ВЛИЯНИЕ ГИПЕРГЛИКЕМИИ НА ДИНАМИКУ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Пулатов Хабибулла Хайруллаевич - Ph.D., доцент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В настоящем исследовании изучалась взаимосвязь между прогрессирующей гипергликемией и изменением уровней ключевых цитокинов (TNF-α, IL-6, IL-10) в условиях моделирования хронического воспаления у лабораторных животных. Результаты показали, что с ростом уровня глюкозы происходило статистически значимое и синхронное усиление экспрессии провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-6 на фоне снижения уровня противовоспалительного IL-10. Такие изменения отражают формирование устойчивого воспалительного фона на фоне метаболических нарушений.*

Ключевые слова: *гипергликемия, TNF-α, IL-6, IL-10, цитокины, хроническое воспаление, экспериментальная модель*

INFLUENCE OF HYPERGLYCEMIA ON THE DYNAMICS OF PROINFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN LABORATORY ANIMALS

Pulatov Khabibulla Khayrullaeyich - Ph.D., dotsent
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract: *This study investigated the relationship between progressive hyperglycemia and changes in levels of key cytokines (TNF-α, IL-6, IL-10) in a chronic inflammation model in laboratory animals. The results showed that as glucose levels increased, there was a statistically significant and synchronous rise in proinflammatory cytokines TNF-α and IL-6 expression, accompanied by a decrease in anti-inflammatory IL-10. These changes reflect the development of a persistent inflammatory background amid metabolic disturbances.*

Key words: *hyperglycemia, TNF-α, IL-6, IL-10, cytokines, chronic inflammation, experimental model*

GIPERGLIKEMIYANING LABORATORIYA HAYVONLARIDA YALLIG'LANISH OLDI VA YALIG'LANISHGA QARSHI SITOKINLAR DINAMIKASIGA TA'SIRI

Pulatov Xabibulla Xayrullaevich - Ph.D., dotsent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, Uzbekiston)

Annotatsiya: *Ushbu tadqiqotda progresiv giperglikemiya va asosiy sitokinlar (TNF-α, IL-6, IL-10) darajasining o'zgarishi o'rtasidagi bog'liqlik laboratoriya hayvonlarida surunkali yallig'lanish modellarida o'rganildi. Natijalar shuni ko'rsatdiki, qonda glyukoza darajasi oshishi bilan provospalitel sitokinlar TNF-α va IL-6 ning ifodalanishi statistik jihatdan sezilarli darajada oshib, antispsalitel IL-10 darajasi esa kamaydi. Ushbu o'zgarishlar metabolik buzilishlar fonida barqaror yallig'lanish jarayonining yuzaga kelishini aks ettiradi.*

Kalit so'zlar: *giperglikemiya, TNF-α, IL-6, IL-10, sitokinlar, surunkali yallig'lanish, eksperimental model*

Введение. Гипергликемия, или повышенный уровень сахара в крови, является одним из самых характерных и тревожных признаков сахарного диабета, и ее негативное влияние простирается далеко за рамки простого нарушения углеводного обмена. Длительная гипергликемия запускает сложные и взаимосвязанные процессы, приводящие к активации иммунных воспалительных каскадов, которые играют ключевую роль в развитии и прогрессировании диабетических осложнений. В частности, хроническое воздействие высоких концентраций глюкозы на клетки организма стимулирует выработку провоспалительных медиаторов - цитокинов [1].

Среди этих цитокинов особыми лидерами в индукции воспаления являются фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) и интерлейкин-6 (IL-6). TNF-α, например, способствует развитию инсулинорезистентности, ухудшает функцию эндотелия сосудов (что приводит к сосудистым осложнениям, таким как атеросклероз и ишемическая болезнь сердца) и стимулирует апоптоз (запрограммированную гибель) β-клеток поджелудочной железы, ответственных за выработку инсулина [2-5]. IL-6, в свою очередь, усиливает воспалительный процесс, способствует образованию свободных радикалов и повреждению тканей. Влияние IL-6 особенно заметно при развитии диабетической нефропатии - поражения почек, которое является одной из наиболее распространенных и опасных осложнений диабета [6].

В противовес этим провоспалительным цитокинам существует интерлейкин-10 (IL-10),

который выполняет важную регулирующую, противовоспалительную функцию [7, 8]. IL-10 подавляет активность макрофагов и других иммунных клеток, снижает выработку TNF-α и IL-6, и способствует восстановлению поврежденных тканей. Он действует как своего рода «тормоз» в воспалительном процессе, предотвращая его неконтролируемое развитие [9].

Нарушение хрупкого баланса между этими медиаторами - преобладание провоспалительных цитокинов (TNF-α и IL-6) над противовоспалительным (IL-10) - лежит в основе патогенеза многих диабетических осложнений, включая нейропатию (повреждение нервов), ретинопатию (поражение сетчатки глаза), сердечно-сосудистые заболевания и замедленное заживление ран [10]. Дисбаланс этот усугубляется при длительном и стойком повышении уровня глюкозы в крови.

В данной работе мы сосредоточились на изучении динамики изменения уровней TNF-α, IL-6 и IL-10 на фоне стойкого повышения гликемии, стремясь понять, как именно хроническая гипергликемия влияет на воспалительный ответ организма и какие механизмы могут быть задействованы в развитии диабетических осложнений. Понимание этих процессов открывает новые возможности для разработки эффективных терапевтических стратегий, направленных на снижение воспаления и предотвращение прогрессирования заболевания.

Цель исследования. Определить динамику изменений уровней TNF-α, IL-6 и IL-10 на фоне прогрессирующей гипергликемии и выявить взаимосвязь между метаболическими и воспалительными нарушениями у лабораторных животных.

Материалы и методы. На модели лабораторных животных (крысы) искусственно индуцировали гипергликемическое состояние. Уровни глюкозы, TNF-α, IL-6 и IL-10 оценивались до начала эксперимента, а затем через 30, 60, 90 и 120 дней.

Результаты и обсуждение. В начале исследования средняя концентрация глюкозы в сыворотке крови составляла 5,0 ммоль/л, что соответствовало общепринятым физиологическим нормам и не указывало на наличие нарушений углеводного обмена. Однако, к 120-му дню эксперимента наблюдался значительный рост уровня глюкозы – увеличение в 3 раза от исходного значения. Этот драматичный скачок, подтвержденный повторными измерениями, однозначно свидетельствует об устойчивом развитии гипергликемии, что является ключевым признаком нарушения метаболизма глюкозы. Важно отметить, что такой резкий подъем глюкозы может быть обусловлен рядом факторов, таких как снижение чувствительности тканей к инсулину или нарушение секреции инсулина, что требует дальнейшего детального изучения.

Уровень TNF-α (фактора некроза опухоли альфа), ключевого провоспалительного цитокина, на старте исследования составлял 6,0 пг/мл, что находилось в пределах нормы. К 30-му дню наблюдалось двукратное увеличение его концентрации, что уже указывало на начальную активацию воспалительного ответа. К 60-му дню увеличение достигло 152% от исходного уровня, к 90-му дню – рост в 2,9 раза, и к 120-му дню - увеличение более чем в 3 раза по сравнению с началом эксперимента. Этот прогрессирующий, экспоненциальный рост TNF-α совпадал по динамике с уровнем глюкозы, что указывает на тесную и причинно-следственную связь между гипергликемией и усилением воспалительного ответа. Повышение TNF-α, в свою очередь, может приводить к ухудшению чувствительности к инсулину, создавая порочный круг, усугубляющий гипергликемию.

Изначально концентрация IL-6 (интерлейкина-6), еще одного важного провоспалительного цитокина, составляла 5,1 пг/мл. К 30-му дню наблюдалось увеличение на 72%, что свидетельствует о прогрессирующей активации иммунных клеток и высвобождении провоспалительных медиаторов. К 60-му дню концентрация IL-6 выросла в 2,45 раза, на 90-м дне – в 2,9 раза, и к 120-му дню достигла роста в 3,1 раза по сравнению с начальным уровнем. Как и в случае с TNF-α, наблюдалась четкая и статистически значимая корреляция между ростом гликемии и усилением провоспалительного цитокинового профиля. Повышение IL-6, помимо прямого влияния на метаболизм глюкозы, также связано с активацией процессов окислительного стресса и повреждением тканей.

В отличие от предыдущих показателей, уровень IL-10 (интерлейкина-10), ключевого противовоспалительного цитокина, демонстрировал обратную динамику. Стартовое значение составляло 6,9 пг/мл. Уже к 30-му дню наблюдалось снижение на 22%, к 60-му дню - на 30% ниже начального, на 90-м дне - снижение на 42%, а к 120-му дню - почти в 2 раза меньше начального уровня. Параллельное снижение IL-10 на фоне роста TNF-α и IL-6 указывает на прогрессирующее подавление противовоспалительных механизмов в условиях хронической гипергликемии. Это снижение способности организма контролировать воспалительный процесс может приводить к развитию хронического воспаления и, как следствие, к повреждению тканей и органов (Рисунок 1).

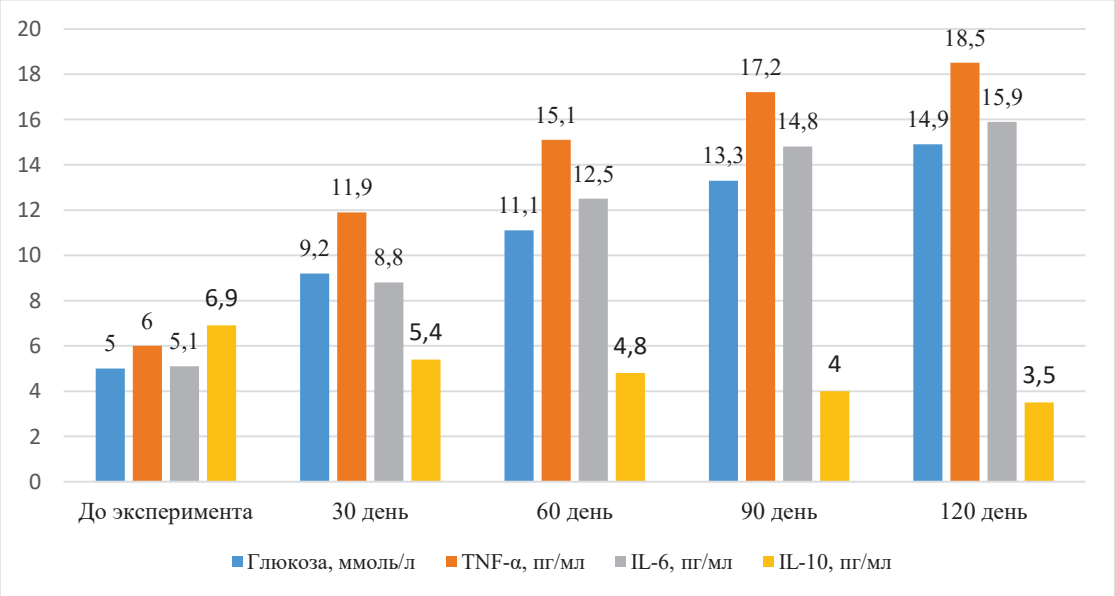


Рис. 1. **Динамика глюкозы и цитокинов при сахарном диабете**

Сопоставление полученных данных демонстрирует четкую и многофакторную взаимозависимость: чем выше уровень глюкозы, тем активнее синтезируются провоспалительные цитокины TNF-α и IL-6, и тем сильнее снижается уровень IL-10. Такая модель отражает переход от первоначального метаболического дисбаланса к устойчивому хроническому воспалению, с последующим формированием эндотелиальной дисфункции и тканевого повреждения. Цитокиновый дисбаланс усиливается со временем и прямо коррелирует с выраженностью гипергликемии, что подтверждает участие иммунных механизмов в патогенезе и прогрессировании осложнений сахарного диабета, таких как нейропатия, нефропатия и сердечно-сосудистые заболевания. Дальнейшие исследования, направленные на изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе этой взаимосвязи, могут привести к разработке новых терапевтических стратегий, направленных на снижение воспаления и улучшение контроля гликемии.

Заключение. Длительная гипергликемия вызывает системный воспалительный ответ, характеризующийся прогрессивным ростом TNF-α и IL-6 и снижением IL-10. Эти изменения происходят синхронно с нарастанием уровня глюкозы, что позволяет рассматривать цитокиновый профиль как потенциальный биомаркер тяжести метаболических нарушений. Полученные данные подчеркивают важность раннего контроля гликемии и воспаления в профилактике осложнений сахарного диабета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулиш Е. Сахарный диабет и его осложнения. – Litres, 2024.
2. Al-Mansoori L. et al. Role of inflammatory cytokines, growth factors and adipokines in adipogenesis and insulin resistance //Inflammation. – 2022. – Т. 45. – №. 1. – С. 31-44.
3. Tylutka A., Walas Ł., Zembron-Lacny A. Level of IL-6, TNF, and IL-1β and age-related diseases: A systematic review and meta-analysis //Frontiers in immunology. – 2024. – Т. 15. – С. 1330386.
4. Wang T., He C. TNF-α and IL-6: the link between immune and bone system //Current drug targets. – 2020. – Т. 21. – №. 3. – С. 213-227.
5. Wang T., He C. TNF-α and IL-6: the link between immune and bone system //Current drug targets. – 2020. – Т. 21. – №. 3. – С. 213-227.
6. Wang T., He C. TNF-α and IL-6: the link between immune and bone system //Current drug targets. – 2020. – Т. 21. – №. 3. – С. 213-227.
7. de Freitas R. A. et al. Interleukin-10 in the vasculature: pathophysiological implications //Current Vascular Pharmacology. – 2022. – Т. 20. – №. 3. – С. 230-243.
8. Al-Mansoori L. et al. Role of inflammatory cytokines, growth factors and adipokines in adipogenesis and insulin resistance // Inflammation. – 2022. – Т. 45. – №. 1. – С. 31-44.
9. Yeasmin R. Association of TNF-α, IL6 and IL-10 gene Polymorphisms with Type 2 Diabetes Mellitus in Relation to Insulin Secretion and Action in Bangladeshi Population: дис. – © University of Dhaka, 2022.
10. Fiedorczuk P. et al. Investigating the role of serum and plasma IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alpha, CRP, and S100B concentrations in obstructive sleep apnea diagnosis //International journal of molecular sciences. – 2023. – Т. 24. – №. 18. – С. 13875.