

DOI: <https://doi.org/10.30841/2786-7323.2.2023.286429>  
УДК 517.15:617-007.61-06:616.61-005.4-053.2

# Цитокіновий профіль та ензими тубулярного нефротелію у сечі дітей із вродженим мегауретером

Г. Г. Нікуліна, Л. Я. Мигаль, В. Ф. Петербургський, Г. М. Драннік, Н. А. Калініна,  
О. А. Каліщук, І. Є. Сербіна, В. С. Савченко

ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

**Мета дослідження:** визначення вмісту трансформувального фактора росту  $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ), інтерлейкіну  $1\beta$  (ІЛ- $1\beta$ ) та фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), рівнів активності ензимів тубулярного нефротелію загальної N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозамінідази (НАГ), її термостабільного ізоензиму НАГ В,  $\beta$ -галактозидази ( $\beta$ -Гал),  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (ГГТ) та нейтральної  $\alpha$ -глюкозидази (На-Гл) як цитокіно-ензимологічних критеріїв ризику розвитку нефрофіброзу у сечі дітей з вродженими нерезфлюксуючим мегауретером (НРМУ) та рефлюксуючим мегауретером (РМУ) з однією або двома локалізаціями патологічного процесу.

**Матеріали та методи.** Обстежено 174 пацієнтів з вродженим мегауретером (МУ), які були розподілені на дві групи. До групи 1 включено 131 дитину з НРМУ, до групи 2 – 43 дитини з РМУ віком від 6 міс до 15 років. До групи контролю увійшли 25 практично здорових дітей.

Пацієнтів з однією НРМУ було 97 (група 1а), з двома – 34 (група 1б); пацієнтів з однією РМУ було 16 (група 2а), з двома – 27 (група 2б). Цитокіно-ензимологічні показники визначали у ранковій порції сечі до реконструктивного лікування. Вміст цитокінів визначали імуноферментним методом. Ензимологічну активність сечі визначали колориметричним методом.

Статистичне оброблення даних проводили після аналізу відповідності їх розподілу до нормального.

**Результати.** Під час дослідження було виявлено, що вміст ТФР- $\beta 1$ , ІЛ- $1\beta$  та ФНП- $\alpha$ , а також рівні активності НАГ, НАГ В,  $\beta$ -Гал, ГГТ та На-Гл у сечі хворих як на вроджений НРМУ, так і на вроджений РМУ є вірогідно підвищеними порівняно з аналогічними показниками у контрольній групі ( $p < 0,001$ ). У хворих на вроджений РМУ порівняно з аналогічними середніми показниками хворих на вроджений НРМУ спостерігається вірогідне підвищення вмісту всіх цитокінових та ензимологічних показників ( $p < 0,05 - 0,001$ ), що свідчить про ймовірність ішемічно-гіпоксичних, а також фібротичних ушкоджень паренхіми нирки у дітей з МУ, особливо у пацієнтів з РМУ.

Встановлено вірогідне підвищення вмісту цитокінів та рівнів активності ензимів, що досліджувалися, у пацієнтів з НРМУ та РМУ з однією процесом порівняно з аналогічними даними контролю ( $p < 0,001$ ), статистично вірогідне підвищення вмісту ФНП- $\alpha$ , активності НАГ В та  $\beta$ -Гал у хворих з двома НРМУ, вмісту ІЛ- $1\beta$ , ФНП- $\alpha$  та рівнів активності НАГ, НАГ В,  $\beta$ -Гал, ГГТ та На-Гл у хворих з двома РМУ порівняно з аналогічними даними у групах хворих з однією процесом ( $p < 0,05 - 0,001$ ).

**Висновки.** Вроджений МУ (НРМУ, РМУ) негативно впливає на функцію канальцевого нефротелію, що проявляється підвищенням у сечі дітей вмісту профіброгенного цитокіну ТФР- $\beta 1$  та прозапальних цитокінів ІЛ- $1\beta$  та ФНП- $\alpha$ , а також рівнів активності ензимів лізосом НАГ, НАГ В,  $\beta$ -Гал та ензимів щіткової облямівки ГГТ та На-Гл, які мають реноспецифічні властивості. Це свідчить про високу ймовірність ішемічних процесів у паренхімі нирки та про ризик розвитку нефрофіброзу у цих хворих, особливо у пацієнтів з РМУ з двома локалізаціями патологічного процесу.

**Ключові слова:** вроджений мегауретер, діти, цитокіни, ензими, сеча.

## Cytokine profile and enzymes of tubular nephrothelium in the urine of children with congenital megaureter

H. G. Nikulina, L. Ya. Myhal, V. F. Petersburgsky, G. M. Drannik, N. A. Kalinina, O. A. Kalischuk,  
I. Ye. Serbina, V. S. Savchenko

**The objective:** to determine the concentration of transforming growth factor  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), interleukin  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), activity levels of tubular nephrothelium enzymes total N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG), its thermostable NAG isoenzyme B (NAG-B),  $\beta$ -galactosidase ( $\beta$ -Gal),  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase (GGT) and neutral  $\alpha$ -glucosidase (N $\alpha$ -GI) as cytokine-enzymological risk criteria for the development of nephrofibrosis in the urine of children with congenital nonrefluxing megaureter (NRMU) and refluxing megaureter (RMU) with unilateral and bilateral localization of the pathological process.

**Materials and methods.** 174 patients with congenital MU were examined, who were divided into two groups. Group 1 included 131 children with NRMU, group 2 – 43 children with RMU aged from 6 months to 15 years. The control group included 25 practically healthy children.

There were 97 patients with unilateral NRMU (group 1a), with bilateral – 34 persons (group 1b); there were 16 patients with unilateral RMU (group 2a), with bilateral – 27 (group 2b). Cytokine and enzyme indicators were studied in the morning

portion of urine before reconstructive treatment. The levels of cytokines were determined by the ELISA method. Enzyme activity of urine was determined by the colorimetric method.

Statistical processing of data was performed after analyzing the conformity of their distribution to the norm parameters.

**Results.** It was found that the levels of TGF- $\beta$ 1, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ , as well as the activity levels of NAG, NAG-B,  $\beta$ -Gal, GGT and N $\alpha$ -Gl in the urine of patients with both congenital NRMU and congenital RMU are significantly increased compared to similar indicators in the control group ( $p < 0.001$ ). In patients with congenital RMU, compared to similar average indicators of patients with congenital NRMU, there is a significant increase of all cytokine and enzyme parameters ( $p < 0.05-0.001$ ), which indicates the probability of ischemic-hypoxic, as well as fibrotic damages in the kidney parenchyma in children with MU, especially in patients with RMU.

A significant increase in the cytokine levels and enzyme activity levels were established in patients with NRMU and RMU with a unilateral process compared to similar control data ( $p < 0.001$ ). A statistically significant increase of TNF- $\alpha$ , the activity of NAG-B and  $\beta$ -Gal in patients with bilateral NRMU, the concentration of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and activity levels of NAG, NAG-B,  $\beta$ -Gal, GGT and N $\alpha$ -Gl in patients with bilateral RMU compared with similar data in groups of patients with unilateral process was found ( $p < 0.05-0.001$ ).

**Conclusions.** Congenital MU (NRMU, RMU) negatively affects the function of the tubular nephrothelium, which is manifested by an increased level of profibrogenic cytokine TGF- $\beta$ 1 and pro-inflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in the urine of children, as well as the activity levels of lysosomal enzymes NAG, NAG-B,  $\beta$ -Gal and brush border enzymes GGT and N $\alpha$ -Gl, which have renal specific properties. This indicates a high probability of ischemic processes in the kidney parenchyma and the risk of nephrofibrosis development in these patients, especially in patients with RMU with bilateral localization of the pathological process.

**Keywords:** congenital megaureter, children, cytokines, enzymes, urine.

Першість у розвитку та прогресуванні хронічної хвороби нирок (ХХН) у дітей, як відомо, посідають саме вроджені вади нирок і сечовивідних шляхів (майже у 53% випадків) [1]. Вроджений мегауретер (МУ) також посідає ключове місце у структурі дитячої урологічної патології. Кількість пацієнтів з цією патологією постійно збільшується та становить до 10% серед усієї перинатальної патології [2].

Морфологічно МУ характеризується структурними змінами сечоводу з накопиченням сполучної тканини та структурними змінами м'язових волокон, що призводить до порушення головної функції сечоводу – забезпечення проштовхування сечі у сечовий міхур. Це відповідно створює умови для підвищення внутрішньомискового тиску, порушення внутрішньониркової гемодинаміки та розвитку гіпоксично-ішемічних процесів.

Ризик ушкодження паренхіми нирки у дітей з вродженим МУ збільшується відповідно до ступеня та тривалості внутрішньомискового тиску. Ось чому рання діагностика порушення функціонального стану паренхіми нирки та своєчасне здійснення на цій підставі адекватних лікувальних заходів не втрачає своєї актуальності.

Клінічними варіантами МУ є нерефлюксуючий МУ (НРМУ), що розвивається на тлі обструкції сечовідно-міхурового сегмента, та рефлюксуючий МУ (РМУ), що характеризується наявністю високого ступеня міхурово-сечовідного рефлюксу і ретроградним надходженням сечі із сечового міхура у напрямку нирок. Особливо серйозні наслідки має це ускладнення у дітей молодшої вікової групи [2, 3]. Отже, важливе значення у патогенезі ушкодження паренхіми нирки, насамперед тубулоінтерстицію, у дітей з МУ надається гіпоксії, яка стимулює як розвиток імунного запалення, так і активацію ензимів тубулярного нефротелію з умовно реноспецифічними властивостями.

Запалення являє собою первинну ланку у розвитку тубулоінтерстиціальних змін, розвиток яких знаменує прогресування гіпоксичних процесів у паренхімі нирки, фіброз та склероз ниркової тканини у подальшому, що обумовлено або перерозподілом, або порушенням співвідношення про- та протизапальних цитокінів [4]. Біологічні ефекти цитокінів виявляються практично на всіх етапах формування тубулоінтерстиціальних та гломерулярних ушкоджень [5, 6].

Оскільки процес фіброзування є морфологічною основою розвитку ХХН, вивчення імунних та ензимологічних процесів, що сприяють розвитку фіброзу у нирковій тканині, є важливим та актуальним. Одним із протизапальних цитокінів є трансформувальний фактор росту  $\beta$ 1 (ТФР- $\beta$ 1), який одночасно з протизапальним ефектом чинить виражену просклеротичну дію за рахунок стимуляції фібробластів. Експериментальні дані вказують і на те, що на деяких етапах розвитку хронічної ниркової недостатності високий рівень ТФР- $\beta$ 1 корелює з розвитком фіброзу паренхіми нирки [6].

Одними з основних прозапальних цитокінів є фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), який ще називають «класичним» або «цитокіном першої хвилі» [7], головними продуцентами якого є клітини моноцитарно-макрофагального ряду, та інтерлейкін-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), що має великий спектр імунологічної активності, зокрема посилює синтез багатьох інтерлейкінів, стимулює продукцію простагландинів та колагеногенез фібробластів [4, 8].

Як відомо, прозапальні цитокіни сприяють накопиченню екстрацелюлярного матриксу, що є причиною розвитку тубулоінтерстиціального фіброзу. При цьому рівні цитокіну ФНП- $\alpha$  при пошкодженні тканин збільшуються першими, запускаючи складний каскад запальних реакцій, стимулюють викид інших прозапальних цитокінів та медіаторів запалення [7, 8].

Одними з найбільш інформативних ензимів ниркового походження є ензими лізосом, зокрема загальна N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозамінідаза (НАГ), її термостабільний ізоензим НАГВ, який має більш виражені реноспецифічні властивості, ніж загальна НАГ [9–11], та  $\beta$ -галактозидаза ( $\beta$ -Гал), а також ензими щіткової облямівки  $\gamma$ -глутамілтранспептидаза (ГТТ) та нейтральна  $\alpha$ -глюкозидаза (Н $\alpha$ -Гл) – біомаркери функціонального стану паренхіми нирки, зокрема тубулярного нефротелію [12, 13].

Зазначені вище ензими локалізовані переважно у проксимальних каналцях нефрону. Оскільки найбільшим джерелом ензимів, які виявляються у сечі, як відомо, є нирки, то реакція ферментних систем каналцевого апарату нирок на розвиток гіпоксії є найбільш ранньою та найбільш інформативною [9–11]. Реноспецифічність НАГ, особливо її термостабільного ізоферменту НАГВ та  $\beta$ -Гал, а також активності ензимів щіткової облямівки ГТТ та

На-Гл підтверджено високим вмістом цих ензимів у нирках, їх високою молекулярною масою, що набагато перевищує нирковий поріг, та доведеною подібністю співвідношення ізоферментів НАГ у сечі здорових осіб до їх співвідношення у тканині нирок [10, 12, 14], а не у сироватці крові. Зазначені факти свідчать, що ці ензими потрапляють у сечу із каналцевого відділу нефрону, а не за рахунок фільтрації через гломерули.

Пошук нових біомаркерів та всебічне дослідження відомих біомаркерів ушкодження паренхіми нирки у дітей з вродженими вадами нирок та сечовидільних шляхів постійно триває [8, 10, 11, 15, 16]. У зв'язку з тим, що у пацієнтів з різними хворобами нирок перевагу необхідно надавати визначенню не окремих показників, а їхній сукупності [17, 18], нами здійснено дослідження комплексу цитокіно-ензимологічних показників. У доступній фаховій літературі не було виявлено метааналізів щодо діагностичної значущості використання комплексу цитокіно-ензимологічних показників у дітей з вродженим МУ.

**Мета дослідження:** визначення вмісту ТФР-β1, ІЛ-1β та ФНП-α, рівнів активності ензимів тубулярно-нефротелію загальної НАГ, її термостабільного ізоензиму НАГ В, β-Гал, ГГТ та На-Гл у сечі дітей з вродженими НРМУ та РМУ з однічною та двобічною локалізацією патологічного процесу як цитокіно-ензимологічних критеріїв ризику розвитку нефрофіброзу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 174 хворих з верифікованим діагнозом вродженого МУ, з них – 131 дитина з НРМУ (група 1), 43 дитини з РМУ (група 2) віком від 6 міс до 15 років та 25 практично здорових дітей аналогічного віку і статі з нормальними аналізами сечі та без органічних захворювань нирок в анамнезі (група контролю).

Пацієнтів з однічним НРМУ було 97 (група 1а), з двобічним – 34 (група 1б); пацієнтів з однічним РМУ було 16 (група 2а), з двобічним – 27 (група 2б). Функція нирок хворих дітей на момент дослідження збережена, атак гострого або загострення хронічного пієлонефриту не спостерігалось.

Критерії виключення з дослідження: діти з вторинним МУ, зумовленим клапанами задньої уретри, спінальним сечовим міхуром та дисфункцією сечового міхура.

Дослідження вмісту ТФР-β1, ІЛ-1β, ФНП-α, активності НАГ, НАГ В, β-Гал, ГГТ та На-Гл у ранковій порції сечі, яка була отримана після фізіологічного сечовипускання, здійснювали до реконструктивного лікування. Вміст ТФР-β1, ФНП-α та ІЛ-1β у сечі визначали імуноферментним методом з використанням тест-систем згідно з інструкцією виробника. Результати виражали в одиницях маси речовини в перерахунку на одиницю об'єму сечі (пг/мл). Ензимологічну активність НАГ, НАГ В та активність β-Гал сечі визначали колориметричним методом, результати розраховували у мкмоль пара-нітрофенолу, що утворився протягом 1 год інкубації з розрахунку на 1 ммоль креатиніну сечі, який визначали за кольоровою реакцією Яффе з пікриновою кислотою (мкмоль/год/ммоль креатиніну) [19].

Визначення активності ГГТ здійснювали із застосуванням вітчизняного набору реактивів фірми

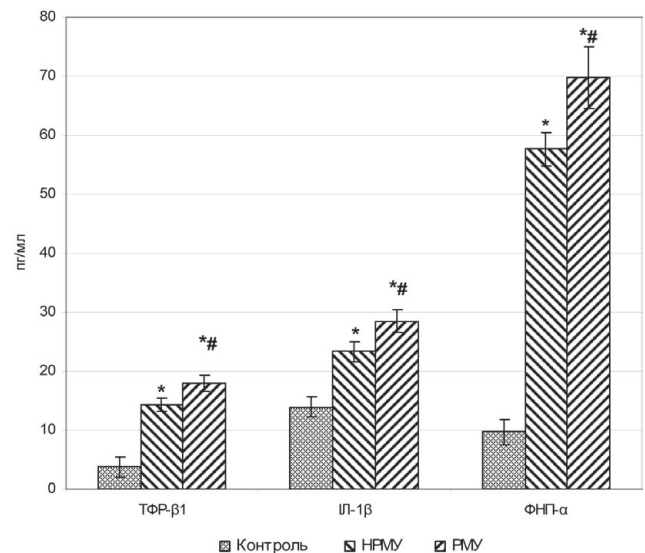
«Реагент» у нашій модифікації [20]. Активність На-Гл за вмістом глюкози, що утворилася, визначали із застосуванням набору реактивів фірми «FELICIT» «ГЛЮКОЗА-Ф» вітчизняного виробництва в нашій модифікації [21] (глюкозооксидазний метод). Активність ГГТ та На-Гл також визначали колориметричним методом та виражали у відносних одиницях – у мкмоль продуктів реакції, що утворилися за 1 год інкубації, із розрахунку на 1 ммоль креатиніну сечі (мкмоль/год/ммоль креатиніну).

Розрахунок активності ензимів у сечі хворих у відносних одиницях, тобто на ммоль креатиніну сечі, проводили з метою виключення впливу на кінцевий результат різних об'ємів діурезу.

Статистичне оброблення даних проводили після аналізу відповідності їх розподілу до нормального. Оцінювали середню арифметичну величину та її похибку ( $M \pm m$ ). Статистичну вірогідність результатів досліджень оцінювали за t-критерієм Стьюдента за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel, порогом значущості відмінностей вважали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

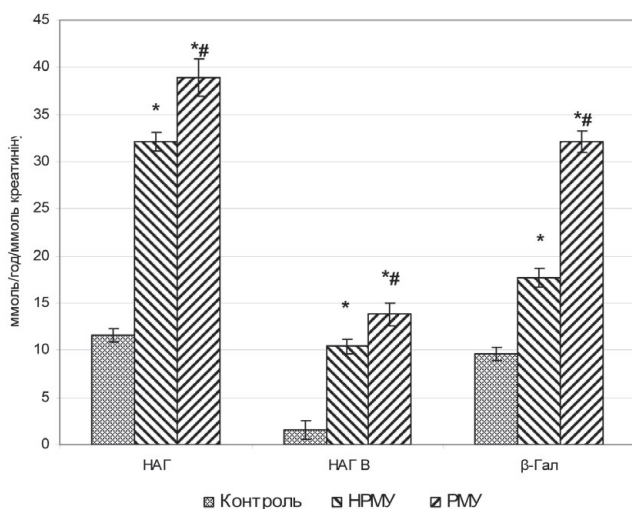
Встановлено, що вміст ТФР-β1 у сечі хворих у групі 1 становив  $14,50 \pm 1,20$  пг/мл проти  $3,85 \pm 1,70$  пг/мл у контролі ( $p < 0,001$ ) та проти  $17,80 \pm 1,75$  пг/мл у пацієнтів групи 2 ( $p < 0,05$ ). Вміст ІЛ-1β у сечі хворих групи 1 дорівнював  $23,34 \pm 1,71$  пг/мл проти  $13,90 \pm 1,70$  пг/мл у контролі ( $p < 0,001$ ) та проти  $28,52 \pm 1,83$  пг/мл у пацієнтів групи 2 ( $p < 0,05$ ). Вміст ФНП-α у сечі хворих групи 1 дорівнював  $57,63 \pm 2,79$  пг/мл проти  $9,70 \pm 2,10$  пг/мл у контролі ( $p < 0,001$ ) та проти  $69,78 \pm 5,31$  пг/мл у пацієнтів групи 2 ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).



**Рис. 1. Вміст трансформувального фактора росту β1 (ТФР-β1), інтерлейкіну 1β (ІЛ-1β) та фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α) у сечі дітей з нерефлюксуючим (НРМУ) та рефлюксуючим (РМУ) мегауретером (пг/мл)**

Примітки: \* – різниця показників щодо даних контролю статистично значуща; # – різниця показників щодо даних групи пацієнтів з НРМУ статистично значуща.





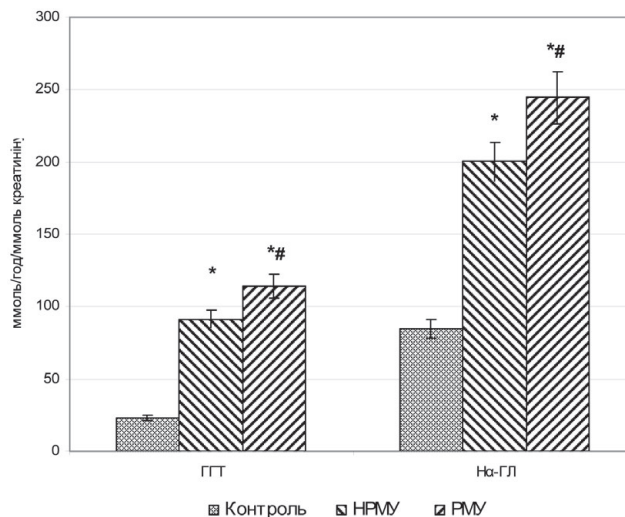
**Рис. 2. Активність N-ацетил-β-D-глюкозамінази (НАГ), термостабільного ізоферменту НАГ В та β-галактозидази (β-Гал) у сечі дітей з нерефлюксуючим (HRMU) та рефлюксуючим (PMU) мегауретером (ммоль/год/ммоль креатиніну)**

Примітки: \* – різниця показників щодо даних контролю статистично значуща; # – різниця показників щодо даних групи пацієнтів з HRMU статистично значуща.

Отже, отримані результати продемонстрували, що вміст ТФР-β1, ІЛ-1β та ФНП-α у сечі хворих як на вроджений HRMU, так і на вроджений PMU є вірогідно підвищеним порівняно з аналогічними середніми показниками контролю ( $p < 0,001$ ). Водночас у хворих на вроджений PMU порівняно з аналогічними середніми показниками хворих на вроджений HRMU спостерігається вірогідне підвищення вмісту всіх цитокінових показників, які досліджувалися ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про наявність ймовірних ішемічно-гіпоксичних, а також фібропластичних ушкоджень паренхіми нирки у дітей з МУ, особливо у пацієнтів з PMU.

Під час дослідження було встановлено, що:

- рівні активності загальної НАГ у сечі хворих групи 1 становили  $32,16 \pm 0,99$  мкмоль/год/ммоль креатиніну проти  $11,64 \pm 0,72$  мкмоль/год/ммоль у контролі ( $p < 0,001$ ) та проти  $38,93 \pm 1,97$  мкмоль/год/ммоль у пацієнтів групи 2 ( $p < 0,01$ );
- рівні активності термостабільного ізоензиму НАГ В у сечі хворих групи 1 становили  $10,46 \pm 0,79$  мкмоль/год/ммоль креатиніну проти  $1,56 \pm 0,01$  мкмоль/год/ммоль у контролі ( $p < 0,001$ ) та проти  $13,80 \pm 1,18$  мкмоль/год/ммоль у пацієнтів групи 2 ( $p < 0,02$ );
- рівні активності β-Гал у сечі хворих групи 1 становили  $17,68 \pm 1,02$  мкмоль/год/ммоль креатиніну проти  $9,58 \pm 0,68$  мкмоль/год/ммоль у контролі ( $p < 0,001$ ) та проти  $32,13 \pm 1,18$  мкмоль/год/ммоль у пацієнтів групи 2 ( $p < 0,001$ ) (рис. 2);
- рівні активності ГГТ у сечі хворих групи 1 становили  $91,14 \pm 5,97$  мкмоль/год/ммоль креатиніну проти  $22,90 \pm 2,0$  мкмоль/год/ммоль у контролі ( $p < 0,001$ ) та проти  $113,93 \pm 8,24$  мкмоль/год/ммоль у пацієнтів групи 2 ( $p < 0,05$ );



**Рис. 3 Активність γ-глутамілтранспептидази (ГГТ) та нейтральної α-глюкозидази (На-ГЛ) у сечі дітей з нерефлюксуючим (HRMU) та рефлюксуючим (PMU) мегауретером (ммоль/год/ммоль креатиніну)**

Примітки: \* – різниця показників щодо даних контролю статистично значуща; # – різниця показників щодо даних групи пацієнтів з HRMU статистично значуща.

- рівні активності На-Гл у сечі хворих групи 1 становили  $200,31 \pm 13,32$  мкмоль/год/ммоль креатиніну проти  $84,90 \pm 6,40$  мкмоль/год/ммоль у контролі ( $p < 0,001$ ) та проти  $244,45 \pm 17,63$  мкмоль/год/ммоль у пацієнтів групи 2 ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Отже, у сечі дітей з МУ зафіксовано статистично вірогідне підвищення рівнів активності всіх ензимів, що досліджувалися, особливо у пацієнтів із PMU, тобто спрямованість змін ензимологічних показників аналогічна спрямованості змін показників цитокінового профілю та свідчить про наявність у цих хворих

Таблиця 1

**Вміст цитокінів ТФР-β1, ІЛ-1β та ФНП-α у сечі дітей з однічним та двобічним нерефлюксуючим мегауретером (групи 1а, 1б), однічним та двобічним рефлюксуючим мегауретером (групи 2а, 2б),  $M \pm m$**

Клінічна група	Вміст цитокінів, пг/мл		
	ТФР-β1	ІЛ-1β	ФНП-α
1а, n=97	14,24±1,13	21,27±1,38	55,14±2,47
1б, n=34	14,78±1,17	24,85±1,63	64,23±2,79
2а, n=16	15,13±2,32	24,62±1,71	65,54±4,53
2б, n=27	17,94±1,31	29,93±1,95	83,87±7,11
Контроль, n=25	3,85 ± 1,70	13,90±1,70	9,70±2,10
$p_{1a,1b,2a,2b-3}$	<0,001	<0,001	<0,001
$p_{1b-1a}$	–	–	<0,02
$p_{2b-2a}$	–	<0,05	<0,05
$p_{2a-1a}$	–	–	<0,05
$p_{2b-1b}$	–	<0,05	<0,02

Примітки: статистично незначущу різницю показників позначено «-»; ТФР-β1 – трансформувальний фактор росту β1; ІЛ-1β – інтерлейкін 1β; ФНП-α – фактор некрозу пухлин-α.

**Активність ензимів НАГ, її термостабільного ізоензиму НАГ В та β-Гал, ГГТ та Нα-Гл у сечі дітей з одностороннім та двобічним нерефлюксуючим мегауретером (групи 1а, 1б), одностороннім та двобічним рефлюксуючим мегауретером (групи 2а, 2б), M±m**

Клінічна група	Активність ензимів, мкмоль/год/ммоль креатиніну				
	НАГ	НАГ В	β-Гал	ГГТ	Нα-Гл
1а, n=97	31,15±1,29	7,87±0,58	15,84±1,03	93,52±7,65	207,30±16,34
1б, n=34	32,11±1,87	14,34±1,07	21,07±0,99	87,61±7,30	198,93±17,53
2а, n=16	27,51±2,92	11,18 ±1,0	20,75±2,18	92,45±7,76	186,55±15,32
2б, n=27	42,83±2,17	15,37±0,77	33,61±2,13	117,60±9,89	271,72±19,87
Контроль, n=25	11,64±0,72	1,56±0,096	9,58±0,68	22,90±2,0	84,90±6,40
$P_{1a,1b,2a,2b-3}$	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
$p_{1b-1a}$	-	<0,001	<0,05	-	-
$p_{2b-2a}$	<0,01	<0,001	<0,05	<0,05	<0,001
$p_{2a-1a}$	-	<0,01	<0,02	-	-
$p_{2b-1b}$	<0,01	-	<0,05	<0,02	<0,01

Примітки: НАГ – N-ацетил-β-D-глюкозамінідаза; β-Гал – β-галактозидаза; ГГТ – γ-глутамілтранспептидаза; Нα-Гл – нейтральна α-глюкозидаза; статистично незначущу різницю показників позначено «-».

ймовірних виражених ішемічних ушкоджень тубулярного нефротелію [9–11, 22, 23].

Від інтенсивності кровопостачання нирок повністю залежить інтенсивність їх метаболічних процесів. Навіть незначні прояви гіпоксично-ішемічних зсувів здійснюють суттєвий вплив на активність ферментів епітелію проксимальних каналців нирок, насамперед на активність ферментів лізосом та щіткової облямівки, що нами досліджувалися, а також на чисельному виразі рівнів профібrogenного цитокіну ТФР-β1 та прозапальних цитокінів ІЛ-1β і ФНП-α [8–12].

Зрештою, у формуванні зазначених змін досліджуваних показників ми також припускаємо участь інтерстиціального склерозу, що можливо повільно розвивається у паренхімі нирки за принципом замкненого хибного кола. Отже, статистично вірогідне підвищення рівнів багатфункціонального профібrogenного цитокіну ТФР-β1 – інформативного маркера активності фібропластичного процесу [6, 24], прозапальних цитокінів ІЛ-1β і ФНП-α [7, 8] та активності загальної НАГ, НАГ В, β-Гал [9–11, 25], ГГТ і Нα-Гл – інформативних індикаторів функціонального стану каналцевого відділу нефрону [12, 13, 20, 21] у сечі дітей із МУ ймовірно слід трактувати як об'єктивні критерії ризику формування нефросклеротичних змін у цих пацієнтів.

З огляду на те, що у дітей обидва варіанти МУ візуалізаційно характеризуються спільною рисою – у вигляді дилатації сечоводу, в уродинамічному плані ці варіанти суттєво відрізняються. Якщо при НРМУ неефективна уродинаміка зумовлена формуванням внутрішньо-сечовідного рефлюксу, то при РМУ головним патогенетичним чинником є періодичний гідродинамічний удар внаслідок закидання сечі із сечового міхура. Відтак, при РМУ частіше спостерігаються як мікробно-запальні процеси, так і пригнічення функції нирки.

Отже, статистично вірогідне підвищення як показників цитокінового профілю, так і рівнів активності ензимів тубулярного нефротелію з умовно специфіч-

ними щодо нирок властивостями у сечі дітей з вродженим РМУ порівняно з аналогічними даними пацієнтів з НРМУ, на нашу думку, обумовлено тим, що перебіг хвороби у пацієнтів із РМУ характеризується не сталим впливом патологічних чинників на паренхіму нирки, як у хворих на НРМУ, а постійно інтермітуючим, що можливо і зумовлює більш суттєві зміни як рівнів профібrogenного цитокіну ТФР-β1, прозапальних цитокінів, так і рівнів активності умовно реноспецифічних ферментів у сечі пацієнтів з РМУ.

Подальший аналіз фактичного матеріалу у зв'язку з тим, що порушення уродинаміки у пацієнтів з вродженим НРМУ та РМУ спостерігалось як з одного, так і з обох боків, було проведено з урахуванням поширеності патологічного процесу у дітей з НРМУ та РМУ.

У табл. 1 і 2 продемонстровано статистично вірогідне підвищення вмісту цитокінів та рівнів активності ферментів, що досліджувалися, у пацієнтів з НРМУ та РМУ з одностороннім процесом порівняно з аналогічними даними контрольної групи ( $p < 0,001$ ). Нами також встановлено факт статистично вірогідного підвищення вмісту ФНП-α, НАГ В та β-Гал у пацієнтів з НРМУ, вмісту ІЛ-1β та ФНП-α, а також рівнів активності НАГ, НАГ В, β-Гал, ГГТ та Нα-Гл у пацієнтів з РМУ з двобічним процесом порівняно з аналогічними даними у групах хворих з одностороннім процесом ( $p < 0,05-0,001$ ).

Результати дослідження свідчать про те, що дисфункціональні зміни проксимального відділу нефрону у дітей з двобічним МУ були більш суттєво виражені, ніж у пацієнтів з одностороннім МУ, особливо це стосується хворих на РМУ.

Отже, встановлені факти свідчать про статистично значущу залежність рівнів екскреції як ФНП-α, так і ІЛ-1β від локалізації вродженого МУ (одно- або двобічного), тобто у хворих на двобічний вроджений РМУ запальні процеси, за даними визначення прозапальних цитокінів ФНП-α та ІЛ-1β, більш суттєво виражені. У пацієнтів з двобічним НРМУ статистично вірогідне підвищення порівняно з хворими на

однобічний НРМУ зафіксовано тільки для вмісту ФНП- $\alpha$  (див. табл. 1). Відсутність вірогідної різниці у рівнях екскреції ТФР- $\beta$ 1 поміж групами з одно- та двобічним вродженим НРМУ та РМУ свідчить, на нашу думку, про те, що в цих групах хворих можливо превалюють процеси фіброгенезу майже однакового ступеня вираженості.

Отримані результати підкреслюють виражені реноспецифічні властивості всіх ферментів, що досліджувалися, особливо це стосується рівнів активності НАГ В (кратність підвищення цього ензиму у дітей з двобічним РМУ дорівнює 9,85 порівняно з даними контролю, у той час як кратність підвищення активності загальної НАГ у цих хворих становить 3,7,  $\beta$ -Гал – 3,5, ГГТ – 5,1,  $\text{H}\alpha$ -Гл – 3,2) (див. табл. 2), що дозволяє використовувати ці ензимологічні показники для об'єктивної характеристики ступеня ушкодження або функціональних розладів каналцевого епітелію паренхіми нирок [11, 12, 20, 21]. Різна кратність підвищення рівнів активності ензимів обумовлена, на нашу думку, різною локалізацією цих ензимів. Так, НАГ частково пов'язана з мембраною лізосом,  $\beta$ -Гал розчинена у матриксі цієї органели, ГГТ є мембранопов'язаним ензимом клітини щіткової облямівки, а  $\text{H}\alpha$ -Гл, навпаки, є розчищеною у її цитоплазмі [9, 10, 12, 20, 21, 25].

Отже, розвиток вродженого МУ (НРМУ, РМУ) негативно впливає на функцію проксимального відділу каналцевого апарату нирки, що проявляється підвищенням у сечі дітей вмісту профіброгенного цитокіну ТФР- $\beta$ 1 та прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$ , а також рівнів активності ензимів лізосом НАГ, НАГ В,  $\beta$ -Гал та ензимів щіткової облямівки ГГТ та  $\text{H}\alpha$ -Гл, які мають реноспецифічні властивості. Це свідчить про ризик розвитку у цих пацієнтів, з

одного боку, ішемічних процесів у паренхімі нирки, а з другого – нефрофіброзу. Особливо це стосується пацієнтів з РМУ з двобічною локалізацією патологічного процесу.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено високий статистично значущий рівень продукції прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , профіброгенного цитокіну ТФР- $\beta$ 1 та вірогідне підвищення рівнів активності ензимів тубулярного нефротелію загальної НАГ, її термостабільного ізоензиму НАГ В,  $\beta$ -Гал, ГГТ та  $\text{H}\alpha$ -Гл у сечі дітей з вродженим МУ порівняно з аналогічними показниками контролю.

2. Встановлено вірогідне підвищення вмісту ТGF- $\beta$ 1, ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$ , а також рівнів активності ензимів лізосом НАГ, НАГ В,  $\beta$ -Гал та ензимів щіткової облямівки ГГТ та  $\text{H}\alpha$ -Гл у сечі дітей з вродженим РМУ порівняно з аналогічними показниками у сечі дітей з вродженим НРМУ.

3. Підвищення вмісту як ФНП- $\alpha$ , так і ІЛ-1 $\beta$ , а також рівнів активності НАГ, НАГ В,  $\beta$ -Гал, ГГТ та  $\text{H}\alpha$ -Гл у сечі хворих на вроджений РМУ з двобічною патологією порівняно з хворими з однобічним РМУ свідчить про залежність рівнів екскреції цитокінів та активності ензимів від локалізації патологічного процесу.

4. Визначення вмісту профіброгенного цитокіну TGF- $\beta$ 1, прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$  та рівнів активності ензимів ниркового походження НАГ, НАГ В,  $\beta$ -Гал, ГГТ та  $\text{H}\alpha$ -Гл у сечі дітей з вродженим МУ як неінвазивних, нешкідливих, безболісних та діагностично інформативних показників дозволяє їх використання в якості критеріїв ризику формування нефрофіброзу з метою запобігання розвитку патологічних морфофункціональних змін у нирковій паренхімі у цих хворих.

## Відомості про авторів

**Нікуліна Галина Григорівна** – д-р біол. наук, проф., завідувачка, лабораторія біохімії, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-54-76. *E-mail: 0675076531@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-5189-5604

**Мигаль Людмила Якимівна** – канд. мед. наук, ст. науковий співробітник, лабораторія біохімії, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-54-03. *E-mail: kto1@ukr.net*

ORCID: 0009-0007-2414-3291

**Петербургський Володимир Федорович** – д-р мед. наук, завідувач, відділ дитячої урології, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 412-15-45. *E-mail: peterburgsky@ukr.net*

**Драннік Георгій Миколайович** – д-р мед. наук, проф., головний науковий співробітник, лабораторія імунології, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-54-03. *E-mail: utiainew@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4697-923X

**Калініна Наталія Альбертівна** – канд. біол. наук, ст. науковий співробітник, лабораторія імунології, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-54-03. *E-mail: natkalinina2016@gmail.com*

ORCID: 0009-0004-3646-1164

**Каліщук Олеся Аркадійович** – канд. мед. наук, ст. науковий співробітник, відділ дитячої урології, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 412-15-45. *E-mail: oles01@ukr.net*

ORCID: 0009-0004-3646-1164

**Сербіна Ірина Євгенівна** – науковий співробітник, лабораторія біохімії, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-54-03. *E-mail: irinaserbina@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1678-348X

**Савченко Вікторія Станіславівна** – канд. біол. наук, ст. науковий співробітник, лабораторія імунології, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-54-03. *E-mail: vsavchenko1975@gmail.com*

ORCID: 0009-0009-2863-5853



Information about the authors

**Nikulina Halyna H.** – PhD, DSc, Professor, Head of Biochemistry Laboratory, State Institution «Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 486-54-76. *E-mail: 0675076531@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-5189-5604

**Myhal Lyudmila Ya.** – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Biochemistry, State Institution «Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 486-54-03. *E-mail: ktv1@ukr.net*

ORCID: 0009-0007-2414-3291

**Petersburgsky Volodymyr F.** – MD, PhD, DSc, Head of the Department of Pediatric Urology, State Institution «Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 412-15-45. *E-mail: peterburgsky@ukr.net*

**Drannik Georgy M.** – MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Immunology, State Institution «Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 486-54-03. *E-mail: utiainew@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4697-923X

**Kalinina Nataliya A.** – PhD, Senior Researcher, Laboratory of Immunology, State Institution «Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 486-54-03. *E-mail: natkalinina2016@gmail.com*

ORCID: 0009-0004-3646-1164

**Kalischuk Oles A.** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Pediatric Urology, State Institution «Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 412-15-45. *E-mail: oles01@ukr.net*

ORCID: 0009-0004-3646-1164

**Serbina Iryna Ye.** – Researcher, Biochemistry Laboratory, State Institution «Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 486-54-03. *E-mail: irinaserbina@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1678-348X

**Savchenko Viktoriya S.** – PhD, Senior Researcher, Laboratory of Immunology, State Institution «Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 486-54-03. *E-mail: vsavchenko1975@gmail.com*

ORCID: 0009-0009-2863-5853

ПОСИЛАННЯ

- Kushnirenko SV. Etiology of chronic illness in children. *Urol.* 2019;23(4):420-3. doi: 10.26641/2307-5279.23.4.2019.187217.
- Digtyar VA, Kharitonyuk LM, Boyko MV, Obertinsky AV, Ostrowska OA, Shevchenko KV. Our dosvid likuvannya children of the first fates of life from a megaureter. *Urol.* 2019;23(4):424-8. doi: 10.26641/2307-5279.23.4.2019.187226.
- Golovkevich W, Petersburg VF, Kalischuk OA, Myhal LYA, Nikulina GG, Serbina IE, Kalinina NA, Guivan GI. Differential tactics of treatment of non-reflexive megaureter in young children. *Childhood Fad.* 2014;(3-4):58-63.
- Bachurin GV, Kolomoets YuS. Diagnostic and prognostic role of cytokines, interleukins and biomarkers of early kidney damage in patients with urolithiasis. *Urol.* 2019;90(3):237-42.
- Deyuan Zhi, Meng Zhang, Jin Lin, Pei Liu, Meili Duan. GPR 120 Ameliorates apoptosis and inhibits the production of inflammatory cytokines in renal tubular epithelial cells. *Inflammation.* 2021;44:493-505. doi: 10.1007/s10753-020-01346-2.
- Gupta S, Clarkson MR, Duggan J, Brady HR. Connective tissue growth factor: potential role in glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int.* 2000;58(4):1389-99. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00301.x.
- Lunyova GG, Kryvenko EO. Changes in the levels of pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-17) and soluble adhesion molecules (VCFM-1 and E-selectin) in patients with chronic glomerulonephritis depending on the stage (II or III) of chronic kidney disease. *Immunol Allergol: Scie Practice.* 2011;(4):39-43.
- Zaikova NM, Dlin W, Siniitsyna LA, Korsunsky AA, Gatskan SH. Markers for determining the degree of fibrogenesis in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr.* 2015;(3):45-51.
- Mohkam M, Ghafari A. The Role of Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in Diagnosis of Kidney Diseases. *Ped Nephrol.* 2015;3(3):84-91.
- Melnyk AA. Diagnostic role of N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase as an early marker of kidney damage. *Kidneys.* 2016;(4):37-47.
- Nikulina HG, Myhal LYA, Petersburgskiy VF, Kalischuk OA, Serbina IE. Delineation of the degrees of ischemic damage of the kidney parenchyma in children with congenital vesicoureteral reflux (by enzymological criteria). *Health Man* 2022;(1-2):6-9.
- Petersburgskiy VF, Drannik HM, Mygal LYA, Nikulina HG, Kalinina NA, Serbina IE, et al. Peculiarities of restoring the functional state of the kidney parenchyma in children with congenital defects of the ureterovesical segment depending on the methods of its surgical correction (according to cytokine-enzymological criteria). *Health Man.* 2021;(4):33-40.
- Babintseva, A. Enzymaturia as a marker of renal dysfunction in full-term newborns with perinatal pathology. *Kidneys.* 2016;(4):17-23. doi: 10.22141/2307-1257.4.18.2016.84321.
- Multbery B, Isaksson A. Enzyme immunoassay of  $\beta$ -hexosaminidase isoenzymes in human urine and renal cortex with monoclonal antibodies. *Enzyme.* 1989;42(1):25-30.
- Bienias B, Sikora P. Potential Novel Biomarkers of Obstructive Nephropathy in Children with Hydronephrosis. *Dis Markers.* 2018;2018:1015726. doi: 10.1155/2018/1015726.
- McLeod DJ, Sebastião YV, Ching CB, Greenberg JH, Furth SL, Becknell B. Longitudinal kidney injury biomarker trajectories in children with obstructive uropathy. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(10):1907-14. doi: 10.1007/s00467-020-04602-7.
- Lavrenchuk OV, Bagdasarova IV, Korol LV, Myhal LY. Biochemical predictors of the development of chronic kidney disease in children, convalescents of acute kidney damage. *Zaporizhzhya Med J.* 2021;23(1):65-71.
- Lopez-Giacoman S, Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World J Nephrol.* 2015;4(1):57-73. doi: 10.5527/wjn.v4.i1.57.
- Bagdasarova IV, Myhal LYA, Fomina SP, Lavrenchuk OV, Korol LV, Dashchenko OO. Diagnostic value of lysosomal fermenturia in children with urinary tract infection: method. recommendations Ministry of Health of Ukraine, Academy of Medical Sciences of Ukraine, Ukrainian Center for Scientific Medical Information and Patent Licensing Work. Kyiv; 2009, p. 1-19.
- Nikulina GG, Petersburg VF, Myhal LYA, Serbina IE, Kalischuk OA, inventors; State Institution «Institute of Urology of the National Academy of Sciences of Ukraine», patent holder. A method of assessing the effectiveness of restoring the functional state of the kidney parenchyma in children with congenital defects of the ureterovesical segment after ureterocystoneostomy. Ukrainian utility model patent No. 137073. 2019 Sep 25.
- Myhal LYA, Nikulina GG, Serbina IE, Seimovsky DA, Petersburg VF, Kalischuk OA, inventors; State University «Institute of Urology of the National Academy of Sciences of Ukraine», patent holder. A method of assessing the degree of impairment of the functional state of the kidney parenchyma in children with congenital unilateral obstructive uropathy. Ukrainian utility model patent No. 75640. 2012 October 12.
- Vozianov SO, Chernenko W, Nikulina GG, Myhal LYA, Zheltovska NI, Chernenko DV, et al. Enzymological indicators of ischemic damage of the kidney parenchyma in patients with urolithiasis (Clinical-experimental study). *Man Health.* 2020;(3):42-5. 23. Bazalytska SV, Nikulina GG, Kordyum VA, Dubey IY, Vozianov SO, Romanenko AM, et al. Experimental therapy of chronic kidney ischemia using the drug of the main factor of growth of fibroblasts. *Ukr J Nephrol Dialysis.* 2022;(3):37-47.
- Qiao X, Rao P, Zhang Y, Liu L, Pang M, Wang H, et al. Redirecting TGF- $\beta$  Signaling through the  $\beta$ -Catenin/Foxo Complex Prevents Kidney Fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(2):557-70. doi: 10.1681/ASN.2016121362.
- Myhal LYA, Nikulina GG, Serbina IE, Seimivskiy DA, Petersburg VF. Diagnostic informativeness of enzymological indicators of lysosomal origin in the urine of children with congenital obstruction of the upper urinary tract. *Lab Diagnostics.* 2012;(3):15-9.

Стаття надійшла до редакції 10.05.2023. – Дата першого рішення 16.05.2023. – Стаття подана до друку 26.06.2023