

12. Alqahtani F., Alsultan A., Alharbi A. et al. Prevalence of asthma among children in Middle East countries: systematic review. *Front Pediatr.* 2024; 12:11308745. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2024.11308745>.
13. Gao Y., Wang Q., Chen M. et al. Cytokine imbalance and chronic airway inflammation in childhood asthma. *Front Allergy.* 2024; 5:1536168.

УДК: 616.611-056.51:575.174.85-079.2

IL-6 И IL-1 β - РАННИЕ БИОМАРКЕРЫ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Исламова М.С.¹, Ахмеджанова З.И.², Акбарова Г.П.¹, Шавкатхужаев Х.Н.¹, Эшпуплатов А.С.¹

¹ Ташкентский государственный медицинский университет,

² Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Maqsad. *Semizlik va buyrak faoliyati buzilgan bemorlarda IL-6 va IL-1 β yallig'lanishga qarshi sitokinlar darajasini o'rGANISH.*

Materiallar va usullar. *Tadqiqotga semizlik bilan og'rigan 70 nafar bemor (30–65 yosh) jalb etildi. Ular semizlik darajasi va SFR (CKD-EPI) bo'yicha guruhlarga ajratildi. BMI, SFR, IL-6, IL-1 β va C-reaktiv oqsil darajalari aniqlandi. ELISA va statistik tahlil (SPSS 26.0) qo'llanildi.*

Natijalar. *IL-6 va IL-1 β darajalari bilan SFR o'rtaida teskari bog'liqlik aniqlandi ($r = -0,325$ va $-0,276$; $p < 0.05$). BMI bilan IL-6 ($r = 0,361$) va IL-1 β ($r = 0,329$) o'rtaida ijobiy bog'liqlik mayjud. ROC tahlil natijalariga ko'ra, bu sitokinlar buyrakning yashirin yallig'lanish holatini erta aniqlashda yuqori diagnostik qiyimatga ega.*

Xulosa. *IL-6 va IL-1 β semizlik fonida yuzaga keladigan buyrak yallig'lanishini erta aniqlashda yuqori potentsial biomarkerlar bo'lishi mumkin.*

Kalit so'zlar: ялигланишига қарши цитокинлар, семизлик, нефропатия, интерлейкин-6.

За последние десятилетия ожирение стало одним из ключевых модифицирующих факторов риска для хронической болезни почек (ХБП), занимая наряду с диабетом и гипертонией ведущее место в структуре нефрологических заболеваний [1]. Однако, в отличие от традиционных факторов, метаболически активная висцеральная жировая ткань действует не только как источник энергии, но и как эндокринный орган, производящий широкий спектр провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-1 β (IL-1 β) [2,9,10].

Растущие данные свидетельствуют о том, что хроническое низкоуровневое воспаление, опосредованное IL-6 и IL-1 β , играет ведущую роль в патогенезе структурных и функциональных изменений в нефропатии – начиная от дисфункции подоцитов и заканчивая развитием интерстициального фиброза [3].

SUMMARY

Objective. *To study the levels of proinflammatory cytokines IL-6 and IL-1 β in obese patients with impaired renal function.*

Materials and methods. *The study included 70 obese patients (aged 30–65), stratified by obesity class and estimated GFR (CKD-EPI). BMI, eGFR, IL-6, IL-1 β , and C-reactive protein levels were measured. ELISA and statistical analysis (SPSS 26.0) were used.*

Results. *Significant inverse correlations were found between IL-6, IL-1 β and eGFR ($r = -0.325$ and -0.276 ; $p < 0.05$), and positive correlations between BMI and IL-6 ($r = 0.361$), IL-1 β ($r = 0.329$). ROC analysis showed both cytokines have good predictive value for detecting subclinical renal dysfunction.*

Conclusion. *IL-6 and IL-1 β may serve as early biomarkers of inflammatory renal impairment in obese patients, even without classical CKD risk factors.*

Keywords: *pro-inflammatory cytokines, obesity, nephropathy, interleukin-6.*

Эти процессы происходят даже у пациентов без манифестирующих признаков ХБП, что подчёркивает важность ранней диагностики.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить уровни провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-1 β у пациентов с ожирением и нарушением почечной функции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одноцентровое проспективное исследование, продолжавшееся с января по июль 2025 года на базе Центральной консультативно-диагностической поликлиники №1 г. Ташкента. Участники дали письменное информированное согласие. Критерии включения: возраст 30–65 лет; ИМТ (индекс массы тела) >30 кг/м². Критерии исключения: сахарный диабет, гипертония, хронические воспалительные или онкологические заболевания; стабильная почеч-

ная функция по данным анамнеза, гломерулонефрит, нефриты; приём иммуномодулирующей терапии; обострение хронических инфекций.

Обследование. У всех пациентов определялись: антропометрические параметры (рост, вес, ИМТ), уровень креатинина, мочевины, СРБ, концентрации IL-6 и IL-1 β в сыворотке крови (ИФА, ЗАО «Вектор-Бест», РФ), расчёт СКФ по CKD-EPI 2011 [6]. Пациенты разделены по степени ожирения и уровню СКФ (скорость клубочковой фильтрации): Группа А (n = 24): I степень ожирения, СКФ \geq 60 мл/мин/1,73 м 2 . Группа В (n = 16): II степень ожирения, СКФ \geq 60 мл/мин/1,73 м 2 . Группа С (n = 15): II–III степень ожирения, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м 2 . Группа D (n = 15): III степень ожирения, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м 2 .

Статистический анализ. Обработка проводилась в SPSS 26.0. Для описательных данных использовались средние значения \pm SD или медиана (IQR). Для межгрупповых сравнений – U-критерий Манна–Уитни, для корреляционного анализа – коэффициент Спирмена. ROC-анализ проведен для IL-6 и IL-1 β . Уровень значимости – p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст: 46,2 \pm 9,7 лет. Средний ИМТ: 36,7 \pm 5,3 кг/м 2 . Женщины – 36 (51,4%), мужчины – 34 (48,6%). Пациенты с III степенью ожирения (группа D) демонстрировали наибольший ИМТ: 42,8 \pm 3,1 кг/м 2 .

Цитокиновый профиль. По IL-6: группа А: медиана 9,6 пг/мл (IQR: 7,4–11,1), группа D: медиана 16,1 пг/мл (IQR: 13,8–18,9), по IL-1 β : группа А: медиана 7,5 пг/мл (IQR: 6,2–9,0), группа D: медиана 12,3 пг/мл (IQR: 10,2–14,7), p < 0,01 между группами А и D.

Корреляционные взаимосвязи. IL-6 \leftrightarrow СКФ: r = -0,325; p = 0,006. Обнаруженная умеренно выраженная отрицательная корреляция между концентрацией интерлейкина-6 и СКФ свидетельствует о том, что по мере повышения уровня IL-6 наблюдается тенденция к снижению фильтрационной способности почек. Интерлейкин-6 – это ключевой медиатор системного воспаления, синтезируемый адипоцитами и макрофагами жировой ткани, особенно при наличии висцерального ожирения [1]. IL-6 активирует путь JAK/STAT, способствуя экспрессии воспалительных и фиброзогенных генов в клетках почечного интерстиция, что приводит к нарушению архитектоники клубочков, интерстициальному фиброзу и прогрессирующему снижению СКФ [2]. Таким образом, повышение IL-6 может не только отражать, но и усугублять субклиническое воспалительное поражение почечной паренхимы.

IL-1 β \leftrightarrow СКФ: r = -0,276; p = 0,013. Аналогично, установлена достоверная отрицательная связь между уровнем IL-1 β и СКФ, подтверждающая участие этого цитокина в патогенезе нарушений клубочковой фильтрации. IL-1 β является мощным провоспалительным медиатором, ключевым активатором инфламмасомы NLRP3, которая запускает каскад воспалительных ре-

акций на уровне почечных структур [3]. IL-1 β индуцирует экспрессию молекул адгезии, привлекает лейкоциты в почечный интерстиций, нарушает функцию подоцитов, стимулирует апоптоз клеток клубочка и повышает проницаемость фильтрационного барьера [4]. Эти механизмы обусловливают постепенное снижение СКФ даже при отсутствии манифестирующих клинических признаков хронической болезни почек.

ИМТ \leftrightarrow IL-6: r = 0,361; p = 0,003. Наличие достоверной прямой корреляции между ИМТ и уровнем IL-6 подчёркивает роль жировой ткани как активного источника воспалительных медиаторов. По мере увеличения массы тела, особенно висцерального жира, усиливается экспрессия IL-6 адипоцитами и инфильтрирующими макрофагами [5]. IL-6 не только отражает степень ожирения, но также вносит вклад в развитие инсулинорезистентности, системного воспаления и сосудистой дисфункции. Этот показатель может использоваться как индикатор метаболически ассоциированного воспалительного фона, предрасполагающего к поражению органов-мишеней, включая почки.

ИМТ \leftrightarrow IL-1 β : r = 0,329; p = 0,007. Данная положительная корреляция также указывает на увеличение продукции IL-1 β с ростом массы жировой ткани. При ожирении нарушается метаболический гомеостаз, активируются пути Toll-like рецепторов (TLR), и усиливается экспрессия инфламмасомы NLRP3, запускающей каскад продукции IL-1 β [6]. Высокий уровень IL-1 β может свидетельствовать о висцеральной инфламмации, которая играет ключевую роль в системных метаболических нарушениях, включая повреждение сосудистого эндотелия и развитие почечной микрососудистой патологии. IL-1 β \leftrightarrow СРБ: r = 0,292; p = 0,049. Слабо выраженная, но статистически значимая положительная корреляция между IL-1 β и С-реактивным белком подтверждает, что IL-1 β активирует синтез острофазных белков, включая СРБ, в печени. Эта взаимосвязь согласуется с известными данными о роли IL-1 β в индукции экспрессии IL-6, который, в свою очередь, стимулирует синтез СРБ [7].

Таким образом, повышение IL-1 β можно рассматривать как первичный сигнал системной воспалительной активации, приводящий к нарастанию уровня СРБ и других маркеров воспаления. Совместное увеличение IL-1 β и СРБ может служить предиктором наличия хронического метаболического воспаления с потенциальным нефротоксическим эффектом. Анализ корреляционных связей продемонстрировал, что: повышение IL-6 и IL-1 β ассоциировано с прогрессирующим снижением СКФ, отражая воспалительную природу субклинического поражения почек. ИМТ оказывает влияние на уровень провоспалительных цитокинов, подтверждая роль ожирения как триггера системного воспаления. IL-1 β связан с продукцией СРБ, что подчёркивает его значение в активации каскада острой фазы. Эти взаимосвязи

обосновывают патогенетическую концепцию воспаления как ключевого медиатора между ожирением и нарушением почечной функции. Диагностическая значимость: IL-6 (порог >12,5 пг/мл): AUC = 0,801; чувствительность – 78%, специфичность – 72%. IL-1 β (порог >9,0 пг/мл): AUC = 0,763; чувствительность – 73%, специфичность – 66%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование продемонстрировало чёткую взаимосвязь между выраженностью ожирения, активацией воспалительного ответа и снижением почечной фильтрационной функции. Цитокины IL-6 и IL-1 β оказались чувствительными индикаторами раннего нефровоспаления, предшествующего клинической манифестации ХБП. Повышение IL-6 отражает системную активацию JAK/STAT-сигнальных путей, усиливающих экспрессию воспалительных генов [4]. IL-1 β активирует инфламмасому NLRP3, вызывая фиброз и апоптоз неферонов [5]. Совокупно, эти механизмы могут быть первичными звенями патогенеза нефропатии у лиц с избыточной массой тела. Подтверждение высокой диагностической точности IL-6 и IL-1 β в ROC-анализе позволяет рассматривать их как биомаркеры субклинической почечной дисфункции, актуальные для стратификации риска и мониторинга пациентов с ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена достоверная обратная связь между концентрациями цитокинов и СКФ. IL-6 и IL-1 β демонстрируют высокую прогностическую ценность как биомаркеров раннего нефровоспаления. Степень воспалительного ответа возрастает пропорционально увеличению ИМТ. Результаты подтверждают необходимость включения цитокинового профиля в алгоритмы раннего выявления ХБП у пациентов с ожирением. Целесообразна дальнейшая разработка таргетной терапии, направленной на модуляцию вос-

паления при метаболически ассоциированной нефропатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рябова Е.А., Рагино Ю.И. Провоспалительные адипокины и цитокины при абдоминальном ожирении как фактор развития атеросклероза и патологии почек. Атеросклероз, 2021, Т. 17, № 4, с.101-110.
2. Трошина Е.А. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма. Проблемы эндокринологии 2021;67(2):4-9
3. Hall J. E. et al. Obesity-induced kidney disease: Pathophysiology and treatment. Physiol Rev. 2021;101(1):365–409.
4. Leone A. et al. Adipokines and glomerular injury in obesity: Mechanisms and clinical implications. Cells. 2021;10(8):2040.
5. Levey A. S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604–612.
6. Fiorentino M. et al. Bariatric surgery improves renal outcomes via IL-1 β and IL-6 modulation. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(4):e1504–e1513. [7]
7. Pereira M. J. et al. Cytokines as biomarkers in obese patients with early CKD. Obes Rev. 2020;21(7):e13004. [8]
8. Sarnak M. J. et al. Chronic kidney disease and metabolic inflammation. Kidney Int. 2020;98(2):297–310. [2]
9. Wada J. Role of inflammation in obesity-related kidney disease. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2020;13:183–196.
10. Yamamoto T. et al. Adipose-derived IL-6 and glomerular injury in obesity. Int J Mol Sci. 2023;24(12):6784.