

УДК: 616.379-008.64:612.017.1:577.175.7

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-18 В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА*Шукурлаева Мехринисо Хайрулло кизи-ассистент**Сабилова Рихси Абдукадировна -д.м.н., профессор**Алимбекова Лобархон Уткуровна - Ph.D., старший преподаватель**Ташкентский Государственный медицинский университет*shukurlayevam@gmail.com

Аннотация: Почки играют важную роль в организме человека. Профилактика и эффективное лечение повреждений почек являются одной из актуальных задач. В данной статье показана важность использования биомаркера интерлейкина-18 для ранней диагностики повреждений почек. Интерлейкин-18 является важным биомаркером повреждений почек при метаболическом синдроме.

Ключевые слова: метаболический синдром, повреждение почек, интерлейкин-18, эзетимиб, метформин.

Annotation: Kidneys play an important role in the human body. Prevention and effective treatment of kidney damage are one of the current challenges. The following article demonstrates the importance of using the biomarker interleukin-18 in early diagnosis of kidney damage. Interleukin-18 is an important biomarker of kidney damage in metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, kidney damage, interleukin-18, ezetimibe, metformin.

Izoh. Inson organizmida buyraklar muhim ahamiyat kasb etadi. Buyraklar shikastlanishini oldini olish va ularni samarali davolash hozirgi kundagi dolzarb muammolardan biridir. Quyidagi maqolada interleykin-18 biomarkeridan foydalanib buyraklar shikastlanishini erta tashxislashda ahamiyati ko'rsatilgan. Interleykin-18 metabolik sindromda buyrak shikastlanishining muhim biomarkeri hisoblanadi.

Kalit so'zlar: metabolik sindrom, buyrak shikastlanishi, interleykin-18, ezetimib, metformin.

Почечная функция – одна из важнейших функций, определяющая поддержание гомеостаза в организме человека [1, 2]. Известно, что «золотым стандартом» для ее оценки является скорость клубочковой фильтрации (СКФ), расчет которой основан на клиренсе экзогенных маркеров, таких как инулин, иогексол и др. [13]. В повседневной клинической практике о функции почек принято судить по уровню традиционных маркеров, таких как креатинин сыворотки крови (англ. serum creatinine, SCr) и объем мочи (ОМ). Каждый из них имеет свои недостатки. Так, SCr поздно реагирует на снижение СКФ и на повреждение канальцев почек, повышается только при повреждении более 50% нефронов. ОМ невозможно оценить на основании однократного измерения и необходимо его контролировать в динамике. В случае снижения ОМ при дегидратации можно ошибочно диагностировать острое повреждение почек (ОПП) [4,9].

Интерлейкин-18 (ИЛ-18) является перспективным биомаркером для диагностики поражений почек, особенно острого повреждения почек (ОПП), так как его повышенные уровни в моче, в отличие от сыворотки, точно отражают начало повреждения, даже субклинического, указывая на воспаление и повреждение почечных канальцев [7, 14]. Его высокие уровни в моче коррелируют с активностью воспалительных процессов, а в сыворотке могут быть менее специфичны, но в совокупности с другими маркерами ИЛ-18 помогает выявить нарушения на ранних стадиях, когда традиционные методы, как креатинин, еще не дают полной картины [5,10].

Уровень ИЛ-18 в крови менее показателен сам по себе, но его динамика важна в

комплексе. В комбинации: ИЛ-18 часто исследуют в сочетании с другими маркерами (например, KIM-1, NGAL) для повышения точности диагностики, особенно в критических состояниях, где необходимо уловить "субклиническое" повреждение [15].

Таким образом, ИЛ-18 — это ценный молекулярный биомаркер, который дополняет традиционные методы (креатинин, СКФ) и помогает не пропустить ранние стадии поражения почек, особенно острого.

Интерлейкин-18 (ИЛ-18) также является важным биомаркером воспаления и повреждения почек при метаболическом синдроме (МС), указывающим на раннее развитие диабетической нефропатии (ДН) и прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) за счет участия в фиброзе и окислительном стрессе [8, 3]. Его уровень повышается на ранних стадиях, еще до появления классических симптомов, что делает ИЛ-18 перспективным для ранней диагностики и мониторинга нефропротективного лечения у пациентов с МС [6, 11].

Цель работы — изучить роль интерлейкина-18 (ИЛ-18) в развитии метаболического синдрома и возможности его коррекции.

Материал и методы исследования. Исследования проведены у 60 кроликов породы Шиншилла весом 2,2-2,4 кг. У экспериментальных животных метаболический синдром вызвали по методу Саидова С.А. (2006) путем ежедневного введения натошак 250 мг/кг массы тела холестерина, 5% раствора сахарозы вместо воды в течение 2 месяцев. Каждые 2 дня один раз подкожно в область поясницы вводили инсулин в дозе 0,1 ед/100 гр массы тела.

Лечение мс стандартной кетогенной диетой проводили по методу [12], в его состав входили жиры-белки-углеводы в соотношении 70-20-10. В состав модифицированной кетогенной диеты входили жиры-белки-углеводы в соотношении 60-30-10.

Кроликов с мс в течение 30 дней лечили эзетимибом, метформинном и их сочетанием. Для коррекции эзетимиб пер ос вводили в дозе 14 мг на 1 кг массы тела, метформин — в дозе 25 мг на 1 кг массы тела.

Кролики распределены по группам следующим образом:

I группа. Интактные кролики - с которыми не проводились манипуляции;

II группа. Контрольная — кролики с мс получали 2 мл очищенной воды.

III группа. Опытные — кролики мс, получавшие стандартную кетогенную диету;

IV группа. Опытные — кролики мс, получавшие модифицированную кетогенную диету;

V группа. Опытные — кролики мс получали пер ос эзетимиб в дозе 14 мг на 1 кг массы тела;

VI группа. Опытные — кролики мс получали пер ос метформин в дозе 25 мг на 1 кг массы тела;

VII группа. Опытные — кролики мс получали комбинированное лечение эзетимиб + метформин.

Все исследования проводили с соблюдением принципов, изложенных в «Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей» (Страсбург, 1986).

После завершения исследования в сыворотке крови кроликов с метаболическим синдромом определили содержание ИЛ-8 набором ELISA, где использован принцип сэндвич-ИФА.

Результаты исследования и обсуждение:

МС вызывает хроническое системное воспаление, в котором ИЛ-18 играет ключевую роль, повреждая почечные структуры. Уровень ИЛ-18 растет на ранних этапах, позволяя выявить поражение почек до развития микроальбуминурии или снижения СКФ.

Результаты исследования содержания ИЛ-18 представлены в рисунке.

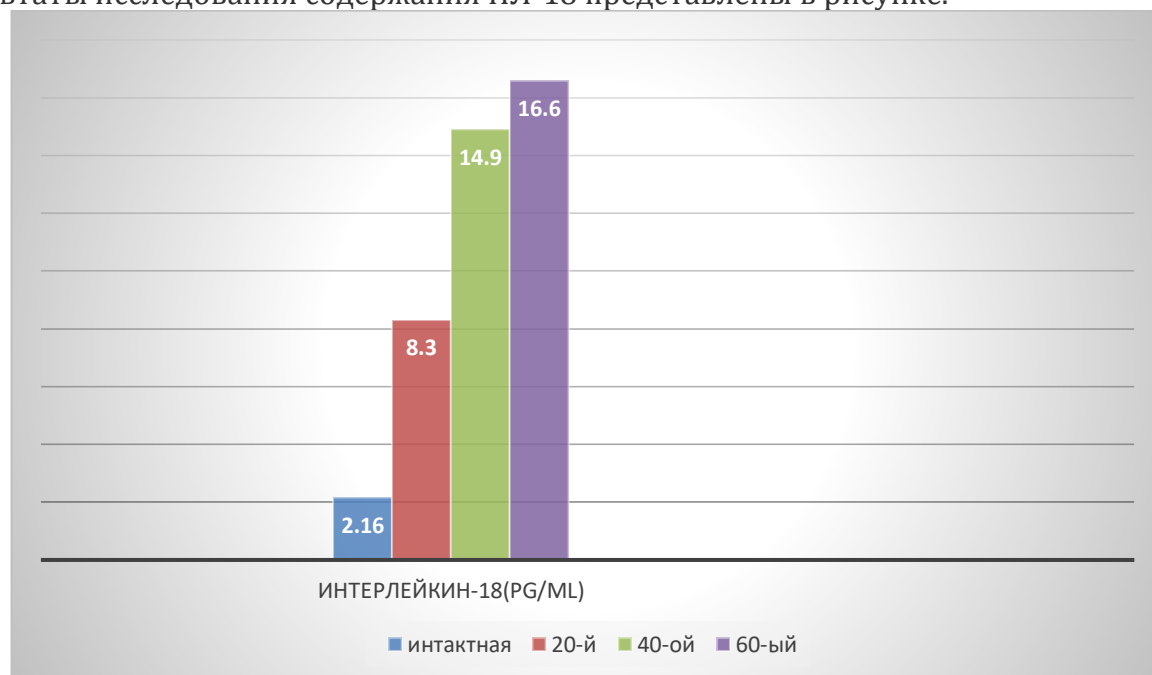


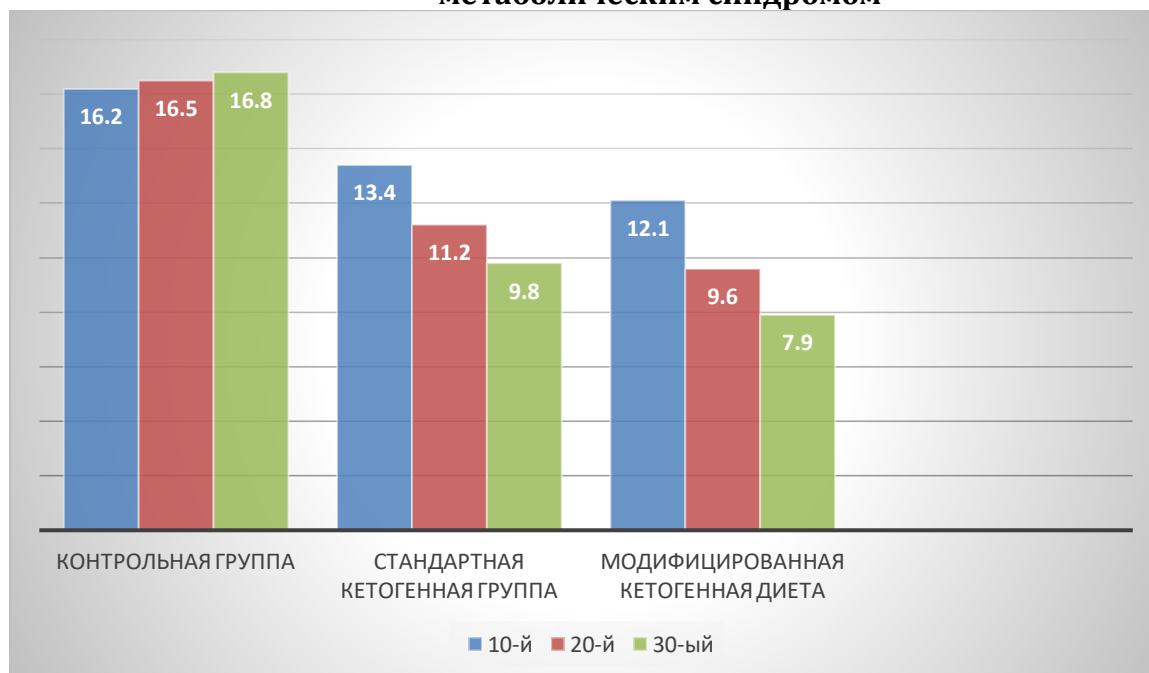
Рис. Содержание интерлейкина-18 (pg/ml) в сыворотке крови динамике развития метаболического синдрома

Как видно из данных рисунка содержание ИЛ-18 динамично возрастает в исследованные сроки по сравнению с интактной группой. На 20-, 40- и 60-ые дни исследования содержание ИЛ-18 достоверно увеличивается в 3,84; 6,9 и 7,68 раза соответственно.

Таким образом, с начала развития мс у экспериментальных животных содержание ИЛ-18 увеличивается и достигает максимума на 60-ый день эксперимента.

Результаты влияния кетогенной диеты на содержание ИЛ-18 в сыворотке крови кроликов с метаболическим синдромом представлено в диаграмма №2.

Влияние кетогенной диеты на содержание интерлейкина-18 (pg/ml) у кроликов с метаболическим синдромом



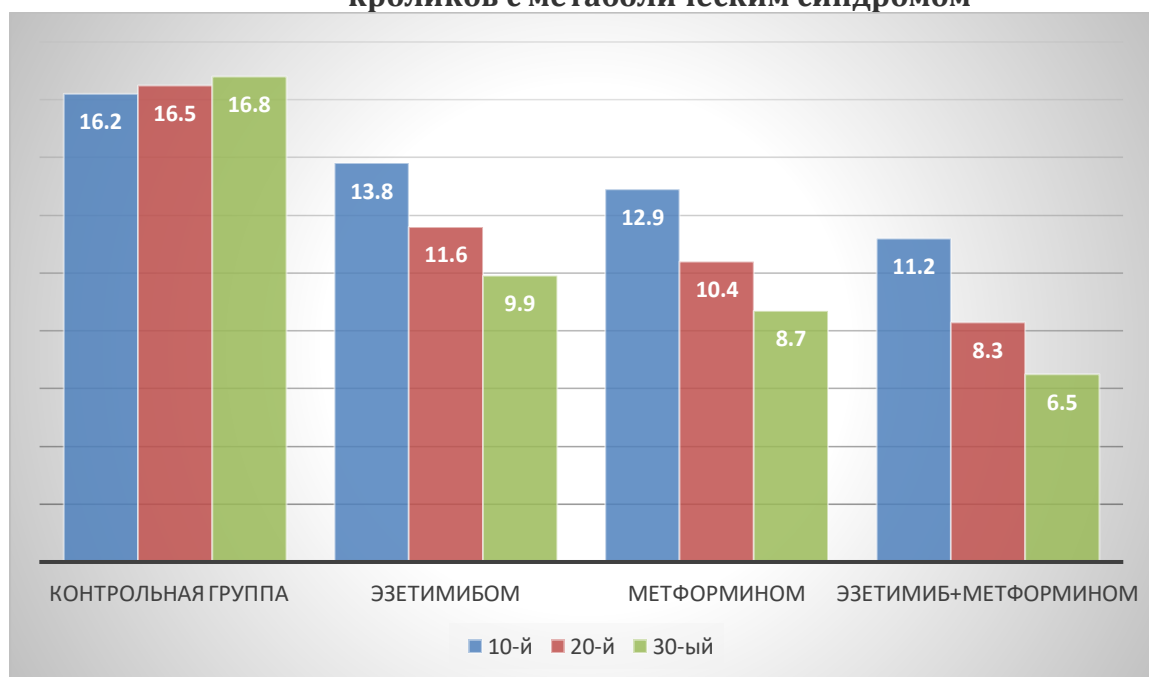
Примечание: во всех случаях $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Как видно из данных, приведенных в таблице №2, содержание ИЛ-18 в сыворотке крови кроликов с метаболическим синдромом при лечении стандартной кетогенной диетой на 10-, 20- и 30-ые дни соответственно достоверно снижается на 17,3; 32,1 и 41,7%. В то же время модифицированная кетогенная более выражено снижает содержание ИЛ-18 в сыворотке крови животных с метаболическим синдромом по сравнению со стандартной кетогенной диетой. На 10-, 20- и 30-ые дни лечения модифицированной кетогенной диетой при сравнении контрольной группой его снижение достоверно составило соответственно 25,5; 41,8 и 47%.

Таким образом, примененные нами кетогенные диеты на 30-ый день лечения более выражено снижают содержание ИЛ-18 по сравнению с предыдущими сроками лечения. Наиболее выраженное снижение содержания ИЛ-18 установлено при лечении модифицированной кетогенной диетой по сравнению со стандартной кетогенной диетой.

Результаты определения влияния эзетимиба и метформина на содержание ИЛ-18 у кроликов с метаболическим синдромом представлены в диаграмма №3.

Влияние эзетимиба и метформина на содержание интерлейкина-18 (pg/ml) у кроликов с метаболическим синдромом



Примечание: во всех случаях $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

При лечении эзетимибом содержание ИЛ-18 в сыворотке крови кроликов с метаболическим синдромом достоверно снижается на 14,8; 29,7 и 41,1% соответственно по сравнению с контрольной группой на 10-, 20- и 30-ые дни эксперимента. Лечение метформинном также привело снижению содержания ИЛ-18 в исследованные сроки, и оно составило 20,4; 36,97 и 48,2% соответственно по сравнению с контрольной группой. Комбинированное лечение эзетимибом и метформинном более выражено снижает содержание ИЛ-18 в исследованные сроки и оно составило 30,9; 50,3 и 61,3% соответственно по сравнению с контрольной группой животных.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что развитие метаболического синдрома у экспериментальных животных сопровождается выраженной активацией системного воспалительного ответа, одним из ключевых медиаторов которого является интерлейкин-18 (ИЛ-18). Установлено, что уже на ранних

этапах формирования метаболического синдрома содержание ИЛ-18 в сыворотке крови кроликов достоверно возрастает и продолжает прогрессивно увеличиваться по мере длительности эксперимента, достигая максимальных значений к 60-му дню наблюдения. Данная динамика отражает формирование хронического низкоинтенсивного воспаления, характерного для метаболического синдрома.

Известно, что ИЛ-18 относится к провоспалительным цитокинам семейства IL-1 и играет важную роль в активации врожденного иммунитета, усилении продукции других медиаторов воспаления, а также в индукции окислительного стресса и фиброзных процессов. Повышение уровня ИЛ-18 при метаболическом синдроме связано с активацией NLRP3-инфламмосомы, дисфункцией адипоцитов, инсулинорезистентностью и липотоксическим повреждением тканей, в том числе почек. В этом контексте рост ИЛ-18 может рассматриваться как ранний маркер воспалительного и метаболического дисбаланса, предшествующего развитию структурных и функциональных нарушений.

Важным результатом настоящего исследования является установление противовоспалительного эффекта кетогенных диет у кроликов с метаболическим синдромом. Применение как стандартной, так и модифицированной кетогенной диеты сопровождалось достоверным снижением содержания ИЛ-18 в сыворотке крови, при этом выраженность эффекта возрастала с увеличением длительности лечения. Наиболее значимое снижение уровня ИЛ-18 наблюдалось при использовании модифицированной кетогенной диеты, что, вероятно, связано с более сбалансированным соотношением макронутриентов и меньшей метаболической нагрузкой.

Противовоспалительное действие кетогенной диеты может быть обусловлено снижением гликемической нагрузки, уменьшением продукции провоспалительных цитокинов адипозной тканью, активацией AMPK-зависимых сигнальных путей и подавлением активности NF-κB. Кроме того, кетоновые тела, в частности β-гидроксibuтират, способны ингибировать активацию NLRP3-инфламмосомы, что приводит к снижению продукции ИЛ-18 и других медиаторов воспаления.

Фармакологическая коррекция метаболического синдрома с использованием эзетимиба и метформина также сопровождалась выраженным снижением содержания ИЛ-18 в сыворотке крови экспериментальных животных. При этом комбинированное применение данных препаратов оказалось наиболее эффективным и обеспечивало максимальное снижение уровня ИЛ-18 по сравнению с монотерапией. Это указывает на синергизм их действия в отношении воспалительных и метаболических нарушений.

Противовоспалительный эффект метформина связывают с активацией AMPK, снижением инсулинорезистентности, подавлением продукции провоспалительных цитокинов и уменьшением окислительного стресса. Эзетимиб, в свою очередь, снижает всасывание холестерина в кишечнике, уменьшает липотоксичность и воспалительную активацию макрофагов. Совместное применение данных препаратов позволяет воздействовать на различные звенья патогенеза метаболического синдрома, что приводит к более выраженному снижению уровня ИЛ-18.

Таким образом, результаты исследования подтверждают патогенетическую значимость ИЛ-18 как маркера хронического воспаления при метаболическом синдроме и демонстрируют эффективность диетической и медикаментозной коррекции в снижении его уровня. Определение ИЛ-18 в сыворотке крови может рассматриваться как перспективный инструмент для оценки выраженности воспалительного процесса и эффективности проводимой терапии при метаболическом синдроме.

Таким образом, более выраженное снижение содержания ИЛ-18 в сыворотке крови кроликов с метаболическим синдромом происходит при сочетанном применении

эзетимиба с метформином в течении 30днев лечения.

Приведенные данные указывают на то, что определение ИЛ-18 в крови дает ценную информацию для своевременного вмешательства и защиты почек у пациентов с метаболическим синдромом.

Заключение.

Проведённое экспериментальное исследование показало, что развитие метаболического синдрома у кроликов сопровождается прогрессирующим повышением содержания интерлейкина-18 в сыворотке крови, отражающим формирование хронического системного воспаления. Установлено, что увеличение уровня ИЛ-18 носит время зависимый характер и достигает максимальных значений к 60-му дню моделирования метаболического синдрома, что подтверждает его участие в патогенезе воспалительных и метаболических нарушений.

Применение кетогенных диет у экспериментальных животных с метаболическим синдромом приводит к достоверному снижению содержания ИЛ-18, при этом выраженность противовоспалительного эффекта возрастает с увеличением длительности лечения. Наиболее значимое снижение уровня ИЛ-18 отмечено при использовании модифицированной кетогенной диеты, что свидетельствует о её более высокой эффективности в коррекции воспалительных процессов по сравнению со стандартной кетогенной диетой.

Фармакологическая коррекция метаболического синдрома с использованием эзетимиба и метформина сопровождается выраженным снижением уровня ИЛ-18 в сыворотке крови. Комбинированное применение эзетимиба и метформина обеспечивает наиболее выраженный противовоспалительный эффект, превосходящий результаты монотерапии, что указывает на синергизм их действия в отношении ключевых звеньев патогенеза метаболического синдрома.

Таким образом, интерлейкин-18 может рассматриваться как информативный биомаркер хронического воспаления при метаболическом синдроме, отражающий тяжесть патологического процесса и эффективность проводимой коррекции. Диетическая и медикаментозная терапия, направленная на снижение метаболической и воспалительной нагрузки, способствует значимому уменьшению уровня ИЛ-18 и может рассматриваться как перспективный подход к профилактике прогрессирования метаболических и ассоциированных с ними осложнений.

Использованная литература

1. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *JAMA*. 2019 Dec 24;322(13):1294–1304;
2. Hall JE, Guyton AC. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Elsevier. 2021. Chapter: Renal Regulation of Body Fluids and Homeostasis. PMID: 33931265;
3. Kawanami D, Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Akamine T, Yokota T, Utsunomiya K. SGLT2 inhibitors as a therapeutic option for diabetic nephropathy. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 10;21(18):E6825;
4. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Feb 25;7(1):52. doi: 10.1038/s41572-021-00284-z;
5. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Mar;32(3):742–751;
6. Liu Y, Chen X, Huang S, et al. Inflammation and fibrosis in diabetic kidney disease: new insights and therapeutic perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 18;13:960212;
7. McCullough PA, Shaw AD, Haase M, Bouchard J, Waikar SS, Siew ED, Murray PT, Mehta RL. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup

- statements from the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference. *Kidney Int.* 2021 Apr;99(4):817–835;
8. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, García-Pérez J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2021 Jun;17(6):327–340;
 9. Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(2):294–309;
 10. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R, Bell M, Forni L. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference. *Nat Rev Nephrol.* 2022 Jun;18(6):351–369;
 11. Pavkov ME, Nelson RG, Knowler WC, Cheng YJ, Krolewski AS, Niewczas MA. Elevation of urinary IL-18 precedes the development of diabetic kidney disease and predicts progression. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4):880–889
 12. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Jul;74(7):1075–1093.
 13. White C.A, Akbari A., Allen C., et al. Simultaneous glomerular filtration rate determination using inulin, iohexol, and ^{99m}Tc-DTPA demonstrates the need for customized measurement protocols. *Kidney Int.* 2021; 99 (4): 957-66.
 14. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, Meersch M. Effect of early versus delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2022 Jan;18(1):7–20;
 15. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2021 Mar 8;25(1):111;