

© А.Г. Гадаев, Р.К. Дадабаева, 2024
УДК 616-056.52 : 616.61]-07 : 616.633.962.3 +612.398.145.3

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-72-79
EDN: QIIOTX

ОЦЕНКА РОЛИ АЛЬБУМИНУРИИ И УРОМОДУЛИНА В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК ПРИ НЕКОТОРЫХ ФЕНОТИПАХ ОЖИРЕНИЯ

Абдигаффар Гадаевич Гадаев¹✉, Раъно Кудратовна Дадабаева²

¹ Кафедра внутренних болезней в семейной медицине № 2, Ташкентская медицинская академия, г.Ташкент, Республика Узбекистан;
² кафедра повышения квалификации врачей, Ташкентская медицинская академия, г.Ташкент, Республика Узбекистан

¹ abgadaev@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-9103-3358>
² rdadabaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-7518-8144>

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучение взаимосвязи биологических маркеров, отражающих поражения почек с их функциональным состоянием, а также с клиническими, метаболическими, гормональными и иммуновоспалительными показателями при некоторых фенотипах ожирения. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании приняли участие 224 узбекские женщины, страдающие ожирением, которые были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 133 женщин с метаболически осложненным ожирением, средний возраст $42,0 \pm 0,5$; 2-ю группу составила 91 женщина с метаболически здоровым ожирением, средний возраст $41,7 \pm 0,7$. Контрольную группу составили 45 здоровых добровольцев [женщины, средний возраст $43,2 \pm 0,8$, индекс массы тела (ИМТ) < 30 кг/м², окружность талии менее 80 см]. В группах наблюдения определяли антропометрические показатели, АД, биохимические анализы и липидный спектр крови, уровень лептина, инсулина, цистатина С и уромодулина в сыворотке крови, градации микроальбуминурии в моче, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации по цистатину С и креатинину и сравнивали полученные показатели. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При обоих фенотипах ожирения уровень микроальбуминурии и цистатина С достоверно увеличивались в 1-й группе по сравнению с этими показателями во 2-й и контрольной группах, а концентрация уромодулина в сыворотке крови, наоборот, снижалась по сравнению с показателями 2-й и контрольной групп. Динамика этих показателей ассоциировалась со снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации, особенно в 1-й группе. Также повышение индекса массы тела характеризовалось увеличением кардиометаболических нарушений, повышением градации микроальбуминурии, снижением уровня уромодулина в сыворотке крови и цитокинемией ($p < 0,001$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При обоих фенотипах ожирения повышение степени ожирения проявлялось увеличением уровня кардиометаболического риска, а также нарастанием субклинического поражения почек. Считаем целесообразным определение концентрации уромодулина и цистатина С в сыворотке крови и оценку градации микроальбуминурии для ранней диагностики дисфункции почек при ожирении.

Ключевые слова: ожирение, микроальбуминурия, расчетная скорость клубочковой фильтрации, уромодулин, провоспалительные цитокины

Для цитирования: Гадаев А.Г., Дадабаева Р.К. Оценка роли альбуминурии и уромодулина в ранней диагностике нарушений функций почек при некоторых фенотипах ожирения. *Нефрология* 2024;28(1):72-79. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-72-79. EDN: QIIOTX

ASSESSMENT OF THE ROLE OF ALBUMINURIA AND UROMODULIN IN THE EARLY DIAGNOSIS OF RENAL FUNCTION DISORDERS IN SOME TYPES OF OBESITY PHENOTYPES

Abdigaffar G. Gadaev¹✉, Rano K. Dadabayeva²

¹ Department of N2 Internal Medicine of Family Medicine, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan
² Department of Advanced medical training, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

¹ abgadaev@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-9103-3358>
² rdadabaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-7518-8144>

ABSTRACT

THE AIM: to study of the relationship of biological markers reflecting damage of the kidneys with its functional state, as well as with clinical, metabolic, hormonal parameters and immunoinflammatory processes in obesity phenotypes. **PATIENTS AND METHODS:** The study involved 224 obese Uzbek women who were divided into 2 groups according to the recommended criteria for metabolic syndrome: group 1 consisted of 133 women diagnosed with metabolic complicated obesity,

average age 42.0±0.5; Group 2 consisted of 91 women diagnosed with metabolic healthy obesity, average age 41.7±0.7. The control group consisted of 45 healthy volunteers (women, mean age 43.2±0.8, body mass index <30 kg/m², waist circumference less than 80 cm). In the observation groups, anthropometric indicators, blood pressure, biochemical tests and blood lipid spectrum, levels of leptin, insulin, cystatin C and uromodulin in the blood serum, gradations of microalbuminuria in urine were determined, the glomerular filtration rate was calculated for cystatin C and creatinine and the obtained indicators were compared. **RESULTS.** In both obesity phenotypes, the amount of microalbuminuria and cystatin C significantly increased in group 1 compared to these indicators in group 2 and the control group, and the amount of uromodulin in the blood serum, on the contrary, decreased compared to the indicators in group 2 and control group ($r < 0.001$). An increase in the gradation of microalbuminuria and cystatin C and a decrease in the amount of uromodulin in the blood serum in both groups was expressed by a decrease in the estimated glomerular filtration rate, which was clearly expressed in group 1 ($\chi^2 = 4.5$, $r = 0.034$). Also, an increase in body mass index was characterized by an increase in cardiometabolic disorders, an increase in the gradation of microalbuminuria, a decrease in the level of uromodulin in the blood serum and cytokinemia ($p < 0.001$). **CONCLUSION.** In both obesity phenotypes, an increase in the degree of obesity was manifested by an increase in the level of cardiometabolic risk, as well as an increase in subclinical kidney damage. It is considered appropriate to determine the amount of uromodulin and cystatin C in blood serum and assess the gradation of microalbuminuria in the early diagnosis of renal dysfunction in obesity.

Key words: obesity, microalbuminuria, estimated glomerular filtration rate, uromodulin, proinflammatory cytokines

For citation: Gadaev A.G., Dadabayeva R.K. Assessment of the role of albuminuria and uromodulin in the early diagnosis of renal function disorders in some types of obesity phenotypes. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(1):72-79. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-72-79. EDN: QHOTX

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы избыточная масса тела и ожирение превратились в глобальные эпидемии как в развитых, так и в развивающихся странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2021), с 1975 по 2016 год число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое; в 2016 году более 1,9 миллиарда взрослых старше 18 лет имели избыточную массу тела, из них свыше 650 миллионов страдали ожирением. Помимо сердечно-сосудистых и эндокринологических последствий ожирения и нефропатии, связанные с ним, характеризующиеся протеинурией, снижением клубочковой фильтрации и прогрессирующим фиброзом, являются широко распространенным состоянием в клинической практике. По данным исследований Колумбийского университета, повышение ИМТ положительно коррелирует с риском развития хронической болезни почек (ХБП): вероятность развития заболевания увеличивается пропорционально повышению ИМТ. Поэтому нефропатии, связанные с ожирением, в настоящее время остаются одной из актуальных проблем медицины [24, 35].

Д'Агати и соавт. указывают, что ожирение является метаболическим заболеванием, которое играет важную роль в возникновении ХБП [26]. Пандемия ожирения привела к развитию ассоциированной с ним гломерулопатии, характеризующейся субнефротической протеинурией, гломеруломегалией и прогрессирующим снижением функции почек. При ожирении возникает клубочковая гиперфильтрация, что может приводить к развитию фокально-сегментарного гломерулосклероза [17, 33]. При ожирении нарушается функция эндотелиальных клеток, в том числе

капилляров клубочков, что ассоциируется с альбуминурией. Во многих проведенных научных исследованиях альбуминурию рассматривают не только как субклинический признак изменений в почках, но и как маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний [2, 8, 12, 16, 27, 29].

Также в последние годы некоторыми авторами высказано предположение, что уромодулин или белок Тамма–Хорсфалла, который экспрессируется в эпителиальных клетках восходящей петли Генле и начальных отделах дистальных канальцев, можно использовать для ранней диагностики тубулопатии [13, 26]. В физиологических условиях уромодулин участвует в водно-солевом обмене, почечном и системном ответе на воспалительные процессы, формировании кристаллов солей и может рассматриваться в качестве иммуномодулятора и системного антиоксиданта [8, 9, 11]. Снижение концентрации уромодулина в сыворотке крови и моче коррелирует с обострением бактериальной инфекции мочевыводящих путей, повышенным камнеобразованием, гиперурикемией, клубочковой гипертензией, атрофией канальцев, а его количество прямо коррелирует с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) и обратно коррелирует с протеинурией [3, 9, 10, 19, 20, 24, 26, 28]. Кроме того, сывороточный уровень уромодулина ассоциируется с наличием сахарного диабета. [5, 30]. В последние годы особо подчеркивается, что при ранней диагностике дисфункции почек и оценке тубулоинтерстициального фиброза уромодулин предпочтительнее цистатина С (CysC), альбуминурии и других биологических маркеров ХБП [24, 32, 34].

Целью исследования явилось изучение взаимосвязей биологических маркеров поражения

почечных клубочков и канальцев при фенотипах ожирения, с функциональным состоянием почек, клинико-метаболическими, гормональными показателями и иммуновоспалительными процессами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 224 женщины репродуктивного возраста (15–49 лет), узбекской национальности, страдающие ожирением. Для включения в исследование учитывались следующие критерии: женщины в возрасте 15–49 лет, индекс массы тела ≥ 30 кг/м², окружность бедер > 80 см, артериальная гипертензия 1–2 степени, отсутствие инсулинорезистентности и клинических признаков поражения почек (отсутствие заболеваний почек в анамнезе, патологических изменений почечных сосудов и паренхимы при ультразвуковом исследовании, изменений при рутинных анализах осадка мочи и протеинурии), а также наличие добровольного информированного согласия на участие в нем.

Первоначально нами были определены антропометрические показатели женщин [ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ]. У всех пациенток фиксировали офисное АД, в сомнительных случаях проводилось ежедневное домашнее мониторирование АД. Наблюдаемые женщины были разделены на 2 группы по критериям метаболического синдрома (ВОЗ, 2016; Международная диабетическая федерация, 2009): в 1-группу вошли 133 женщины с метаболически осложненным ожирением (МОО), под которым понимали наличие ИМТ более 30 кг/м² в сочетании с артериальной гипертензией и дислипидемией, средний возраст которых составлял 42,0 \pm 0,5 лет; 2-ю группу составили 91 женщина с метаболически здоровым ожирением (МЗО), под которым понимали наличие ИМТ более 30 кг/м² без артериальной гипертензии, средний возраст 41,7 \pm 0,7 года. Контрольную группу составили 45 практически здоровых женщин без ожирения, артериальной гипертензии и дислипидемии. ИМТ составил 37,4 \pm 0,3 в 1-й группе и 35,7 \pm 0,3 кг/м² во 2-й группе ($p < 0,001$), I степень ожирения – 34,6% в 1-й группе (46 чел.), во 2-й группе – 48,4% (44 чел.), II степень ожирения – 33,8% (45 чел.) в 1-й группе, 28,6% (26 чел.) во 2-й группе ($p < 0,01$), III степень ожирения – 31,6% (42 чел.) в 1-й группе, 23,0% (21 чел.) во 2-й группе ($p < 0,001$) были установлены у обследуемых женщин. В 1-й группе у 52,7% (70 чел.) была зафиксирована артериальная гипертензия (АГ) I степени, у 47,3% (63 человека) – АГ II степени, средняя продолжительность АГ составила 3,2 \pm 1,3 года. Описание женщин, участвовавших в исследовании, представлено в табл. 1.

Таким образом, 1-я группа была представлена более тяжелым течением ожирения по сравнению со 2-й группой.

Общий и биохимический анализы крови, коагулограмму, липидный спектр и уровни мочевой кислоты, лептина, инсулина в сыворотке крови определяли с помощью аппарата «Stat Fax 2100» (США) в иммуноферментной лаборатории Главного Управления медицины при Администрации Президента Республики Узбекистан. Концентрацию уромодулина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реагентов ТНР человека («Tamm-Horsfall Glycoprotein», ELISA, США). Чувствительность теста составила 0,94 нг/мл. Референсное значение уромодулина составило 111,3 [100,2; 128,8] нг/мл. Концентрацию цистатина С (CysC) в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием реагента «ИФА-CST3» (ООО «Хеликон», Россия). Его референсный показатель составлял 1,01 [0,85; 1,1] нг/мл. Альбуминурию определяли с использованием реагента «Микроальбумин» («ORGENTEC», Германия). Чувствительность составляла 0,5 мкг/мл. Референсный показатель альбуминурии равнялся 12,02 [5,0; 16,0] мг/мл.

Наряду с вышеуказанными показателями, определяли интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа (α -ФНО) и С-реактивный белок (СРБ) в сыворотке крови, референсные показатели ИЛ-6, α -ФНО и СРБ составили 1,3 [0,7; 2,5] нг/мл, 1,7 [1,1; 2,9] нг/мл и 1,8 [1,2; 3,0] мг/мл соответственно. Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывали по креатинину (СКД-ЕРІ, 2009) и по цистатину С (CysC) по формуле $рСКФ = 1 / CysC \text{ (мг/л)} \times 100$.

Для определения композитного состава тела и количества жидкости в организме изучали индекс

Таблица 1 / Table 1

Характеристика женщин, участвовавших в исследовании

Characteristics of women included in the study

| Показатели | Метаболически осложненное ожирение (1-я группа), n=133 | Метаболически здоровое ожирение (2-я группа), n=91 | Практически здоровые (контрольная группа), n=45 |
|---------------------------|--|--|---|
| Возраст, лет | 42,0 \pm 0,5 | 41,7 \pm 0,7 | 43,2 \pm 0,8 |
| ИМТ, кг/м ² | 37,4 \pm 0,3 | 35,7 \pm 0,3 | 25,4 \pm 0,3 |
| Ожирение I ст. | 46 (34,6%) | 44 (48,4%) | 0 |
| Ожирение II ст. | 45 (33,8%) | 26 (28,6%) | 0 |
| Ожирение III ст. | 42 (31,6%) | 21 (23,0%) | 0 |
| Продолжительность АГ, лет | 3,2 \pm 1,3 | 0 | 0 |
| АГ I ст. | 70 (52,7%) | 0 | 0 |
| АГ II ст. | 63 (47,3%) | 0 | 0 |

Таблица 2 / Table 2

**Сравнительная характеристика маркеров функционального состояния почек
в обследуемых группах**

Comparative characteristics of markers of the functional state of the kidneys in patients of the study groups

| Показатели | Метаболически осложненное ожирение 1-я группа, n=133 | Метаболически здоровое ожирение 2-я группа, n=91 | Практически здоровые: контрольная группа n=45 | p |
|--|---|---|---|---|
| Альбуминурия, мг/мл | 23,5 [8,0;33,0] | 14,4 [5,0;29,0] | 7,3 [4,0;11,0] | $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ |
| Уромодулин, нг/мл | 81,3 [60,2;107,2] | 89,1 [62,2;109,9] | 111,3 [100,2;128,8] | $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ |
| Цистатин С, мг/л | 1,14 [0,79;1,56] | 1,09 [0,80;1,52] | 1,01 [0,85;1,10] | $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ |
| рСКФ _{цистатин С} , мл/мин/ 1,73 м ² | 90,4 [64,1;126,6] | 94,3 [65,8;125,0] | 99,4 [90,9;117,6] | $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$ |

висцерального ожирения (ед.), жировую массу (%), долю активной клеточной массы (%), индекс скелетно-мышечной массы (%) и содержание воды в теле (%).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Методы описательной статистики включали в себя оценку медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%–75%). Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали электронные таблицы «Microsoft Excel 2010» («Microsoft Corp.», США)

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 2 представлены показатели, характеризующие функциональное состояние почек.

В 1-й группе уровень альбуминурии и CysC был выше, а концентрация уромодулина в сыворотке крови и рСКФ ниже по сравнению со 2-й группой и группой контроля. Однако даже у пациентов с метаболически здоровым ожирением исследуемые показатели статистически значимо отличались от здоровых лиц.

В 1-й группе степень альбуминурии позитивно коррелировала с CysC $R_s=0,55$; $p < 0,001$, негатив-

но – с уромодулином в сыворотке крови и рСКФ ($R_s=-0,49$; $p < 0,001$; $R_s=-0,52$; $p < 0,001$), уромодулин сыворотки крови коррелировал негативно с CysC ($r=-0,78$; $p < 0,001$) и позитивно с рСКФ ($r=0,82$; $p < 0,001$).

Во 2-й группе также установлена позитивная корреляция выраженности альбуминурии с CysC ($r=0,65$; $p < 0,001$), негативная – между уромодулином сыворотки крови с рСКФ ($r=-0,82$; $p < 0,001$; $r=-0,64$; $p < 0,001$) и CysC ($r=-0,71$; $p < 0,001$), а также отмечена негативная корреляция уромодулина в сыворотке крови и позитивная с рСКФ ($r=0,70$; $p < 0,001$).

Градации альбуминурии, приведенная в Клинических рекомендациях по ХБП (2021 г.), указывает, что оптимальная альбуминурия не превышает 10 мг/мл (A0); незначительно повышенная – 10–29 мг/мл (A1); высокая определяется более 30–299 мг/мл (A2) [1]. У 21 (16%) женщины группы МОО, включенных в исследование, показатели альбуминурии соответствовали были A0, у 81 (61%) – A1, а у 31 (23%) – A2. Соответственно в группе МЗО у 41 (45%) группы A0, у 50 (55%) A1, альбуминурии A2 выявлено не было. В 1-й группе A0 встречалась значимо реже по сравнению со 2-й группой, $\chi^2=18,5$, $p < 0,001$. Частота альбуминурии A1 между 1-й и 2-й группами статистически значимо не различалась, но уровень альбуминурии в 1-й группе был наиболее высоким. При сравнении клинико-метаболических, гормональных показателей и иммуновоспалительных маркеров в группах в зависимости от градации альбуминурии установлено следующее (табл. 3).

В группе МОО увеличение ИМТ и соотношения ОТ/ОБ сопровождалось увеличением альбуминурии. В данной группе увеличение доли жировой массы в организме и индекс прямо коррели-

Таблица 3 / Table 3

Распределение клинико-метаболических, гормональных показателей и иммуновоспалительных маркеров в группе с метаболически осложненным ожирением в зависимости от степени альбуминурии
Distribution of clinical-metabolic, hormonal parameters and immunoinflammatory markers in the group of metabolically complicated obesity depending on the degree of albuminuria

| Показатели | A0, n=21 | A1, n=81 | A2, n=31 |
|---|-----------|------------------------|------------|
| ИМТ, кг/м ² | 33,4±0,3 | 37,1±0,3* | 40,6±0,3* |
| Соотношение ОТ/ОБ | 0,95±0,02 | 1,0±0,01 [‡] | 1,05±0,01* |
| САД, мм рт. ст. | 141,0±1,0 | 146,7±1,0* | 157,6±1,2* |
| ДАД, мм рт. ст. | 92,4±0,7 | 97,1±0,7* | 102,6±1,2* |
| Индекс висцерального ожирения, ед. | 3,5±0,1 | 4,1±0,1* | 4,9±0,1* |
| Жировая масса, % | 40,8±0,4 | 42,0±0,4 [‡] | 46,2±0,4* |
| Доля активной клеточной массы, % | 52,7±0,2 | 52,3±0,2 | 50,6±0,4* |
| Индекс скелетно-мышечной массы, % | 41,0±0,2 | 40,6±0,2 | 38,7±0,5* |
| Креатинин, мкмоль/л | 65,0±0,7 | 67,0±0,8 | 78,0±1,3* |
| Глюкоза перипрандиальная, ммоль/л | 5,4±0,1 | 5,5±0,07 | 6,2±0,05* |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 273,4±6,7 | 309,8±7,1* | 382,4±6,4* |
| Общий ХС, ммоль/л | 5,7±0,1 | 6,0±0,1 [‡] | 6,9±0,09* |
| ТГ, ммоль/л | 2,4±0,05 | 2,6±0,05 [#] | 3,2±0,05* |
| ЛПНП, ммоль/л | 3,4±0,07 | 3,6±0,06 [‡] | 4,4±0,06* |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,26±0,02 | 1,15±0,01* | 1,07±0,03* |
| СРБ, мг/л | 4,8±0,09 | 5,1±0,1 [‡] | 6,05±0,1* |
| Интерлейкин-6, пг/мл | 4,1±0,1 | 4,3±0,1 | 5,4±0,1* |
| α-ФНО, пг/мл | 5,0±0,08 | 5,3±0,1 [‡] | 6,3±0,1* |
| Лептин, нг/мл | 42,0±0,9 | 44,7±0,9 [‡] | 55,1±1,2* |
| Инсулин, мкМЕ/мл | 15,1±0,2 | 16,2±0,2* | 19,5±0,3* |
| НОМА-IR | 3,6±0,1 | 4,1±0,1* | 5,4±0,1* |
| Уромодулин, нг/мл | 88,0±1,2 | 84,3±1,5 [‡] | 69,5±1,6* |
| CysC, мг/л | 1,07±0,01 | 1,14±0,02 [#] | 1,37±0,03* |
| рСКФ _{цистатин С} мл/мин/1,73м ² | 93,4±0,9 | 90,3±1,7 | 74,5±2,2* |

Примечание. * p<0,001; # p<0,01; ‡ p<0,05. ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ТГ – триглицериды; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; СРБ-С – реактивный белок; α-ФНО – фактор некроза опухоли-альфа; CysC – цистатин С.

ровали с повышением как САД, так и ДАД, причем было отмечено, что эти показатели достоверно возрастали в группе с высоким МАУ (p<0,001).

В табл. 4 представлено распределение клинико-метаболических, гормональных и иммуновоспалительных показателей в зависимости от градации альбуминурии в группе с метаболически здоровым ожирением. У пациентов с МЗО отмечались более высокий индекс висцерального ожирения, доля жировой массы тела, концентрация креатинина сыворотки крови, мочевой кислоты, общего холестерина,

Таблица 4 / Table 4

Распределение клинико-метаболических, гормональных и иммуновоспалительных маркеров в зависимости от градации альбуминурии в группе с метаболически здоровым ожирением
Distribution of clinical, metabolic, hormonal and immuno-inflammatory markers depending on the albuminuria in the group of metabolically healthy obesity

| Показатель | A0, n=41 | A1, n=50 |
|------------------------------------|-----------|-----------------------|
| Индекс висцерального ожирения, ед. | 1,9±0,04 | 2,1±0,03* |
| Жировая масса, % | 37,9±0,6 | 40,6±0,4* |
| Доля активной клеточной массы, % | 55,2±1,3 | 56,7±1,1 |
| Индекс скелетно-мышечной массы, % | 46,7±1,5 | 46,2±1,5 |
| Креатинин, мкмоль/л | 64,2±0,9 | 71,7±0,9* |
| Глюкоза натощак, ммоль/л | 4,4±0,06 | 4,5±0,05 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 275,8±4,9 | 301,2±5,3* |
| Общий ХС, ммоль/л | 4,5±0,05 | 4,7±0,03 [#] |
| ТГ, ммоль/л | 1,6±0,02 | 1,7±0,01* |
| ЛПНП, ммоль/л | 2,3±0,05 | 2,5±0,03 [#] |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,5±0,01 | 1,4±0,01* |
| СРБ, мг/л | 2,7±0,1 | 3,4±0,1* |
| Интерлейкин-6, пг/мл | 2,1±0,1 | 2,7±0,1* |
| α-ФНО, пг/мл | 2,9±0,1 | 3,5±0,1* |
| Лептин, нг/мл | 38,0±0,9 | 42,9±1,0* |
| Инсулин, мкМЕ/мл | 10,3±0,2 | 11,7±0,3* |
| НОМА-IR | 2,1±0,07 | 2,4±0,07 [#] |
| Уромодулин, нг/мл | 99,4±1,6 | 80,7±1,4* |
| CysC, мг/л | 0,96±0,02 | 1,2±0,02* |
| рСКФ _{цистатин С} | 106,2±2,1 | 84,6±1,2* |

Примечание. * p<0,001; # p<0,01; ‡ p<0,05. ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; СРБ – С-реактивный белок; α-ФНО – фактор некроза опухоли-альфа; CysC – цистатин С.

триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, интерлейкина-6, α-ФНО, лептина, инсулина, индекса НОМА-IR и CysC, но более низкие значения концентрации уромодулина и рСКФ. На уровень креатинина не могли влиять различия в мышечной массе тела, на что косвенно указывали отсутствия различий по индексу скелетно-мышечной массы и доле активной клеточной массы.

При сравнении уровня альбуминурии и уромодулина в группах в зависимости от степени ожирения были получены следующие данные (табл. 5).

Как видно из таблицы, увеличение ИМТ ассоциируется с увеличением альбуминурии и снижением концентрации уромодулина в сыворотке крови.

При изучении взаимосвязей между уровнем альбуминурии концентрации уромодулина в сыворотке крови с клинико-метаболическими и гормональными показателями при разных фенотипах ожирения было установлено следующее (табл. 6).

Обращает на себя внимание наличие взаимосвязи между показателями ожирения и альбумину-

Таблица 5 / Table 5

Показатели альбуминурии и уромодулина в сыворотке крови в зависимости от индекса массы тела в группе метаболически осложненного ожирения

Indicators of albuminuria and serum uromodulin depending on body mass index in the group of metabolically complicated obesity

| Степень ожирения | Группа с метаболически осложненным ожирением, n=133 | | Группа с метаболически здоровым ожирением, n=91 | |
|------------------|---|-----------------------------------|---|-----------------------------------|
| | АУ, мг/сут [9,0;27,0] | Уромодулин, нг/мл [68,2;107,2] | АУ, мг/сут [5,0;29,0] | Уромодулин, нг/мл [73,3;109,9] |
| I | 16,3 [8,0;27,0] | 92,1 [68,2;107,2] | 12,3 [5,0;29,0] | 94,2 [73,3;109,9] |
| II | 25,2*** [9,0;33,0] | 78,1*** [62,7;106,2] | 15,8* [7,0;29,0] | 86,5* [63,4;109,8] |
| III | 29,7*** [22,0;33,0] | 72,9* [60,2;107,2] | 18,6* [9,0;29,0] | 77,6* [62,2;109,4] |

Примечание. Достоверность разницы показателей в зависимости от степени ожирения, *** $p < 0,001$, * $p < 0,05$. ИМТ – индекс массы тела; МАУ – альбуминурия.

рией, а также концентрацией уромодулина в сыворотке крови в обеих группах. Примечательно, что в группе МОО величина коэффициента корреляции и его статистическая значимость выше, чем в группе МЗО. Аналогичные результаты отмечены для САД, ДАД, индекса скелетно-мышечной массы, показателей липидограммы, уровня инсулина и индекса инсулинорезистентности. Наиболее высокие коэффициенты корреляции получены для взаимосвязи уровня сывороточного уромодулина и содержанием воды в теле, а также перипрандиальной глюкозы в группе МОО.

При проведении непараметрического корреляционного анализа между уровнем альбуминурии и сывороточного уромодулина, с одной стороны, и показателями воспалительного стресса с другой – были выявлены следующие взаимосвязи (табл. 7).

Как видно из таблицы, прямая корреляция альбуминурии с провоспалительными цитокинами наблюдалась независимо от фенотипа ожирения, однако, наиболее высокие коэффициенты корреляции для уромодулина были установлены в группе МОО.

ОБСУЖДЕНИЕ

Альбуминурия и рСКФ являются основными лабораторными показателями, на основании которых устанавливают диагноз ХБП. Трудности оценки рСКФ при ожирении общеизвестны и связаны, главным образом, с тем, что показатель индексируют на площадь поверхности тела, которая тесно связана величиной массы тела [36]. В своем исследовании мы использовали определение рСКФ на основе CysC, так как этот метод активно пропагандируется в настоящее время.

Таблица 6 / Table 6

Результаты непараметрического корреляционного анализа между уровнем альбуминурии и уромодулина в сыворотке крови с клинико-метаболическими, гормональными показателями

The results of the nonparametric correlation analysis between the level of albuminuria and serum uromodulin with clinical, metabolic and hormonal indicators in various obesity phenotypes

| Показатели | Группа МОО, n=133 | | Группа МЗО, n=91 | |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | АУ, мг/мл | Уромодулин, нг/мл | АУ, мг/мл | Уромодулин, нг/мл |
| ИМТ | 0,72* | -0,60* | 0,33 ^з | -0,39 ^з |
| Соотношение ОТ/ОБ | 0,40 [#] | -0,75* | 0,47 [#] | -0,46 [#] |
| САД | 0,63* | -0,65* | 0,11 ^{нд} | 0,08 ^{нд} |
| ДАД | 0,57 [#] | -0,58 [#] | 0,48 [#] | -0,44 [#] |
| Индекс висцерального ожирения, ед. | 0,56 [#] | -0,77* | 0,61* | -0,61* |
| Жировая масса, % | 0,60* | -0,77* | 0,65* | -0,50 [#] |
| Доля активной клеточной массы, % | -0,32 ^з | 0,42 [#] | -0,31 ^з | 0,26 ^з |
| Индекс скелетно-мышечной массы, % | -0,55 [#] | 0,77* | -0,22 ^з | 0,22 ^з |
| Содержание воды в теле | 0,36 ^з | -0,74* | 0,31 ^з | -0,33 ^з |
| Перипрандиальная глюкоза | 0,56 [#] | -0,76* | 0,52 [#] | -0,48 [#] |
| Мочевая кислота | 0,51 [#] | -0,73* | 0,77* | -0,73* |
| Общий ХС | 0,69* | -0,78* | 0,40 [#] | -0,43 [#] |
| ТГ | 0,63* | -0,79* | 0,49 [#] | 0,71* |
| ЛПНП | 0,75* | -0,70* | 0,40 [#] | -0,50 [#] |
| ЛПВП | -0,72* | 0,59 [#] | -0,40 [#] | 0,17 ^{нд} |
| Лептин | 0,56 [#] | -0,79* | 0,50 [#] | 0,55 [#] |
| Инсулин | 0,63* | -0,67* | 0,48 [#] | 0,44 [#] |
| НОМА-IR | 0,58 | -0,81* | 0,45 [#] | 0,41 [#] |

Примечание. * $p < 0,001$; # $p < 0,01$; $\neq p < 0,05$, нд – не достоверно. ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Среди наших пациенток были лица с ожирением I–III степени. Однако нас интересовала не столько формальная выраженность заболевания, сколько его метаболические особенности с учетом наличия ХБП. В связи с тем, что еще в 2010 г. ВОЗ не отказалась от использования термина «метаболический синдром», мы выделяли группы обследуемых с метаболически осложненным и метаболически неосложненным течением ожирения (так называемые «метаболически здоровое ожирение»).

Группа МОО отличалась наиболее высокими значениями альбуминурии, наименьшими – рСКФ. Учитывая отсутствие первичной патологии почек, эти изменения можно расценивать как результаты функциональной гиперfiltrации. Однако совершенно ясно, что рано или поздно

Таблица 7 / Table 7

Результаты непараметрического корреляционного анализа между уровнем альбуминурии и уромодулина в сыворотке крови с показателями воспалительного стресса при различных фенотипах ожирения

Results of nonparametric correlation analysis between serum albuminuria and uromodulin levels with indicators of inflammatory stress in various obesity phenotypes

| Показатели | Группа с метаболически осложненным ожирением, n=133 | | Группа метаболически здоровым ожирением, n=91 | |
|------------|---|-------------------|---|-------------------|
| | МАУ, мг/мл | Уромодулин, нг/мл | МАУ, мг/мл | Уромодулин, нг/мл |
| СРБ | 0,41* | -0,81* | 0,43# | -0,56* |
| IL-6 | 0,57* | -0,76* | 0,51# | -0,62* |
| α-ФНО | 0,45* | -0,79* | 0,45# | -0,52* |

Примечание. * $p < 0,001$; # $p < 0,01$. МАУ – микроальбуминурия; СРБ-С – реактивный белок; IL-6 – интерлейкин-6; α-ФНО – фактор некроза опухоли-альфа.

она приведет к развитию гломерулосклероза. Неблагоприятность ситуации намного усиливается при присоединении таких метаболических нарушений, как инсулинорезистентность, дислипидемия, гиперурикемия. Результаты непараметрического корреляционного анализа подтверждают, что все перечисленные факторы играют важную роль в развитии воспалительного стресса.

В последние годы большой интерес вызывает определение концентрации уромодулина в сыворотке крови и моче с дальнейшим расчетом различных индексов [19–21]. Показано, что снижение концентрации уромодулина в сыворотке крови является более надежным показателем дисфункции почек по сравнению с уромодулином в моче [24]. В связи с этим мы не определяли экскрецию уромодулина с мочой.

В нашем исследовании уровень уромодулина в сыворотке крови снижался по мере увеличения выраженности показателей ожирения. Стоит отметить, что медианы альбуминурии и рСКФ не указывали на наличие ХБП у наших пациенток. Многочисленные взаимосвязи сывороточного уромодулина с показателями ожирения, дислипидемии, воспалительного стресса, артериального давления убеждают в том, что его определение важно проводить не только у пациентов с МОО, но и при МЗО. особо подчеркивается важность определения количества уромодулина в сыворотке крови: в ряде исследований указано, что уменьшение его ниже нормы является достоверным показателем хронической болезни почек (ХБП) и тубулоинтерстициального фиброза. Указанные изменения развиваются до снижения рСКФ, и на-

личие ожирения не требует коррекции в их трактовке [19–21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, независимо от фенотипа ожирения у женщин репродуктивного возраста узбекской популяции увеличение ИМТ и массы жировой ткани в организме сопровождается активацией иммунновоспалительных процессов, ухудшением функционального состояния почек, в частности, повышением градации альбуминурии и снижением рСКФ. Выявленные изменения укладываются в концепцию кардиоренальных взаимоотношений в формате П4 – медицины персонализированной, предсказательной, превентивной и партнерской [37].

Снижение количества уромодулина в сыворотке крови у обследованных женщин свидетельствует о начальных стадиях нарушения функции почек, даже при нормальных показателях рСКФ. Как было указано выше, при ранней диагностике дисфункции почек и оценке тубулоинтерстициального фиброза уромодулин превосходит цистатин С, микроальбуминурию и другие биологические маркеры. Следовательно, уромодулин можно использовать как ранний и эффективный маркер почечной дисфункции у женщин репродуктивного возраста при различных фенотипах ожирения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. Ассоциация нефрологов РФ, 2021 г.
Clinical recommendations. Chronic kidney disease. Association of Nephrologists of the Russian Federation, 2021
2. Нагайцева СС, Швецов МЮ, Шалагин ЮД, Пягай НЛ, Иванова ЕС, Шилов ЕМ. Факторы риска повышения альбуминурии как раннего маркера хронической болезни почек в разных возрастных группах. *Нефрология* 2013;17(4):58–62. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-4-58-62>
3. Nagaytseva SS, Shvetsov MYu, Shalyagin YuD, Pyagay NL, Ivanova ES, Shilov EM. Assessment of albuminuria and chronic kidney disease risk factors in different gender groups. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013;17(4):58–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-4-58-62>
4. Amato MC, Pizzolanti G, Torregrossa V et al. Visceral adiposity index (VAI) is predictive of an altered adipokine profile in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2014;9(3):e91969. doi:10.1371/journal.pone.0091969
5. Bjornstad P, Wiromrat P, Johnson RJ et al. Serum uromodulin predicts less coronary artery calcification and diabetic kidney disease over 12 years in adults with Type 1 diabetes: The CACTI study. *Diabetes Care* 2019;42(2):297–302. <https://doi.org/10.2337/dc18-1527>
6. Bjornstad P, Wiromrat P, Johnson RJ et al. Serum uromodulin predicts less coronary artery calcification and diabetic kidney disease over 12 years in adults with type 1 diabetes: the CACTI study. *Diabetes Care* 2019;42:297–302
7. D'Agati VD, Chagnac A, de Vries AP et al. Obesity – related glomerulopathy: Clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(8):453–471
8. de Vries AP, Ruggenti P, Ruan XZ et al. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:417–426. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70065-8
9. El-Achkar TM, Wu XR. Uromodulin in kidney injury: an instigator, bystander or protector? *Am J Kidney Dis* 2012;59(3): 452–461.

doi:10.1053/j.ajkd.2011.10.054

9. Fedak D, Ku zniwski M, Fugiel A et al. Serum uromodulin concentrations correlate with glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn* 2016;126:995–1004

10. Garimella PS, Biggs ML, Katz R et al. Urinary uromodulin, kidney function, and cardiovascular disease in elderly adults. *Kidney Int* 2015;88(5):1126–1134. doi: 10.1038/ki.2015.192

11. LaFavers KA, Macedo E, Garimella PS et al. Circulating uromodulin inhibits systemic oxidative stress by inactivating the TRPM2 channel. *Sci Transl Med* 2019;11(512):e3639. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw3639>

12. Laville M. Renal consequences of obesity. *Nephrol Ther* 2011;7(2):80–85

13. Lhotta K. Uromodulin and chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2010;33:393–398

14. Leiherer A, Muendlein A, Saely CH et al. The value of uromodulin as a new serum marker to predict decline in renal function. *J Hypertens* 2018;36(1):110–118. doi:10.1097/hjh.00000000000001527

15. Micanovic R, LaFavers K, Garimella PS et al. Uromodulin (Tamm-Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis. *Nephrol Dial Transplant* 2019. doi:10.1093/ndt/gfy394

16. McGown C, Biredinc A, Younossi ZM. Adipose tissue as an endocrine organ. *Clin Liver Dis* 2014;18(1):41–58

17. Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: Causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord* 2015;13(10):423–444. <https://doi.org/10.1089/met.2015.0095>

18. Pivin E, Ponte B, de Seigneux S et al. Uromodulin and nephron mass. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;12(10):1556–1557

19. Prajczek S, Heidenreich U, Pfaller W, Kotanko P, Lhotta K, Jennings P. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1896–1903

20. Pruijm M, Ponte B, Ackermann D et al. Associations of urinary uromodulin with clinical characteristics and markers of tubular function in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(1):70–80. doi: 10.2215/cjn.04230415

21. Risch L, Lhotta K, Meier D et al. The serum uromodulin level is associated with kidney function. *Clin Chem Lab Med* 2014;52(12):1755–1761. doi:10.1515/cclm-2014-0505

22. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A et al. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;80(4):338–347. doi: 10.1038/ki.2011.134

23. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(3):502–517

24. Хасун М, Орлова СА, Каюков ИГ, Галкина ОВ, Береснева ОН, Парастаева ММ, Кучер АГ, Мосина НВ. Уромодулин и почки. *Нефрология* 2020;24(1):22–38. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-22-38>

Khasun M, Orlova SA, Kayukov IG, Galkina OV, Beresneva ON, Parastaeva MM, Kucher AG, Mosina NV. Uromodulin and kidneys. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1):22–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-22-38>

25. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA et al. Serum uromodulin – a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant* 2017;33(2):284–295. doi:10.1093/ndt/gfw422

26. Schaeffer C, Devuyst O, Rampoldi L. Uromodulin: Roles in Health and Disease. *Annu Rev Physiol* 2021;83:477–501

27. Singh A, Satchell SC. Microalbuminuria: causes and implications. *Pediatr Nephrol* 2011;26(11):1957–1965. doi:10.1007/s00467-011-1777-1

28. Steubl D, Buzkova P, Garimella PS et al. Association of Serum Uromodulin with ESKD and Kidney Function Decline in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis* 2019;74:501–509

29. Teta D. Weight loss in obese patients with chronic kidney disease: who and how? *J Ren Care* 2010;36(1):163–171

30. Then C, Then H, Meisinger C et al. Serum uromodulin is associated with but does not predict type 2 diabetes in elderly KORA F4/FF4 study participants. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:3795–3802

31. Steubl D, Block M, Herbst V et al. Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(10):e3011

32. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA et al. Serum uro-

modulina marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(2):284–295

33. Scheurle KM, Billeter AT, Kopf S. et al. Serum uromodulin and Roux-en-Y gastric bypass: Improvement of a marker reflecting nephron mass. *Surg Obes Relat Dis* 2019;15(8):1319–1325. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.05.002>

34. Wiromrat P, Bjornstad P, Roncal C et al. Serum uromodulin is associated with urinary albumin excretion in adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2019;33:648–650

35. Zammit AR, Katz MJ, Derby C, Bitzer M, Lipton RB. Chronic kidney disease in non-diabetic older adults: associated roles of the metabolic syndrome, inflammation, and insulin resistance. *PLoS ONE* 2015;10:e0139369. doi: 10.1371/journal.pone.0139369

36. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Румянцев АШ. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации при ожирении. *Нефрология* 2017;21(2):20–23. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-2-20-23>

Smirnov AV, Kayukov IG, Romyantsev ASH. Problem of the assessment of glomerular filtration rate in obesity. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(2):20–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-2-20-23>

37. Смирнов АВ. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. *Нефрология* 2011;15(2):11–19. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2011-15-2-11-19>

Smirnov AV. Systematic approach to the analysis of cardio-renal relations as a first step towards nephrology P4 format. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2011;15(2):11–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2011-15-2-11-19>

Сведения об авторах:

Проф. Гадаев Абдигафар Гадаевич, д-р мед. наук 100109, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Чиланзарский район, ул. Домбрабод, 2 тупик, д. 19. Ташкентская медицинская академия, кафедра внутренних болезней №3. Тел.: +998983675460, E-mail: abgadaev@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-9103-3358>

Доц. Дадабаева Раъно Кудратовна

100099, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Электрокабельная, д. 1Б, кв. 41. Ташкентская медицинская академия, кафедра повышения квалификации врачей, заведующая кафедрой. Тел.: +998901310795, E-mail: rdadabaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-7518-8144>

About the authors:

Prof. Abdigadar G. Gadaev, MD, PhD, DMedSci 100109, Republic of Uzbekistan, Tashkent, Chilanzar district, Dombrabad str., 2 dead-end, 19. Tashkent Medical Academy, department of Internal diseases No. 3. Tel.: +998983675460, e-mail: abgadaev@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-9103-3358>

Associate Professor Dadabaeva Raino Kudratovna

100099, Republic of Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, 1B Elektrokabl'naya str., 41. Tashkent Medical Academy, Department of Advanced Training of Doctors, head of the Department. Tel.: +998901310795, e-mail: rdadabaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-7518-8144>

Вклад авторов: авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 18.11.2023;
одобрена после рецензирования 25.12.2023;
принята к публикации 19.01.2024
The article was submitted 18.11.2023;
approved after reviewing 25.12.2023;
accepted for publication 19.01.2024