимуму энергетического дефицита, развивается глутаматная «эксайтотоксичность», массивное внутриклеточное поступление ионов натрия и кальция стимулирует активацию фосфолипаз и протеиназ, в результате чего образуются цитокины (в первую очередь IL-1 и TNF- $\alpha$ ), простагландины, лейкотриены, повреждающие цитоскелет и вызывающие клеточную гибель. С другой стороны, внеклеточное высвобождение провоспалительных IL-1 и TNF- $\alpha$ , медиаторов воспаления, высокоактивных свободных радикалов и острофазовых астроцитарных белков оказывает негативное воздействие на межклеточные структуры, окружающие клеточные мембраны и сосудистую стенку. При этом происходит повреждение базальной сосудистой мембраны, межэндотелиальных контактов и самой эндотелиальной выстилки церебральных сосудов [36].

Эндотелий претерпевает ряд существенных изменений: структурные повреждения (разрыв, сморщивание и коагуляционный некроз), функциональная перестройка (выработка молекул адгезии, TNF- $\alpha$ , фактора активации тромбоцитов, тромбосана, вазоконстрикторов и др.), приобретение гемостатических прокоагуляционных свойств, увеличение проницаемости его базальной мембраны и трансэндотелиальных контактов для нейтрофилов и жидкости на фоне угнетения абсорбции. Это способствует формированию цитотоксического отека глии и нейронов (в течение 6–72 часов после развития ишемии), проникновению токсических веществ из сосудистого русла в мозговую ткань на фоне продолжающихся оксидантных и прокоагуляционных реакций, что приводит к гибели жизненно важных нейронов с формированием инфарктного очага.

Эндотелиальные клетки сосудов человека под влиянием IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  секретируют полипептиды, подобные тромбоцитарному фактору роста. Эти полипептиды могут стимулировать клеточную миграцию и пролиферацию и вызывать освобождение сосудистых медиаторов воспаления, что при значительном увеличении указанных цитокинов может привести к диссеминированной внутрисосудистой коагуляции.

Развитие при СД эндотелиальной дисфункции как дисбаланс между эндотелиальными вазодилататорами и вазоконстрикторами в сторону последних также связано с повышенным содержанием цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), что свидетельствует о медиаторном повреждении сосудистого эндотелия при развитии коронарной сосудистой реакции.

**Обоснование применения препаратов цитокинов в качестве антигипоксантов.** Важное место в патогенезе неврологических осложнений центрального генеза при СД занимают связаны между собой и детерминированы во времени различные звенья каскада гипоксического/ишемического поражения тканей головного мозга. Для получения максимального протективного эффекта с целью профилактики и лечения гипоксически/ишемических повреждений тканей головного мозга, в том числе при СД, необходимо добиться прерывания патогенетического постгипоксического каскада на более ранних этапах, в том числе на этапе формирования митохондриальной дисфункции, тиол-дисульфидного и энергетического дисбаланса в ишемических/гипоксических участках [38]. Однако в доступной литературе нет данных о роли цитокинов и именно интерлейкинов в комплексе патогенетической цепи нарушений функционирования мозга при СД.

Базисными механизмами, лежащими в основе неврологических осложнений сахарного диабета (СД), является формирование гипоксии и энергодефицита, активизация оксидативного и нитрозирующего стрессов – эти факторы способствуют не только формированию поражений сосудов мозга при СД2, но и развитию в них атеросклеротических изменений. Доказано, что в основе диабетических макроангиопатий лежит атеросклероз сосудов. В соответствии с «антиоксидантной гипотезы атерогенеза» снижение интенсивности свободно-радикального окисления может предупредить или ослабить развитие макрососудистых осложнений [39].

Известно, что использование традиционных факторов риска позволяет оценить риск сердечно-сосудистых катастроф только в половине случаев, поэтому растет интерес к так называемым «новым» факторам риска. Эти факторы тесно связаны с воспалением, дисфункцией эндотелия и дестабилизацией общих защитных механизмов и могут быть использованы как дополнительные маркеры при оценке как риска инсульта при СД, так и эффективности лечебных стратегий, направленных на стабилизацию защитных систем организма и профилактику ишемического инсульта. Наибольшие перспективы связывают с использованием маркеров воспаления, в том числе факторов межклеточного взаимодействия.

Риск макро- и микроангиопатии у больных СД2 прямо зависит от уровня гликемии. Гипергликемия может иметь непосредственное влияние на процессы атерогенеза и/или тромбогенеза [40]. Также гипергликемия индуцирует окислительный стресс несколькими путями.

Нарушению механизма межклеточных взаимодействий, необходимых для нормального функционирования органов и тканей, отводится особая роль в патогенезе СД. Доказано, что на доклинической стадии развития сахарного диабета могут наблюдаться различные аутоиммунные реакции, которые регистрируются в течение десятков лет. Предупреждение СД обеспечивается исключением факторов окружающей среды, которые вызывают развитие патологических процессов (первичная профилактика) и прерыванием аутоиммунной реакции, направленной против панкреатических  $\beta$ -клеток (вторичная профилактика, в том числе с применением антиоксидантов, антигипоксантов) [41].

Анализ вышеупомянутого свидетельствует, что высокая частота осложнений СД обусловлена нарушениями тканевого метаболизма с повреждением микрокапиллярного русла органов, что приводит к формированию мультиорганной патологии. При СД снижение поступления молекулярного кислорода в нейроны стимулирует образование АФК и активизацию системы NO. Это приводит к формированию и прогрессированию оксидативного и нитрозирующего стрессов, которые инициируют процессы свободно-радикального окисления – ПОЛ и ОМБ – на фоне снижения активности антиоксидантной системы. Оксидативный и нитрозирующий стрессы приводят к повышению адгезии лейкоцитов, агрегации тромбоцитов и формированию метаболической диабетической эндотелиальной дисфункции, которая является пусковым механизмом развития ангиопатий, в том числе нарушений мозгового кровообращения и неврологических осложнений СД. При этом сосудистые изменения вызывают гипоксически/ишемические тканевые расстройства, а метаболические нарушения приводят к непосредственному повреждению и гибели клеточных структур ЦНС и периферической нервной системы [42].

Регуляция межклеточных взаимодействий осуществляется системой цитокинов, влияющих на тип и продолжительность иммунного ответа, пролиферацию клеток, гемопоэз, ангиогенез, воспаление и другие процессы. Интерлейкины являются ключевыми факторами формирования при СД локальной воспалительной реакции и вторичного повреждения тканей в зоне гипоксии/ишемии. Следовательно, перспективным звеном эффективной нейропротекции в комплексной терапии СД является применение новых цитокиновых препаратов интерлейкинового ряда с антигипоксическими свойствами.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов А. С. Сахарный диабет. Проблемы и решения : руководство / А. С. Аметов. – М. : Медицина, 2011. – 680 с.
2. The economic burden of diabetes / T. M. Dall, Y. Zhang, Y. J. Chen [et al.] // Health Aff. – 2010. – Vol. 29, № 2. – P. 297–303.
3. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus / B. M. Scirica, D. L. Bhatt, E. Braunwald [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369. – P. 1317–1326.
4. Mini'no A.M. Deaths: Final data for 2008 / A. M. Mini'no,

- S. L. Murphy, J. Xu, K. D. Kochanek // National Vital Statistics Reports. – 2011. – Vol. 8 (Suppl. 7). – P. 9–11.
5. Standards of medical care in diabetes – 2014. American Diabetes Association // Diabetes Care. – January 2014. – Vol. 37 (Suppl. 1). – S. 14–79.
6. Global IDF/ISPAD Guideline for diabetes in childhood and adolescence // IDF 2011. – P. 31–37.
7. Аметов А. С. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции / А. С. Аметов,

- О. Л. Соловьева // РМЖ. Эндокринология. – 2011. – № 27. – С. 1694–1699.
8. Дзяк Л. А. Инсульт у пациентов молодого возраста / Л. А. Дзяк, Е. С. Цуркаленко // Практическая ангионеврология. – 2010. – № 2. – С. 9–14.
9. Беловол А. Н. Новые подходы к лечению больных гипертоической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / А. Н. Беловол, В. В. Школьник, В. Д. Немцова // Украинський терапевтичний журнал. – 2012. – № 2. – С. 32–38.
10. Майоров А. Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа / А. Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 35–43.
11. Endothelial dysfunction and microvascular complications in type 1 diabetes mellitus / S. Jin, C. Noh, S. Yang [et al.] // J. Korean Med. Sci. – 2008. – Vol. 1. – P. 77–82.
12. Кайдашев И. П. NF-κB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза / И. П. Кайдашев // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 3 (35). – С. 35–40.
13. Cerebral endothelial expression of Robo1 affects brain infiltration of polymorphonuclear neutrophils during mouse stroke recovery / S. Gangaraju, K. Sultan, S. N. Whitehead [et al.] // Neurobiol. Dis. – 2013. – Vol. 54. – P. 24–31.
14. Majnzel T. Endothelial dysfunction: pathophysiology, diagnosis and prognosis / T. Majnzel // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2008. – Vol. 133. № 47. – P. 2465–2470.
15. Распространенность сахарного диабета 2 типа и других нарушений углеводного обмена в зависимости от критериев диагностики / А. В. Древал, И. В. Мисникова, И. А. Барсуков [и др.] // Сахарный диабет. – 2010. – № 4. – С. 116–121.
16. Insular stroke is associated with acute sympathetic hyperactivation and immunodepression / U. Walter, S. Kolbaske, R. Patejdl [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2013. – Vol. 20 (Suppl. 1). – P. 153–159.
17. Bourdel-Marchasson I. Hyperglycaemia, microangiopathy, diabetes and dementia risk / I. Bourdel-Marchasson, A. Mouries, C. Helmer // Diabetes & Metabolism. – 2010. – Vol. 36, № 3. – P. 112–118.
18. Prevalence and clinical characteristics of diabetic peripheral neuropathy in hospital patients with Type 2 diabetes in Korea / J. C. Won, H. S. Kwon, C. H. Kim [et al.] // Diabet. Med. – 2012. – Vol. 29, (Suppl. 9). – P. 290–296.
19. Неверовский Д. В. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике / Д. В. Неверовский, С. Ф. Случевская, В. А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2013. – № 2. – С. 38–42.
20. Zoungas S. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death / S. Zoungas, A. Patel // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 1410–1418.
21. Sustained inflammation 1.5 years poststroke is not associated with depression in elderly stroke survivors // K. Noonan, S. G. Crewther, L. M. Carey [et al.] // Clin. Interv. Aging. – 2013. – Vol. 8. – P. 69–74.
22. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association / P. B. Gorelick, A. Scuteri, S. E. Black [et al.] // Stroke. – 2011. – Vol. 42. – P. 2672–2713.
23. Ferdinandi P. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning / P. Ferdinandi, R. Schulz, G. F. Baxter // Pharmacol. Rev. – 2007. – Vol. 59. – P. 418–458.
24. Guidelines for the primary prevention of stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association / L. B. Goldstein, C. D. Bushnell, R. J. Adams [et al.] // Stroke. – 2010. – Dec 6.
25. Macrophages prevent hemorrhagic infarct transformation in murine stroke models / M. Gliem, A. K. Mausberg, J. I. Lee [et al.] // Ann. Neurol. – 2012. – Vol. 71 (6). – P. 743–752.
26. Blum A. Role of cytokines in heart failure / A. Blum, H. Miller // Am. Heart. J. – 1998. – Vol. 135. – P. 181–186.
27. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22.
28. Arend W. P. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease / W. P. Arend // Cytokine Growth Factor Rev. – 2002. – Vol. 13, № 4–5. – P. 323–340.
29. Симбирцев А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9–17.
30. Dinarello C. A. IL-18: a Th1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family / C. A. Dinarello // J. Allergy Clin. Immunol. – 1999. – Vol. 103. – P. 11–15.
31. Braddock M. Targeting IL-1 in inflammatory disease: new opportunities for therapeutic intervention / M. Braddock, A. Quinn // Nat. Rev. Drug Discov. – 2004. – Vol. 3. – P. 330–339.
32. A crucial role of interleukin (IL)-1 in the induction of IL-17-producing T-cell that mediate autoimmune encephalomyelitis / C. Sutton, C. Brereton, B. Keogh [et al.] // J. Exp. Med. – 2006. – Vol. 203. – P. 641–644.
33. Eltzschig H. K. Hypoxia and inflammation / H. K. Eltzschig, P. Carmeliet // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 656–665.
34. Беридзе М. З. Механизмы отсроченной гибели нейронов при острой церебральной ишемии в эксперименте / М. З. Беридзе, И. Т. Урушадзе, Р. П. Шакаришвили // Инсульт. – 2001. – № 3. – С. 35–40.
35. Bacigaluppi M. New targets of neuroprotection in ischemic stroke / M. Bacigaluppi, D. M. Hermann // Scientific World J. – 2008. – Vol. 13 (8). – P. 698–712.
36. Zwerina J. TNF-induced structural joint damage is mediated by IL-1 / J. Zwerina // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2007. – Vol. 104. – P. 11742–11747.
37. Визир В. А. Роль эндотелина-1 в прогрессировании сердечной недостаточности / В. А. Визир, А. Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 3 (35). – С. 5–16.
38. Bornstein N. Accelerated recovery from acute brain injuries: clinical efficacy of neurotrophic treatment in stroke and traumatic brain injuries / N. Bornstein, W. S. Poon // Drugs Today (Barc). – 2012. – Vol. 48 (Suppl. A). – P. 43–61.
39. Chamorro A. Role of inflammation in stroke and atherothrombosis / A. Chamorro // Cerebrovasc. Dis. – 2004. – Vol. 17 (Suppl. 3). – P. 1–5.
40. Antithrombin III associated with fibrinogen predicts the risk of cerebral ischemic stroke / R. Meng, Z. Y. Li, X. Ji [et al.] // Clin. Neurol. Neurosurg. – 2011. – Vol. 113, (Suppl. 5). – P. 380–386.
41. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse [et al.] // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35 (Suppl. 6). – P. 1364–1379.
42. Kernagis D. N. Evolving role of biomarkers in acute cerebrovascular disease / D. N. Kernagis, D. T. Laskowitz // Ann. Neurol. – 2012. – Vol. 71, (Suppl. 3). – P. 289–303.

Отримано 02.02.17



©E. V. Suprun, S. V. Tereshenko  
National University of Pharmacy, Kharkiv

## THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE FORMATION OF COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS AND THE PROSPECTS FOR ITS CORRECTION BY THE RECEPTOR ANTAGONIST INTERLEUKIN-1

**Summary.** Diabetes mellitus (DM) is a steadily progressing disease that affects mainly people of working age and quickly leads to the development of systemic complications. DM takes the third place in the mortality statistics after cardiovascular and oncological diseases. The main cause of disability and mortality in diabetes are micro- and macrovascular complications, leading to the development of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Diabetes is associated with an increased risk of developing myocardial infarction and ischemic stroke and with their less favorable outcome.

**The aim of the study** – to conduct a general review and theoretical analysis of representative facts in research of various aspects of the formation and progression of endothelial dysfunction in diabetes.

**Materials and Methods.** The article uses data from scientific publications, literature, official documents, archives, statistical compilations that are based on the actual material. Prospective method was applied for solving optimization problems evaluations relationships, interdependence and importance of the facts, evidence and reasoned theoretical generalizations justification logical conclusions and practical recommendations.

**Results and Discussion.** The main damaging factor is hyperglycemia, which through the activation of sorbitol pathway, protein kinase C and glycation of proteins leads to the development of oxidative stress, reduction of nitric oxide formation, activation of the pro-inflammatory pathway of NF- $\kappa$ B, which promotes accelerated progression of macroangiopathies, and also causes damage to the microvascular bed. Cerebral microangiopathy is part of the generalized vascular complications observed in diabetes, and more frequent adverse outcomes in these patients may be due to the systemic nature of vascular lesion and the negative impact of hyperglycemia on the course of the ischemic process. It is assumed that with diabetes, the damage to the inner layer of the vascular wall, the endothelium, is observed first. Endothelium normally provides a trophic and protective function in relation to other layers of the vascular wall. There is the endothelium that plays the main role in maintaining the vascular tone and hemostasis, in the development of remodeling and local inflammation (the development of pro and anti-inflammatory factors). Dysfunction of the endothelium and the formation of endothelial dysfunction in patients with insulin resistance lead to an increase in vascular reactivity. Imbalance of vasoconstrictors and vasodilators is one of the links in the pathogenesis of diabetic angiopathies, since trigger factors include inflammation processes with a change in smooth muscle function and excessive formation of pro-inflammatory cytokines.

**Conclusions.** The use of drugs with endothelioprotective properties can be considered as a primary line of effective prevention of vascular and neurological complications in patients with diabetes. The article substantiates the prospects of correction of endothelial dysfunction with an anti-inflammatory cytokine preparation, a receptor antagonist of interleukin-1.

**Key words:** diabetes mellitus; endothelial dysfunction; cytokines; interleukins; receptor antagonist interleukin-1.

©E. V. Супрун, С. В. Терещенко

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

## РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ФОРМУВАННІ УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ РЕЦЕПТОРНИМ АНТАГОНІСТОМ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1

**Резюме.** Цукровий діабет (ЦД) – неухильно прогресуюче захворювання, що вражає переважно осіб працездатного віку і швидко приводить до розвитку системних ускладнень. ЦД посідає третє місце в статистиці смертності після серцево-судинних і онкологічних захворювань. Основною причиною інвалідизації і летальності при ЦД є мікро- і макросудинні ускладнення, що призводять до розвитку серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань. Діабет асоціюється з підвищеним ризиком розвитку інфаркту міокарда та ішемічного інсульту і з їх менш успішним результатом.

**Мета дослідження** – провести загальний огляд і теоретичний аналіз репрезентативних фактів у галузі досліджень різних аспектів формування та прогресування ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті.

**Матеріали і методи.** У статті використано дані з наукових праць, літературних джерел, офіційних документів, архівів, статистичних збірників, що опираються на фактичний матеріал. Застосовано поаспектний метод вирішення завдань оптимізації оцінки взаємозв'язків, взаємозалежності та значимості фактів, аргументованих доказів і теоретичних узагальнень, обґрунтування логічних висновків і практичних рекомендацій.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Основним фактором, що ушкоджує, є гіперглікемія, яка через активацію сорбітолового шляху, протеїнази С і глікування білків призводить до розвитку оксидативного стресу, зменшення утворення оксиду азоту, активації прозапального шляху NF- $\kappa$ B, що сприяє прискореному прогресуванню макроангіопатій, а також викликає ушкодження мікросудинного русла. Церебральна мікроангіопатія є частиною генералізованих судинних ускладнень, що спостерігаються при діабеті, і більш частий несприятливий результат у цих хворих може бути зумовлений системним характером судинного ураження і негативним впливом гіперглікемії на перебіг ішемічного процесу. Передбачається, що при ЦД раніше спостерігається пошкодження внутрішнього шару судинної стінки – ендотелію. Ендотелій у нормі забезпечує трофічну і захисну функції відносно інших верств судинної стінки. Саме ендотелію належить головна роль у підтримці тону судин і гемостазу, в розвитку ремоделювання і місцевого запалення (вироблення про- і протизапальних факторів). Порушення функції ендотелію і формування дисфункції ендотелію у хворих з інсулінорезистентністю призводить до підвищення судинної реактивності. Дисбаланс вазоконстрикторів і вазодилаторів є однією із ланок патогенезу діабетичних ангіопатій, оскільки тригерні фактори включають процеси запалення зі зміною функції гладком'язового шару і надмірним утворенням прозапальних цитокінів.

**Висновки.** Застосування препаратів з ендотеліопротекторними властивостями можна розглядати як першочергову лінію ефективного попередження судинних і неврологічних ускладнень у хворих на ЦД. У статті обґрунтовуються перспективи корекції ендотеліальної дисфункції протизапальним цитокіновим препаратом – рецепторним антагоністом інтерлейкіну-1.

**Ключові слова:** цукровий діабет; ендотеліальна дисфункція; цитокіни; інтерлейкіни; рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1.