



Карабаева Гулчехра Худойбердиевна

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

**СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИ ЯЛЛИГЛАНИШ МЕХАНИЗМЛАРИДА КАСПАЗА-1 ВА ПИРОПТОЗ**

Карабаева Гулчехра Худойбердиевна

Самарканд Давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

**CASPASE-1 AND PYROPTOSIS IN MECHANISMS OF INFLAMMATION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE**

Karabaeva Gulchehra Khudojberdievna

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: [info@sammu.uz](mailto:info@sammu.uz)

**Резюме.** Сурункали буйрак касаллиги доимий яллигланиш, буйрак тўқимасининг зарарланиши ва фиброз билан таърифланади. Бу жараёнларда каспаза-1 асосий роль ўйнайди, у инфламмасомани, IL-1 $\beta$  ва IL-18 яллигланиши олди ситокинларини фаоллаштиради, шунингдек пироптозни қўзғатади. СБКда каспаза-1 фаоллашуви уремик токсинлар, оксидланиш стресси ва метаболит бузилишлар билан боғлиқ бўлиб, бу тўқималарнинг шикастланиши ва фиброгенезни кучайтиради. Каспаза-1 нинг юқори экспрессияси буйрак биоптатлари ва экспериментал моделларда аниқланган, бу эса уни истиқболли биомаркер ва терапевтик нишонга айлантиради.

**Калит сўзлар:** Сурункали буйрак касаллиги, каспаза-1, пироптоз, инфламмасома.

**Abstract.** Chronic kidney disease is characterized by persistent inflammation, renal tissue damage and fibrosis. Caspase-1 plays a key role in these processes, activating the inflammasome, proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and IL-18, and triggering pyroptosis. In CKD, caspase-1 activation is driven by uremic toxins, oxidative stress, and metabolic disturbances, which increases tissue damage and fibrogenesis. Increased expression of caspase-1 has been detected in renal biopsy specimens and experimental models, making it a promising biomarker and therapeutic target.

**Keyword:** Chronic kidney disease, caspase-1, pyroptosis, inflammasome.

**Актуальность.** Хроническая болезнь почек является одной из наиболее важных медико-социальных проблем на сегодняшний день, охватывая до 10-15% взрослого населения мира. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения и Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease), хроническая болезнь почек входит в список ведущих причин смерти, а число пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которые нуждаются заместительной почечной терапии, ежегодно увеличивается. При этом хроническая болезнь почек не оказывает влияния только лишь на почки, поражая их. Данная патология имеет системное влияние на весь организм, увеличивая риск сердечно-сосудистых заболеваний, иммунных нарушений, инфекционных осложнений и снижения качества жизни. Несмотря на то, что происходят усовершенствования в диагностике и лечении, темпы прогрессирования заболевания остаются высокими, а эффективные методы, направленные на па-

тогенетическое вмешательство в воспалительные процессы, пока ограничены [3, 7, 10].

Хроническое стерильное воспаление признано ключевым механизмом, участвующим в прогрессировании хронической болезни почек. В последние годы накоплены достаточные данные о том, что активация врождённого иммунного ответа, особенно через молекулы инфламмосомы и каспазу-1, играет немаловажную роль в формировании и поддержании воспалительного очага в почечной ткани. Каспаза-1 активирует IL-1 $\beta$  и IL-18 - цитокины, обладающие способностью привлекать и активировать воспалительные клетки, усилить окислительный стресс, стимулировать фибробласты и запускать фиброз. Одновременно, активация пироптоза приводит к разрушению клеток почечного эпителия и эндотелия, усугубляя повреждение нефрона [1, 4, 6, 8, 9].

Интерес к разработке молекул-ингибиторов компонентов инфламмосомы и каспазы-1 в качестве терапевтического подхода при хронической

болезни почек растет, что и определяет актуальность изучения каспазы-1 и пироптоза. Исследования показывают нам, что подавление активности каспазы-1 может замедлить воспаление, снизить уровень цитокинов, уменьшить выраженность повреждения и фиброза почек, а также замедлить прогрессирование заболевания [2, 5, 9].

Таким образом, изучение молекулярных механизмов активации каспазы-1 и запускаемого ею пироптоза представляет собой перспективное направление исследований, которое и расширяет наше понимание процессов воспаления при хронической болезни почек, и закладывает основу для новых методов лечения и профилактики прогрессирования хронической почечной недостаточности.

**Цель исследования.** Целью данного исследования является всесторонний анализ роли каспазы-1 и пироптоза в механизмах воспаления при хронической болезни почек. В рамках, поставленной нами, цели, рассматриваются пути активации каспазы-1 через инфламмосомы на молекулярном уровне, её участие в выработке провоспалительных цитокинов, а также значение пироптоза как формы воспалительно-опосредованной клеточной гибели. Особое внимание уделяется значению этих процессов в развитии и прогрессировании хронического воспаления, повреждении почечной ткани и формировании интерстициального фиброза при хронической болезни почек. Также, на основе анализа современных научных публикаций, рассматриваются возможности терапевтического воздействия на цепочку инфламмосомы/каспазы-1 с целью замедления течения заболевания и улучшения прогноза пациентов.

**Материалы и методы исследования.** Данное исследование выполнено в форме аналитического обзора с использованием информации современной научной литературы, опубликованной в авторитетных международных и отечественных источниках. Основу анализа составили оригинальные статьи, обзоры, метаанализы и экспериментальные исследования, доступные в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, а также публикации в профильных нефрологических и иммунологических журналах за период 2010–2025 годов. Нами были включены работы, посвящённые изучению роли каспазы-1, инфламмосом, интерлейкинов IL-1 $\beta$  и IL-18, а также пироптоза в контексте хронического воспаления и почечной патологии [1, 7].

Для отбора источников применялись следующие критерии:

- фокус на механизмах врождённого иммунного ответа при ХБП;
- наличие молекулярных и клеточных данных о каспазе-1 и инфламмосомах;

- исследования на животных моделях ХБП (включая мышинные и крысинные модели с индуцированным почечным повреждением);

- биопсийные и постмортальные данные почечной ткани у пациентов с различными стадиями ХБП;

- клинические исследования, в которых изучалась экспрессия каспазы-1, IL-1 $\beta$ , IL-18 и компонентов инфламмосомы в крови, моче и почечной ткани больных.

Методологический подход представляет собой сравнительный анализ полученных данных, сопоставление сведений о путях активации каспазы-1, механизмах пироптоза, и их связи с прогрессированием хронической болезни почек. Особое внимание уделялось установлению потенциальных терапевтических мишеней и анализу эффективности ингибиторов каспазы-1 и инфламмосомы в доклинических и клинических условиях.

**Результаты исследования.** Результаты проведенного нами анализа, показывают, что каспаза-1 и пироптоз играют ключевую, сложную роль в патогенезе хронической болезни почек, являясь не только подобно медиаторам воспаления, но и катализаторами прогрессирующего почечного повреждения и фиброза. Понимание этих механизмов на клеточном и молекулярном уровне дает возможность глубже осознать взаимосвязь между активацией врождённого иммунитета, нарушением структурной целостности нефрона и ухудшением функций почек. Ниже нами представлены подробные результаты, основанные на систематизированной информации из рецензируемых источников [6, 10].

1. Механизмы активации каспазы-1 в почечной ткани при хронической болезни почек.

Каспаза-1 активируется в составе инфламмосом - белковых сенсорных комплексов, основными из которых в контексте хронической болезни почек выступают NLRP3, AIM2 и NLRC4. Среди них наиболее изученной является NLRP3-инфламмосома, которая активируется под действием таких факторов, как уремические токсины (индоилуксусная кислота, p-крезол, креатинин); гипергликемия и продукты гликации (AGEs); кристаллы мочевой кислоты, оксалата кальция, холестерина; окислительный стресс (в частности, через митохондриальную дисфункцию и высвобождение mtDNA); гипоксия, ацидоз и ишемия/реперфузия [3, 8, 10].

Активация NLRP3-инфламмосомы ведёт к утрате адаптерного белка ASC и рекрутированию прокаспазы-1 с последующей активацией реакций, ускоряющимися собственными продуктами. Исследования на моделях 5/6 нефрэктомии у крыс, диабетической нефропатии у мышей и у пациентов с терминальной хронической болезнью почек показали, что выраженность NLRP3, ASC и ак-

тивной каспазы-1 значимо повышена в канальцевом эпителии, клубочках и в интерстиции почечной ткани.

2. Активация провоспалительных цитокинов и формирование персистирующего воспаления.

Активированная каспаза-1 ведет к расщеплению пептидных связей в неактивных формах IL-1 $\beta$  и IL-18 в их зрелые формы, которые синтезируются клетками и запускают воспалительный каскад. IL-1 $\beta$  усиливает выраженность молекул, находящихся на мембране клеток и выполняющие роль клеточных рецепторов (ICAM-1, VCAM-1), способствует движению моноцитов и нейтрофилов в интерстициальное пространство почки. Кроме того, IL-1 $\beta$  индуцирует экспрессию MCP-1 (CCL2), усиливающего направление движения мононуклеарных клеток, и TGF- $\beta$ 1, который стимулирует фиброз [3, 8].

IL-18 активирует натуральные киллеры и Th1-лимфоциты, повышает продукцию IFN- $\gamma$ , усиливает экспрессию MHC II на антиген-презентирующих клетках и, таким образом, способствует переходу воспаления из острой фазы в хроническую.

Исследования показали, что IL-1 $\beta$  и IL-18 в моче и плазме крови имеют связь с уровнями креатинина и альбуминурии. Эти цитокины сообщены с ускоренным снижением скорости клубочкового фильтра и тяжестью морфологических изменений. В почечных биоптатах при IgA-нефропатии, FSGS и диабетической нефропатии наблюдаются высокие уровни экспрессии IL-1 $\beta$  и IL-18 в инфильтрирующих макрофагах и канальцевом эпителии.

3. Пироптоз - воспалительная клеточная смерть как механизм повреждения нефрона.

Пироптоз представляет собой высокоспецифическую форму программируемой клеточной гибели, запускаемую каспазой-1. Ключевым моментом молекулярной цепи является расщепление и активация газдермина D (GSDMD), который образует поры диаметром 10-15 нм в плазматической мембране, что приводит к осмотическому отеку, лизису клетки и высвобождению провоспалительного содержимого (DAMPs, IL-1 $\beta$ , IL-18).

Экспериментальные данные наглядно показывают, что пироптоз характерен для эпителиальных клеток проксимальных канальцев (особенно чувствительных к окислительному и уремическому стрессу); подоцитов (приводя к нарушению фильтрационного барьера); мезангиальных клеток (усиливая гломерулосклероз); эндотелиальных клеток (вызывая капиллярпатию и ишемию).

На животных моделях вышедший из строя ген GSDMD приводит к уменьшению некротических и воспалительных очагов в корковом веще-

стве почек, снижению уровней IL-1 $\beta$  и креатинина в крови, уменьшению интерстициального фиброза. Это напрямую указывает на особую роль пироптоза как механизма разрушения паренхимы.

4. Фиброз как результат каскада каспазы-1/IL-1 $\beta$ /пироптоз.

Хроническая активация инфламмосомы не только инициирует воспаление, но и напрямую участвует в фиброзе. IL-1 $\beta$  и IL-18 усиливают секрецию TGF- $\beta$ 1, который активирует SMAD-зависимые пути в эпителиальных клетках, давая толчок эпителиально-мезенхимальному переходу. Это приводит к формированию активированных миофибробластов, синтезирующих коллаген I, III и фибронектин.

Кроме того, пироптоз разрушает эпителий канальцев, способствуя потере их репаративного потенциала и активации интерстициальных фибробластов. Таким образом, каспаза-1 способствует переходу воспаления в фиброзную стадию заболевания, что подтверждается повышенными уровнями  $\alpha$ -SMA и коллагена I в моделях с активной инфламмосомой.

5. Биомаркеры и клинические корреляты.

У пациентов с хронической болезнью почек повышенные уровни каспазы-1, IL-1 $\beta$ , IL-18, GSDMD и компонентов инфламмосомы в моче и сыворотке крови напрямую взаимосвязаны с более высоким уровнем протеинурии; снижением скорости клубочковой фильтрации; высокой активностью воспалительных инфильтратов по данным биопсии; выраженным интерстициальным фиброзом. Также показано, что движения и изменения этих биомаркеров может отражать ответ на терапию и служить прогностическим параметром прогрессирования заболевания.

6. Терапевтический потенциал мишеней каспазы-1.

Многочисленные исследования подтверждают эффективность ингибиторов каспазы-1 (VX-765), NLRP3 (MCC950), IL-1 $\beta$  (анакинра, канакинумаб) и GSDMD в доклинических моделях. VX-765 снижает уровни IL-1 $\beta$ , IL-18, замедляет пироптоз, уменьшает степень фиброза и сохраняет функцию почек. MCC950 блокирует активацию NLRP3 и замедляет воспаление и ремоделирование ткани.

Использование ингибиторов пироптоза может стать новым направлением в нефропротекции - особенно на фоне неэффективности стандартной терапии ингибиторами РААС или SGLT2 в поздних стадиях заболевания.

Сопоставляя и анализируя полученные данные, мы видим, что каспаза-1 и пироптоз являются наиболее важными звеньями воспалительного каскада при хронической болезни почек. Они обеспечивают связь между первичным повреждением и переходом в хроническое воспаление,

разрушением нефронов и формированием фиброза. Их активация — это не вторичный эффект болезни, а патогенетически значимый механизм, способный быть эффективной мишенью в терапии хронической почечной недостаточности.

**Выводы.** Анализ современной научной литературы и результатов экспериментальных исследований демонстрирует, что каспаза-1 и активируемый ею пироптоз играют ключевую роль в патогенезе хронической болезни почек, представляя собой центральным звеном в формировании и поддержании стерильного воспаления, прогрессирующего почечного повреждения и фиброза. Активация инфламмосомы, особенно NLRP3-типа, приводит к активации каспазы-1, которая, в свою очередь, инициирует процессинг провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18, а также запускает пироптоз через активацию газдермина D. Эти процессы усиливают привлечение иммунных клеток, повреждают клетки почечного эпителия и эндотелия, способствуют нарушению целостности нефрона и формированию фиброзного изменения ткани.

Каспаза-1 и пироптоз присутствуют во всех стадиях хронической болезни почек - от раннего воспаления до терминального склероза и утраты функции органа. Морфологические, молекулярные и клинико-лабораторные исследования подтверждают, что повышенная выраженность каспазы-1 и её активность взаимосвязаны с тяжестью заболевания, снижением скорости клубочковой фильтрации, выраженностью протеинурии и степенью интерстициального фиброза. Кроме того, каспаза-1 и пироптоз связаны с нарушением репаративных процессов и сдерживают восстановление почечной структуры после повреждения.

Появление новых препаратов, направленных на подавление компонентов инфламмосомы, каспазы-1, IL-1 $\beta$ , IL-18 и газдермина D, открывает возможности для разработки патогенетически обоснованных стратегий лечения хронической болезни почек, особенно в сочетании с уже существующими нефропротективными средствами. Эти мишени могут стать как диагностическими биомаркерами активности заболевания, так и эффективными точками вмешательства в воспалительно-фиброзный каскад.

Таким образом, понимание роли каспазы-1 и пироптоза в механизмах воспаления при ХБП углубляет патофизиологическую модель заболевания и формирует основу для инновационных подходов к его лечению и замедлению прогрессирования хронической почечной недостаточности.

#### Литература:

1. Ризаев Ж. А., Хусанбаева Ф. А. Проверка эффективности предложенной схемы лечения стоматологических заболеваний у пациентов с хро-

нической болезнью почек //Journal of reproductive health and uro-nephrology research. – 2022. – С. 54.  
2. Ризаев Ж. А., Гадаев А. Г., Абдувакилов Ж. У. Некоторые аспекты патогенеза патологии пародонта при хронической болезни почек //Ozbekiston tibbiyot jurnali. – 2017. – С. 70.  
3. Ризаев Ж. А., Агабабян И. Р. Место статинов в лечении хронического пародонтита у больных атеросклерозом коронарных артерий //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2026. – №. 12. – С. 62-67.  
4. Ризаев Ж. А. и др. Нуждаемость в лечении заболеваний пародонта у пациентов с системными васкулитами и ковид-19 //Прикладные информационные аспекты медицины. – 2022. – Т. 25. – №. 4. – С. 40-45.  
5. Ризаев Ж. А., Гадаев А. Г., Абдувакилов Ж. У. Изменения тканей пародонта у больных хронической болезнью почек //Журнал «Стоматология. – 2017. – №. 1. – С. 66.  
6. Хусанбаева Ф. А., Ризаев Ж. А., Кубаев А. С. Проявления хронической болезни почек в полости рта //Доктор ахборотномаси. – 2021. – №. 4. – С. 101.  
7. Хусанбаева Ф. А., Ризаев Ж. А. Эффективность лечения стоматологических заболеваний у больных хронической болезнью почек //Санкт-Петербургский медико-социальный институт. – 2022. – 2022. – Т. 1. – С. 21.  
8. Vilaysane A., et al. The NLRP3 inflammasome promotes renal inflammation and contributes to CKD // Journal of the American Society of Nephrology. — 2010. — Vol. 21, No. 10. — P. 1732–1744.  
9. Wang Y., et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin // Nature. — 2017. — Vol. 547. — P. 99–103.  
10. Zhuang Y., et al. Caspase-1 inhibition alleviates renal damage in diabetic nephropathy by reducing pyroptosis and inflammation // Inflammation Research. — 2020. — Vol. 69. — P. 1015–1026.

#### **КАСПАЗА-1 И ПИРОПТОЗ В МЕХАНИЗМАХ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

Карабаева Г.Х.

**Резюме.** Хроническая болезнь почек характеризуется персистирующим воспалением, повреждением почечной ткани и фиброзом. Ключевую роль в этих процессах играет каспаза-1, активирующая инфламмосому, провоспалительные цитокины IL-1 $\beta$  и IL-18, а также запускающая пироптоз. При ХБП активация каспазы-1 обусловлена уремическими токсинами, окислительным стрессом и метаболическими нарушениями, что усиливает повреждение тканей и фиброгенез. Повышенная экспрессия каспазы-1 выявлена в почечных биоптатах и экспериментальных моделях, что делает её перспективным биомаркером и терапевтической мишенью.

**Ключевые слова:** Хроническая болезнь почек, каспаза-1, пироптоз, инфламмосома.