

DOI: <https://doi.org/10.34921/amj.2025.1.007>**DIABETİK NEFROPATİYANIN İLKİN MƏRHƏLƏLƏRİNDƏ İLTİHABİ STATUS:
SİTOKİNLƏR, PATOFİZİOLOJİ VƏ TERAPEVTİK TƏSİRLƏRİ****R.M.Məmmədhasənov, G.Q.Məmmədova***Azərbaycan Tibb Universitetinin II Daxili xəstəliklər kafedrası, Bakı, Azərbaycan*

Məqalədə I və II tip şəkərli diabet fonunda inkişaf etmiş diabetik nefropatiyalı xəstələrdə orqanizmin sitokin statusunun vəziyyətini aydınlaşdırmaq məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir. Tədqiqata 70 nəfər şəkərli diabet xəstəsi və 20 nəfər praktik sağlam şəxs (kontakt qrupu) cəlb edilmişdir, qan serumunda immunoferment üsulu ilə floqogen sitokinlər: interleykin-6 (IL-6), interleykin-12 (IL-12), alfa-şiş nekrozu faktoru (TNF α) və antifloqogen sitokin olan interleykin-10 (IL-10) səviyyələri araşdırılmışdır. Tədqiqatın nəticələrinin təhlili göstərmişdir ki, diabetik nefropatiya olan xəstələrdə mikroangiopatiyaların inkişaf etmə mərhələsində floqogen sitokinlərin səviyyəsində yüksəlmə baş verir və bu proses zamanı sitokin kaskadın aktivasiyası ilə eyni zamanda, qanın laxtalanma sistemində olan dəyişikliklər və mikrosirkulyator pozulma artır.

Şəkərli diabet zamanı yaranan mikrodamar ağırlaşmalarından ən çox rast gəlinəni diabetik nefropatiyadır ki, bu da öz növbəsində böyrəklərin xronik çatışmazlığına gətirib çıxarır. Bu patologiyanın inkişafını dayandırmaq üçün istifadə edilən strategiyalar hiperqlikemiya və yüksək arterial təzyiq kimi ənənəvi risk faktorlarının nəzarətinə yönəldilir. Diabetik xəstədə zərərli iltihabi proseslərin inkişafında iştirak edən mexanizmlərin aşkarlanması yeni terapeutik strategiyaların işlənilib hazırlanması üçün çox vacibdir.

Açar sözlər: şəkərli diabet, diabetik nefropatiya, sitokinlər

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, цитокины

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, cytokines

Diabetik nefropatiya (DN) şəkərli diabet (ŞD) zamanı meydana çıxan və tez-tez rast gəlinən ağırlaşmalardan biridir. DN hemodinamik və metabolik anomaliyalara, renin-angiotenzin sisteminin (RAS) aktivləşməsinə, oksidativ stresə, sistemli və intraqlomerular təzyiqin yüksəlməsinə səbəb olan fibroza və bu sadalanlarla əlaqədar müxtəlif simptomların əmələ gəlməsinə gətirib çıxaran bir çox dəyişikliklərlə xarakterizə edilir. Bütün sadalananlar qlomerular hipertrofiya, proteinuriya və qlomerular filtrasiyanın azalması ilə böyrək çatışmazlığına səbəb olurlar. Son vaxtlara qədər böyrəklərdə rast gəlinən ağırlaşmalar yalnız hemodinamik və metabolik amillərdə dəyişikliklərin nəticəsi hesab edilirdi, lakin müasir dövrün tədqiqatçıları diabetik nefropatiyanın mürəkkəb və multifaktorial proses olduğunu hesab edirlər.

DN-nin erkən mərhələlərində çox vaxt mikroalbuminuriya (MAU) törənir. MAU böyrəklərin zədələnməsinin erkən göstəricisi

olaraq qəbul edilir və DN-nin proqressiyasını müşahidə etmək üçün mühüm biomarkerlərdən biridir [1]. ŞD böyrəklərdəki struktur və funksional dəyişikliklərə səbəb olaraq DN-nin inkişafına gətirib çıxarır. Bu patoloji proses zamanı iltihabın, oksidativ stresin və lipid metabolizminin dəyişməsinin mühüm rolu vardır. Digər tədqiqat nəticəsində isə ŞD xəstələrində L-fabp (liver fatty acid binding protein və ya qaraciyərində yağ turşularını birləşdirisi zülalı) və katelisinidin səviyyələrinin artmasının, böyrək funksiyasının pisləşməsinin göstəricisi olaraq, DN-nin inkişafında vacib biomarkerlər kimi istifadə oluna biləcəyi aşkarlanmışdır. Qan serumunda bu biomarkerlərin səviyyələrinin tədqiqi, sitokin statusun araşdırılması DN-nin erkən mərhələlərinin diaqnostikasında böyük əhəmiyyətə malikdir [2]. ŞD-nin ağırlaşması olan angiopatiyaların müalicəsində fibrinolitik limfastimulyasiya üsulu effektivliyi digər tədqiqatda araşdırıl-

mışdır. Floqogen sitokinlərin DN-nin erkən mərhələlərində nəzarət altına alınması üçün antiinflamator dərmanlardan, AÇF inhibitorları və angiotenzin II reseptor blokatorlarından istifadə olunması tövsiyə edimişdir. Bundan əlavə, fibrinolitik limfastimulyasiya kimi yanaşmaların da müalicədə effektiv ola biləcəyi bildirilir [3]. Digər tədqiqatda isə DN-nin inkişafında qan və limfanın lipid tərkibinin dəyişməsinin böyük əhəmiyyət daşıdığı vurğulanır. Eksperimentdə yaradılmış DN modelində qan və limfanın lipid tərkibində baş verən dəyişikliklər öyrənilmişdir. Bu dəyişikliklər iltihabi sitokinlərin aktivləşməsi ilə və sitokin statusun disbalansı ilə sıx əlaqədardır [4].

DN-nin inkişafında hiperqlikemiyanın səbəb olduğu metabolik və hemodinamik dəyişikliklərin rolu geniş araşdırılsa da, son tədqiqatlar xəstəliyin proqressiyasında iltihabın mühüm rolu olduğunu göstərir [5]. Sitokinlər immun cavabları tənzimləyən vasitəçi molekulardır və onların həm iltihabı sürətləndirən, həm də onu məhdudlaşdıran funksiyaları DN patogenezinə əhəmiyyətli rola malikdir [6].

DN-in inkişafında IL-12-nin iştirakı haqqında məlumat məhdud olsa da, digər böyrək xəstəlikləri zamanı onun iltihabi təsiri göstərilib [7]. IL-12 səviyyəsinin artması DN zamanı böyrək iltihabının və fibrozun güclənməsinə səbəb ola bilər.

TNF- α müxtəlif iltihabi xəstəliklərin, o cümlədən DN-nin inkişafında əsas floqogen sitokin kimi iştirak edir. DN-li xəstələrin qan serumunda və böyrək toxumalarında TNF- α səviyyəsinin artdığı və bunun xəstəliyin proqressivləşməsi ilə əlaqəsi olduğu müəyyən edilib. TNF- α oksidləşdirici stressi artırır, böyrək hüceyrələrinin apoptozunu təşviq edir və qlomerular keçiriciliyi yüksəldərək proteinuriyaya səbəb olur [8].

Son tədqiqatlar göstərir ki, floqogen sitokin olan IL-6 səviyyəsinin artmasının DN-nin patogenezinə rolu vardır. IL-6 polimorfizmləri və serumda IL-6-nın yüksək səviyyəsi böyrək toxumasında iltihabi proseslərin əmələ gəlməsinə şərait yaratmaqla, böyrək hüceyrələrinin zədələnməsinə və fibrozun inkişafına səbəb ola bilər [9].

DN-nin patogenezinə iltihabi sitokinlərin mühüm rolu vardır. Sitokinlərin tənzimlənməsi və erkən müalicə yanaşmaları böyrək funksiyasının qorunmasına və xəstəliyin ağırlaşma-

sının qarşısının alınmasına kömək edə bilər. Son elmi araşdırmalar iltihabi proseslərin DN-nin inkişafında əsas faktor olduğunu göstərir və müalicə yanaşmalarında iltihabi reaksiyaların hədəflənməsinin vacibliyini vurğulayır. Daha geniş elmi araşdırmalar bu sahədə effektiv terapevtik üsulların inkişafına imkan yarada bilər.

Tədqiqat işinin məqsədi diabetik nefropatiya ilə ağırlaşmış I və II tip şəkərli diabetli xəstələrdə sitokin statusunun xarakteristikasını vermək olmuşdur.

Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqata 70 nəfər cəlb edilmişdir. Onlardan 50-si (75,5%) ŞD-li xəstələr və 20 nəfər (28,5%) karbohidrat mübadiləsi pozulması olmayan insanlar idi. ŞD xəstələri karbohidrat mübadiləsinin subkompensasiya və dekompensasiya mərhələsində idilər. Tədqiqat zamanı 3 qrup formalaşdırılmışdır: I qrup kontrol qrupu – 20 nəfər praktik sağlam şəxs; II qrup – I tip ŞD xəstələri – 9 nəfər; III qrup – II tip ŞD xəstələri – 41 nəfər. Qanda immunoferment analiz yolu ilə floqogen sitokinlərin: interleykin-6 (İL-6), interleykin-12 (İL-12), şiş nekrozu faktoru (TNF- α) və antifloqogen interleykin-10 (İL-10) səviyyəsi qiymətləndirilmişdir. Riyazi emal bilavasitə EXEL 7.0 (Microsoft, ABŞ) proqramının köməyi ilə ümumi verilənlər matrisindən STATGRAPH 5.1 proqramlarının (Microsoft, ABŞ) imkanlarından istifadə edilməklə həyata keçirilmişdir. Bütün kəmiyyət məlumatları “MS EXEL XP” elektron cədvəlində qeydə alınmışdır. Orta göstəriciləri müqayisə etmək üçün etibarlılığın parametrik meyarından – Studentin t meyarından, χ^2 testindən və Wilcoxon-Mann-Whitney testindən istifadə edilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. ŞD zamanı floqogen sitokinlərin (İL-6 və TNF- α) təsiri nəticəsində orqanizmin kəskin fazaya uyğun cavabını xarakterizə edən çoxsaylı pozuntular aşkar edilir. Bu proseslər DN-nin aşkarlandığı zaman daha aydın təzahür edir. Bizim tədqiqatımız zamanı DN ilə ağırlaşmış Th-1 floqogen immun cavabla (İL-6, İL-12, TNF- α) Th-2 requlyator immun cavab arasında müqayisəli analiz aparılmışdır.

Tədqiqatımız göstərir ki, bütün öyrənilən sitokinlərin səviyyəsi I tip ŞD olan xəstələrin qan serumunda kontrol qrup ilə müqayisədə daha yüksək olmuşdur ($p < 0,01-0,001$) (cədvəl 1).

Beləliklə, I tip ŞD xəstələrində IL-6-nın səviyyəsi $16,9 \pm 4,9$ pq/ml ($p < 0,001$) olmuşdur, bu, kontrol qrupla müqayisədə ($25 \pm 0,5$ pq/ml) daha çoxdur. II qrupda olan xəstələrin qan serumunda IL-12-nin səviyyəsi $147,7 \pm 15,8$ pq/ml olmuşdur (kontrol qrupdakından 1,8 dəfə çox)

Cədvəl 1. I tip şəkərli diabetli xəstələrin qan serumunun sitokin spektri göstəriciləri

Sitokinlər	Kontrol qrupu (n=20)	I tip ŞD (n=9)
IL-6, pq/ml	2,5±0,5 (0-5,2)	16,9±4,9 (0-42,44)**
IL-12, pq/ml	82,3±6,0 (46,1-136,4)	147,7±15,8 (54,8-230,0)**
TNFα, pq/ml	2,5±0,4 (0,32-4,91)	23,8±8,3 (0,65-76,07)*
IL-10, pq/ml	0,7±0,1 (0-1,46)	5,4±0,9 (2,7-11,9)**

Qeyd: Kontrol qrupun göstəriciləri ilə fərqin statistik etibarlılığı: * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$

(82,3±6,0 pq/ml) ($p < 0,001$). II qrup xəstələrdə TNF-α-nın qan serumunda göstəricisi (23,8±8,3 pq/ml) kontrol qrupla müqayisədə (2,5±0,4 pq/ml, $p < 0,01$) artmışdır. Qan serumunda antifloqogen sitokin olan İL-10-un səviyyəsinin də kontrol qrupa nisbətən artması aşkarlanmışdır. (5,4±0,9 pq/ml və 0,7±0,1 pq/ml, $p < 0,001$)

Qan serumunda sitokinlərin səviyyəsinin analogi tendensiya ilə dəyişməsi II tip ŞD xəstələri olan III qrupda da özünü büruzə vermişdir (Cədvəl 2).

Bu qrup xəstələrdə floqogen sitokin kaskadının inkişafında aparıcı rolu həmçinin İL-6, İL-12 və TNF-α oynamışdır. Cədvəldən görüldüyü kimi, III qrupda qan serumunda İL-6-nın göstəricisi II tip ŞD-li xəstələr üçün 33,1±11,2 pq/ml təşkil edir ki, bu da öz növbəsində kontrol qrupdakından 13,2 dəfə çoxdur ($p < 0,001$). II tip ŞD fonunda inkişaf edən DN zamanı İL-12-nin səviyyəsi 105,8±6,8 pq/ml olmuşdur ki, bu da kontrol

qrupdakından 1,3 dəfə çoxdur ($p < 0,05$). Aparılmış tədqiqat nəticəsində aşkar edilmişdir ki, III qrupda qan serumunda TNF-α-nın qatılığı 22,1±3,1 pq/ml olmuşdur ki, yəni kontrol qrupa nisbətən nəzərəcarpacaq dərəcədə artmışdır. TNF-α-nın qanda nəzərə carpacaq artması qanın mononuklear hüceyrələrinin sitotoksik potensialını əks etdirir və faqositar monositlərin funksional aktivliyi ilə xarakterizə edilir. Antifloqogen sitokin olan İL-10-un səviyyəsi 6,0±1,6 pq/ml olmuşdur (0,7±0,1 pq/ml).

Sitokinlərin kooperativ işinin qiymətləndirilməsi üçün əmsalların hesablanma sırasına riayət edilmişdir. Aşkar edilmişdir ki, floqogen sitokin TNF-α-nın iltihab əleyhinə sitokin İL-10-a nisbəti (TNF-α/İL-10) və eləcə də [(TNF-α+İL-6+İL-12)/İL-10] I tip ŞD xəstələrində yüksəlmiş və 4,4±0,37 və 34,9±3,8 olmuşdur. II tip ŞD xəstələrində bu nisbət 3,0±0,25 və 26,8±2,1 bərabər olmuşdur ($p > 0,05$).

Cədvəl 2. I tip şəkərli diabetli xəstələrdə sitokin spektrin göstəriciləri

Analiz edilən göstərici	Kontrol qrupu (n=20)	II tip ŞD (n=41)
IL-6, pq/ml	2,5±0,5 (0-5,2)	33,1±11,2 (0-453,18)*
IL-12, pq/ml	82,3±6,0 (46,1-136,4)	105,8±6,8 (12,9-198,8)#
TNF-α, pq/ml	2,5±0,4 (0,32-4,91)	22,1±3,1 (0,32-96,6)*
IL-10, pq/ml	0,7±0,1 (0-1,46)	6,0±1,6 (0-65,5)*

Qeyd: * işarəsilə kontrol qrupun göstəriciləri, # işarəsi ilə II qrupun göstəriciləri ilə fərqin statistik etibarlılığı əks etdirilmişdir.

Микро- və makroangiopatiyaların inkişaf mərhələsində şəkərli diabetli xəstələrdə hiperqlikemiya, qlikozilləşmiş hemoqlobinin (HbA1C) yüksək səviyyəsi floqogen sitokinlərin İL-6, İL-12 və TNF- α -nın yüksək səviyyəsi ilə səciyyələnir. Bu, monositar-makrofaqal sistemin aktivasiyası ilə əlaqələndirilir. ŞD-li xəstələrdə DN-nin progressivləşməsi T-hüceyrələrin zəncirşəkilli halqasının aktivləşməsinə və Th1 hüceyrə immunitetinin cavabının üstünlüyünə gətirib çıxarır. DN-lı xəstələrdə floqogen sitokin kaskadını mikrodamar pozuntularının formalaşması faktoru kimi qəbul etmək olar. İltihabi prosesin daimi kəskinləşməsi DN olan xəstələrdə Th-1 limfositlərinin damarların intimasına daxil olması, makrofaqların aktivləşməsi, floqogen sitokinlərin produksiyasının artması və gələcəkdə makrodamar

ağırlaşmalarının əmələ gəlməsi ilə xarakterizə olunur.

Beləliklə, alınmış nəticələrin analizi belə nəticə çıxarmağa imkan verir ki, DN-sı olan xəstələrdə floqogen sitokinlər artır, bu da öz növbəsində mikroangiopatiyanın formalaşması mərhələsinə uyğun gəlir. Karbohidrat və lipid mübadiləsinin pozulması, qlikozilləşmiş zülalın toplanması, oksidativ stres damarların endotelial səviyyəsində baş verən kompleks immun iltihabi reaksiyaların yaranma faktorlarıdır. Bu zaman monosit və neytrofillərin sintezi artır, floqogen sitokin kaskadı inkişaf edir, kəskin faza zülallarının sintezi artır. Gələcəkdə sitokin kaskadla birlikdə qanın laxtalanma sisteminin aktivləşməsi və mikrosirkulyator pozuntular artır.

REFERENCES

1. Mammadzada A.Y., Ismayilova Sh.G. The relationship between eNOS gene polymorphisms and diabetic nephropathy // Azerbaijan Medical Journal. 2024, №4, P.94-100. <https://doi.org/10.34921/amj.2024.4.015>
2. Latifova N.F., Shahverdiyeva İ.J., Vahabova G.R. Serum levels of L-fabp and cathelicidin as diagnostic markers for kidney pathologies in diabetic patients. //Azerbaijan Medical Journal. 2023, №3. P.71-74. <https://doi.org/10.34921/amj.2023.3.011>
3. Aliyev S.J., Aliyev M.KH., Aliyeva J.T. Fibrinolytic lymphostimulation in treatment of diabetic angiopathies // Azerbaijan Medical Journal. 2020, №2, P.59-66. <https://doi.org/10.34921/amj.2020.2.009>
4. Talışinskaya M.B., İbrahimova G.H., Aliyeva A.J. Changes in the lipid composition of blood and lymph during experimental diabetic nephropathy and their correction // Health.az. 2019. №3. P.123-126 УДК:616.379-008.64-06:616.61:616.423-092
5. Navarro-González J. F. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy //Journal of the American Society of Nephrology. 2018. 19(3). P.433-442. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007091048>.
6. Moreno J. A., Gomez-Guerrero C., Martin-Ventura J. L. Targeting inflammation to treat diabetic kidney disease. // Kidney International Reports. 2023. Volume 103, Issue 2. P.282-296.
7. Flake C. C., Aguas I. S., Navarro A. Serum and urinary levels of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in diabetic nephropathy patients: a systematic review // International Journal of Diabetes in Developing Countries. 2024. Volume 44 (Issue 4) P.644 – 651. ISSN: 09733939
8. Garcia J., Lee K. Role of interleukin-6 and other inflammatory markers in early stages of diabetic nephropathy. //Journal of Inflammation. 2024. 21(1) P.12-24.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СТАТУС НА РАННИХ СТАДИЯХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ: ЦИТОКИНЫ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Р.М.Мамедгасанов, Г.Г.Маммадова

Кафедра Внутренних болезней Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан

Резюме. В статье представлены сведения об исследованиях проведенных с целью уточнения цитокинового статуса организма у больных с диабетической нефропатией на фоне сахарного диабета 1 и 2 типов. В исследовании приняли участие 70 человек с сахарным диабетом и 20 практически здоровых людей (контрольная группа), в сыворотке крови иммуноферментным методом исследовали уровни флогогенных цитокинов: интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-12 (IL-12), фактора некроза опухоли альфа (TNF α) и воспалительного цитокина интерлейкина-10 (IL-10). Цель исследования охарактеризовать цитокиновый статус у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов, осложненным диабетической нефропатией. Анализ результатов исследования показал, что у больных

диабетической нефропатией повышение уровня флогенных цитокинов происходит на стадии развития микроангиопатий, в ходе этого процесса одновременно с активацией цитокинового каскада нарастают изменения в свертывающей системе крови и нарушения микроциркуляции.

INFLAMMATORY STATUS IN EARLY STAGES OF DIABETIC NEPHROPATHY: CYTOKINES, PATHOPHYSIOLOGICAL AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS

R.M.Mammadgasanov, G.Q.Mammadova

Azerbaijan Medical University, Department of Internal diseases, Baku, Azerbaijan

Summary. The article provides information about a research study conducted to investigate the cytokine status in patients with type 1 and type 2 diabetes with developed diabetic nephropathy. The study involved 70 diabetic patients and 20 healthy individuals (control group). Blood serum levels of pro-inflammatory cytokines – including interleukin-6 (IL-6), interleukin-12 (IL-12), and tumor necrosis factor-alpha (TNF α) – as well as the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 (IL-10), were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. Analysis of the study results revealed that in patients with diabetic nephropathy, the levels of pro-inflammatory cytokines increase during the progressive stages of microangiopathy. Alongside cytokine cascade activation, alterations in the blood coagulation system and exacerbation of microcirculatory disturbances were also observed. Among the microvascular complications associated with diabetes mellitus, diabetic nephropathy is the most frequently encountered condition, which, in turn, leads to chronic kidney failure. Strategies aimed at halting the progression of this pathology primarily focus on controlling traditional risk factors such as hyperglycemia and hypertension. Identifying the mechanisms involved in the development of inflammatory processes in diabetic patients is crucial for the development of novel therapeutic strategies. In this study, the focus is on the pathogenetic mechanisms associated with inflammation in diabetic nephropathy and the therapeutic potential of new anti-inflammatory strategies.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Günel Qulu qızı Məmmədova – Azərbaycan Tibb Universitetinin II Daxili xəstəliklər kafedrası, Bakı, Azərbaycan

E-mail: mammadovag@gmail.com