



# IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY

## SCIENCE AND PRACTICE

PRACTICAL, SCIENTIFIC JOURNAL

Published 4 times a year

# 4'2025

### EDITORIAL COLLEGE

#### Medical sciences:

Babadzhan V.  
Butenko G. (scientific consultant)  
Drannik A. (Canada)  
Driianska V. (deputy editor-in-chief)  
Hohunska I.  
Holtsev A.  
Hospodarskyi I.  
Kaidashev I.  
Kurchenko A. (editor-in-chief)  
Minukhin V.  
Nepomniashchyi V.  
Poroshyna T.  
Pshenychna I. (literary editor)  
Sharikadze O.  
Shyrobokov V.  
Skliar N.  
Stepanenko R.  
Volyanskyi A.  
Vozianov S.

#### Biological science:

Basalitska S.  
Kolybo D.  
Korol L.  
Minchenko Zh.  
Nikulin G.  
Rudenko A.  
Savchenko V.  
Skivka L.  
Spivak M.

### EDITORIAL COUNCIL

Bazhora Yu. (Odesa), Cherniuk N. (Ivano-Frankivsk), Chopiak V. (Lviv), Chumak A. (Kyiv), Dytiatkivska Ye. (Dnipro), Feshchenko Yu. (Kyiv), Hrynevych Yu. (Kyiv), Koval G. (Chernivtsi), Loskutova I. (Rubizhne), Melnikov O. (Kyiv), Nedielska S. (Zaporizhzhia), Nikolskyi I. (Kyiv), Okhotnikova O. (Kyiv), Vitovska O. (Kyiv), Zabolotnyi D. (Kyiv), Zaikov S. (Kyiv), Zasieda Yu. (Kyiv).

### FOUNDERS

State Center "Institute of Urology AMS of Ukraine"  
Ukrainian society of immunology, allergology and immunorehabilitation specialists

State Registration Certificate KB № 15721-4193P dated 08.10.2009.

Included in the list of scientific professional publications of Ukraine,

Annex 3 to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine 26.11.2020 № 1471. Category "B".

### EDITORIAL ADDRESS

04053, Kyiv, V. Vynnychenko str, 9a  
DU "Institute of Urology Named After  
Academic O.F. Vozianov"  
National Academy of Medical Sciences of Ukraine  
info@immunology.org.ua  
www.immunology.org.ua

Printed materials in the original language (Ukrainian or English).

The content of advertising responsibility of the advertiser.

**Conference proceedings are published in author's edition. Responsibility for the scientific level of the submitted works and the reliability of the results are the authors.**

Editorial board does not always shared the view of the authors of publications.

Reprint articles carried out only with the consent of the publisher.

Recommended for publication by the Academic Council of State Center "Institute of Urology AMS of Ukraine",  
Protocol No. 7 dated November 25, 2025

*Edition 1000 copies*

Designed and printed by "YUSTON INFO" LLC  
03061, Ukraine, Kyiv, Yaroslava Galana Street, Building 2, Apartment 130  
Tel.: +380681959292

E-mail: manager.yuston@ukr.net, director.yuston@ukr.net  
www.yuston.info

Certificate of making a publishing house subject to publication in the state register of publishers, manufacturers and distributors of publishing products series DK No. 8361 dated June 16, 2025.

— ЗМІСТ —

<b>ІМУНОМОДУЛЮЮЧИЙ ВПЛИВ ВІТАМІНУ D НА КЛІТИНИ АДАПТИВНОЇ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ЛЮДИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)</b> КУРЧЕНКО А.І., СКРИПНИК Р.Л., ГРЕБЕНЬ Н.К., ЗАДОРЖНА А.І., КУРЧЕНКО К.А. ....	5
<b>ОСОБЛИВОСТІ БОЙОВОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ. СИСТЕМНА ІМУНОДИСРЕГУЛЯЦІЯ ПІСЛЯ БОЙОВОЇ ЧМТ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)</b> КЛЮЧНИКОВА А.І., БЄЛЬСЬКА Л.М. ....	13
<b>МАКРОФАГАЛЬНО-ОПОСЕРЕДКОВАНА РЕГЕНЕРАЦІЯ ТКАНИН: СУЧАСНІ КОНЦЕПЦІЇ ТА ТЕРАПЕВТИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ</b> КУРЧЕНКО А.І., ФЕДУРУК Г.В., УДОВЕНКО Н.С., СТЕПАНЕНКО Р.Л., КУРЧЕНКО М.А. ....	21
<b>ЕВОЛЮЦІЙНІ АСПЕКТИ ЛЕГЕНЕВОЇ ЦИРКУЛЯЦІЇ: ІСТОРІЯ, ФІЗІОЛОГІЯ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЯ</b> ХОДОШ Е.М., ЯКОВЕНКО О.К., НАРТОВ П.В. ....	30
<b>РІВНІ ЦИРКУЛЮЮЧОГО GAS6 У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ СУПУТНЬОГО ОЖИРІННЯ</b> БОРОВИК К.М. ....	39
<b>АКТУАЛЬНІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ МАРКЕРІВ ФІБРОЗУ НИРКИ: ВІД ПАТОГЕНЕЗУ ДО КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ</b> ЛЮЛЬКО О.О., ПАВЛОВ С.В., КОЛОМОЄЦЬ Ю.С., БУРЛАКА К.А., БІЛЕНЬКИЙ С.А. ....	45
<b>ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ МАРКЕРІВ РАННЬОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СЕЧОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ</b> КОЛОМОЄЦЬ Ю. С., ЛОМАКА С. С. ....	52
<b>ТЕЗИ ДОПОВІДЕЙ. КОНГРЕС «ОБ'ЄДНУЮЧА ПРИРОДА КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ ТА АЛЕРГОЛОГІЇ: АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ МІЖ ДИСЦИПЛІНАМИ» ПРИСВЯЧУЄТЬСЯ ПАМ'ЯТІ ВИДАТНОГО ВЧЕНОГО ГЕОРГІЯ МИКОЛАЙОВИЧА ДРАННІКА 23 ЖОВТНЯ 2025 Р.</b> .....	59
<b>АВТОРАМ ЖУРНАЛЬНИХ ПУБЛІКАЦІЙ</b> .....	63

## АКТУАЛЬНІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ МАРКЕРІВ ФІБРОЗУ НИРКИ: ВІД ПАТОГЕНЕЗУ ДО КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

ЛЮЛЬКО О.О., ПАВЛОВ С.В., КОЛОМОЄЦЬ Ю.С., БУРЛАКА Х.А., БІЛЕНЬКИЙ С.А.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет  
м. Запоріжжя, Україна

### Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота виконана відповідно до плану НДР на кафедрі урології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «**Діагностичне значення лабораторних методів дослідження біологічних середовищ при травматичних пошкодженнях нирки і пошкодженнь внаслідок обструкції верхніх сечових шляхів та їх лікування**», № державної реєстрації: **0118U007137**, інв. № **14.01.06-2/18**.

**Вступ.** Фіброз нирки є універсальним кінцевим шляхом прогресування більшості гострих та хронічних захворювань нирок і є ключовим патогенетичним механізмом розвитку хронічної ниркової недостатності [10, 11]. Незалежно від первинного етіологічного чинника — обструкції сечових шляхів, запалення, ішемії, метаболічних порушень або імунних уражень — тривале пошкодження ниркової паренхіми супроводжується активацією профіброгенних сигнальних шляхів, ремоделюванням тубулоінтерстиціальної тканини та надмірним накопиченням позаклітинного матриксу [12].

Особливу клінічну проблему становить те, що ранні стадії нефрофіброзу перебігають без специфічних клінічних проявів і часто залишаються невиявленими до моменту незворотної втрати нефронів. Стандартні лабораторні показники, зокрема рівень сироваткового креатиніну та розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, не дозволяють вчасно виявити початкові тубулоінтерстиціальні зміни [9]. У зв'язку з цим пошук та впровадження неінвазивних молекулярних маркерів фіброзу нирок є одним із найактуальніших напрямків сучасної нефрології та урології [4].

Захворювання нирок посідають провідні позиції серед причин інвалідизації та зниження якості життя населення. Особливе місце серед них займає сечокам'яна хвороба, поширеність якої у світі сягає 10–12 %, а частота рецидивів протягом життя перевищує 50 % [1, 2, 3]. Повторні епізоди обструкції верхніх сечових шляхів, характерні для рецидивуючого нефролітіазу, призводять до повторного гострого пошкодження нирок, створюючи умови для хронічної активації запальних та профіброгенних механізмів [6].

Тубулоінтерстиціальний фіброз є морфологічним субстратом прогресування хронічної хвороби нирок незалежно від її причини [10]. Саме ступінь інтерстиціального фіброзу та атрофії канальців вважається найкращим гістологічним предиктором зниження функції нирок. Однак біопсія нирки як «золотий стандарт» діагностики фіброзу є інвазивною, має обмеження та не може широко застосовуватися у динамічному спостереженні, що зумовлює необхідність пошуку альтернативних діагностичних підходів [4].

**Метою даної роботи** є аналіз літературних даних щодо патогенетичних механізмів формування фіброзу нирок, зокрема на тлі обструктивної уропатії, систематизація сучасних відомостей щодо ключових молекулярних маркерів цього процесу (TGF- $\beta$ 1, IL-6, IL-18, MCP-1, IGF-1), а також обґрунтування їх клінічного значення для ранньої діагностики, прогнозування, моніторингу ефективності лікування та розробки персоналізованих підходів до ведення пацієнтів із захворюваннями нирок, зокрема із сечокам'яною хворобою.

**Матеріали та методи дослідження.** У роботі проведено системний аналіз і узагальнення даних сучасної наукової літератури з проблеми ниркового фіброзу. Методологія базувалася на ретроспективному огляді та інтеграції результатів клінічних та експериментальних досліджень, опублікованих у вітчизняних та міжнародних рецензованих джерелах (PubMed, Scopus, Google Scholar) за останні роки. Особливу увагу приділено роботам, що вивчають динаміку профіброгенних біомаркерів у крові та сечі у пацієнтів з гострою та рецидивуючою обструкцією верхніх сечових шляхів [5, 6, 7]. Використовувалися методи порівняльного аналізу, систематизації та

критичної оцінки отриманих даних для формування цілісної патогенетичної картини та виділення практично значущих кореляцій.

Фіброз нирки є складним багатокомпонентним процесом, що включає взаємодію клітин імунної системи, резидентних клітин ниркової паренхіми та численних медіаторів міжклітинної комунікації [11, 12]. Первинне пошкодження, зокрема ішемія або механічна обструкція, призводить до активації епітеліальних клітин каналців, ендотелію та інфільтрації інтерстицію макрофагами та лімфоцитами.

**Результати.** Активовані клітини продукують широкий спектр прозапальних та профіброгенних цитокінів, хемокинів і факторів росту, серед яких ключову роль відіграють трансформуючий фактор росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 (MCP-1), інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1), а також інтерлейкіни сімейства IL-1, IL-6 та IL-18. Взаємодія цих медіаторів призводить до активації фібробластів, епітеліально-мезенхімального переходу тубулярних клітин та надмірного синтезу компонентів позаклітинного матриксу [13].

Гостра обструкція верхніх сечових шляхів є класичною моделлю ішемічно-механічного пошкодження нирки [4]. Патологіологічний ланцюг подій розвивається швидко та закономірно. У перші хвилини-години обтурація сечоводу призводить до різкого підвищення тиску в чашково-мисковій системі, викликаючи рефлекторний спазм приносних артеріол та дилатацію відповідних венул, що веде до венозного повнокрів'я, наростаючого інтерстиціального набряку та тяжкої гіпоксії паренхіми.

Протягом перших 24–72 годин гіпоксія та підвищений внутрішньоканальцевий тиск викликають механічний стрес і пошкодження уротелію миски та епітелію каналців. Відбувається активація «сигналів небезпеки» — вивільнення DAMPs, таких як АТФ та HMGB-1. Ці молекули зв'язуються з патерн-розпізнавальними рецепторами на резидентних макрофагах та каналцевих клітинах, що слугує пусковим сигналом для синтезу перших прозапальних цитокінів. В інтерстиції активно мігрують лімфоцити, нейтрофіли та моноцити. Важливо підкреслити, що на цій стадії процес має асептичний характер і є прямим наслідком обструкції, а не бактеріальної інфекції [4].

З третьої доби і далі розвивається ключова фаза, що визначає довгостроковий прогноз — активація фіброгенного каскаду [5]. Активовані імункомпетентні клітини (особливо макрофаги M2-фенотипу) та пошкоджені тубулоепітеліоцити починають масово продукувати широкий спектр медіаторів: прозапальні цитокіни (IL-1 $\beta$ ,

IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ ), хемокини (MCP-1), профіброгенні фактори росту (TGF- $\beta$ 1, PDGF, CTGF) та вазоактивні речовини (компоненти PAAC, ендотелін-1) [8, 10].

Центральною подією фіброгенезу є епітеліально-мезенхімальний перехід. Під впливом TGF- $\beta$ 1 та інших факторів епітеліальні клітини каналців втрачають контакт з базальною мембраною (знижується експресія E-кадгерину), набувають рухливості та починають експресувати мезенхімальні маркери ( $\alpha$ -гладком'язовий актин, віментин, фібронектин) [13]. Ці трансформовані клітини, а також активовані резидентні фібробласти, перетворюються на міофібробласти — основні ефекторні клітини фіброзу, що синтезують значну кількість компонентів позаклітинного матриксу: колагени I, III та IV типів, фібронектин, ламінін [12].

Протягом наступних тижнів та місяців відбувається накопичення матриксу та склерозування тканин. Порушується баланс між синтезом позаклітинного матриксу та його деградацією. Паралельно з гіперпродукцією колагену пригнічується активність матричних металопротеїназ та посилюється експресія їх тканинних інгібіторів. Це призводить до надмірного накопичення та ущільнення позаклітинного матриксу в інтерстиції. Розвивається перитубулярний та перигломерулярний фіброз, судинний склероз, облітерація каналців. Функціональна паренхіма заміщується сполучною тканиною, формується нефросклероз, що веде до зниження швидкості клубочкової фільтрації та розвитку хронічної хвороби нирок [10].

Отже, фіброз — це не просто склерозування, а багатоступеневий процес, що ініціюється в перші години після обструкції [4, 5]. Спроба зупинити цей процес на ранніх етапах, до формування незворотних змін, і зумовлює високу актуальність вивчення його молекулярних маркерів.

Трансформуючий фактор росту-бета 1 (TGF- $\beta$ 1) вважається ключовим регулятором фіброзу нирок [8]. Він синтезується практично всіма клітинними популяціями ураженої нирки та активує сигнальні шляхи Smad-залежної та Smad-незалежної передачі сигналу. Підвищення локальної продукції TGF- $\beta$ 1 стимулює синтез колагену, фібронектину та інших компонентів матриксу, одночасно пригнічуючи їх деградацію.

При обструкції експресія TGF- $\beta$ 1 різко зростає у макрофагах, тубулярних епітеліоцитах і фібробластах. Основна дія здійснюється через канонічний Smad-залежний шлях. TGF- $\beta$ 1 зв'язується з рецептором II типу, який фосфорилює рецептор I типу. Той, у свою чергу, активує цитоплазматичні медіатори Smad2 та Smad3. Утворений комплекс транслоціюється в ядро,

де виступає як фактор транскрипції, що регулює експресію генів колагену, фібронектину, PAI-1, а також інгібує гени, відповідальні за деградацію матриксу. Паралельно активуються неканонічні шляхи MAPK та PI3K/Akt, які посилюють синтез позаклітинного матриксу та клітинну проліферацію.

Клінічні та експериментальні дослідження демонструють, що зростання рівня TGF- $\beta$  в сечі є чутливим маркером локальної активації фіброгенезу в нирках [5]. Особливо показовим є підвищення цього показника при гострій та рецидивуючій обструкції верхніх сечових шляхів, коли плазмові рівні можуть залишатися відносно стабільними, що підкреслює переваги локальних маркерів над системними.

Дані досліджень показують, що рівень TGF- $\beta$ 1 в сечі та плазмі крові достовірно підвищується вже у першу добу гострої обструкції верхніх сечових шляхів [5]. Це свідчить про інерційність активованого фіброгенного каскаду. У пацієнтів з рецидивуючим нефролітіазом базальний рівень TGF- $\beta$ 1 у плазмі значно вищий, ніж при первинній обструкції, а його приріст у сечі — більш виражений [6]. Це вказує на персистуючий профібротичний фон і слугує маркером високого ризику швидкого прогресування нефросклерозу.

Інтерлейкін-6 — плейотропний цитокін, ключовий у розвитку системної запальної відповіді. Його джерелом при обструкції є активовані макрофаги, лімфоцити та тубулярні клітини [7]. Дія IL-6 опосередкована зв'язуванням з мембранним рецептором IL-6R та білком gp130, що призводить до активації внутрішньоклітинного каскаду JAK/STAT. Переважно активується STAT3, який, переміщуючись у ядро, регулює експресію генів, що беруть участь у проліферації, виживанні клітин та запаленні.

Він синергує з TGF- $\beta$ 1: IL-6 посилює TGF- $\beta$ 1-індукований епітеліально-мезенхімальний перехід через активацію STAT3 та подальшу індукцію транскрипційних факторів. Також IL-6 прямо стимулює проліферацію фіброblastів та їх трансформацію у міофіброblastи, індукує вироблення інших прозапальних цитокінів та хемокинів, а також пригнічує апоптоз фіброblastів, сприяючи їх накопиченню [7].

IL-6 демонструє найбільш різкий підйом серед усіх досліджених цитокінів [5, 7]. Його рівень у плазмі на першу добу гострої обструкції може перевищувати контрольні значення у 150 разів, а у сечі — у 40 разів. Така гіперекспресія чітко маркує пік гострої запальної та ішемічної реакції. До сьомої доби рівень IL-6 значно знижується, що корелює з ефективністю декомпресії. Таким чином, IL-6 є інформативним динамічним

маркером для оцінки гостроти пошкодження та ефективності проведеного лікування у ранні строки [5].

Інтерлейкін-18 належить до сімейства IL-1. Його унікальність полягає в тому, що для секреції потрібна двоетапна активація: спочатку синтезується неактивний попередник, який потім розщеплюється каспазою-1 в рамках активованої інфламасоми NLRP3. Зрілий IL-18 зв'язується зі своїм рецепторним комплексом, що призводить до активації адаптерного білка MyD88 та подальшої активації NF- $\kappa$ B та MAPK-шляхів, які стимулюють експресію прозапальних генів.

Персистенція IL-18 асоціюється з активацією профіброгенних механізмів та ризиком хронізації процесу. IL-18 стимулює продукцію IFN- $\gamma$  Т-хелперами 1 типу, підтримуючи хронічне запалення, прямо індукує продукцію активних форм кисню та експресію колагену в клітинах каналців, посилює рекрутинг та активацію макрофагів в інтерстиції, а також бере участь у підтриманні активності інфламасомного сигналіngu, створюючи порочне коло хронічного запалення [7].

Динаміка IL-18 кардинально відрізняється від IL-6 [5, 7]. Його рівень різко підвищується у першу добу, проте зниження до сьомих діб відбувається значно повільніше. Концентрація IL-18 у сечі на сьому добу може залишатися в 6 разів вищою за норму. Персистенція високих рівнів IL-18 після усунення обструкції робить його надзвичайно цінним прогностичним маркером: він відображає не гостроту пошкодження, а ступінь активації механізмів, що ведуть до хронічного запалення та фіброзу. Стійке підвищення IL-18 може вказувати на високий ризик формування незворотного тубулоінтерстиціального фіброзу навіть при нормалізації клініко-лабораторних показників [5].

MCP-1 є ключовим хемокіном, що відповідає за рекрутинг моноцитів, Т-клітин пам'яті та дендритних клітин у вогнище запалення. Він відіграє центральну роль у формуванні та підтриманні запального інфільтрату в інтерстиції нирки. Привернуті MCP-1 моноцити диференціюються в макрофаги, які за умов тканинного мікрооточення при обструкції часто набувають альтернативно активованого (M2) фенотипу. M2-макрофаги є потужними продуцентами TGF- $\beta$ 1, PDGF та інших профіброгенних факторів, що безпосередньо стимулюють активність фіброblastів та епітеліально-мезенхімальний перехід [11].

Підвищення рівнів MCP-1 у крові та сечі корелює зі ступенем інтерстиціального запалення та фіброзу. Динамічне визначення MCP-1 дозволяє оцінити активність запального компонента нефрофіброзу та потенційний ризик його про-

гресування [6]. Особливе значення цей маркер має у пацієнтів із рецидивуючими обструктивними ураженнями, де хронічна активація MCP-1 відображає перехід гострого пошкодження у хронічний процес.

Рівень MCP-1 у сечі та плазмі тісно корелює зі ступенем моноцитарно-макрофагальної інфільтрації ниркової тканини [5, 6]. У пацієнтів із гострою обструкцією його концентрація в сечі може перевищувати норму на 40% вже на першу добу та продовжувати наростати до сьомої доби. У пацієнтів із рецидивуючою сечокам'яною хворобою вихідні рівні MCP-1 достовірно вищі, ніж при первинному епізоді [6], що свідчить про персистуюче, млявотече запалення в інтерстиції, яке створює постійний фон для прогресування фіброзу при кожному новому загостренні.

Інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1) виконує подвійні функції в нирках, беручи участь як у процесах регенерації, так і у фіброгенезі. Помірне підвищення рівня IGF-1 розглядається як компенсаторна реакція, спрямована на відновлення пошкодженого епітелію. Водночас тривала активація цього фактора може сприяти проліферації фібробластів та посиленню фіброзу. IGF-1 стимулює проліферацію мезангіальних клітин, фібробластів та гладком'язових клітин судин, а також підвищує синтез колагену та інших компонентів позаклітинного матриксу. Тривала гіперекспресія IGF-1 може призводити до гломерулярної гіпертрофії та гіперфільтрації, що саме по собі є фактором прогресування хронічної хвороби нирок [10].

Комплексна оцінка IGF-1 у поєднанні з TGF- $\beta$  та MCP-1 дозволяє більш повно охарактеризувати баланс між репаративними та патологічними процесами в нирковій тканині [5, 6]. У дослідженнях динаміка IGF-1 виявилася найменш вираженою порівняно з TGF- $\beta$ 1 та MCP-1. Помірне підвищення IGF-1 у гострий період може відображати активацію репаративних механізмів. Однак у пацієнтів із рецидивуючим перебігом спостерігалися вищі вихідні та кінцеві рівні IGF-1, що може свідчити про його участь у процесах адаптивного, але в кінцевому підсумку патологічного ремоделювання ниркової тканини [6].

#### **Перспективи подальших досліджень та таргетна терапія.**

Незважаючи на значний прогрес у вивченні молекулярних механізмів нефрофіброзу, багато аспектів залишаються недостатньо з'ясованими. Зокрема, потребує уточнення оптимальний склад та комбінації біомаркерів для ранньої діагностики та моніторингу прогресування хвороби.

Перспективи розвитку напряму пов'язані з інтеграцією кількох маркерів у комбіновані па-

нелі, що забезпечують високу чутливість та специфічність діагностики. Особливу увагу приділяють панелям мікроРНК (miRNA), протеомним та метаболомним маркерам, а також неінвазивним візуалізаційним методам, таким як еластографія. Використання таких комплексних підходів може не лише покращити ранню діагностику нефрофіброзу, але й відкрити нові перспективи для таргетної терапії, спрямованої на уповільнення або зворотне ремоделювання ниркової тканини.

#### **Висновки.**

Огляд літературних джерел показує, що фіброз нирки є динамічним, багаступеневим патологічним процесом, який становить кінцевий шлях прогресування більшості ниркових захворювань, зокрема обструктивної уропатії на тлі сечокам'яної хвороби. Ключовими молекулярними маркерами, що відображають різні ланки фіброгенезу, є: TGF- $\beta$ 1 (майстер-регулятор), IL-6 (маркер гострої фази), IL-18 (прогностичний маркер хронізації та фіброзу), MCP-1 (індикатор моноцитарно-макрофагальної інфільтрації) та IGF-1 (фактор з подвійною репаративно-фіброгенною роллю).

Дані досліджень демонструють чітку динаміку цих маркерів у крові та сечі при гострій та рецидивуючій обструкції, що підтверджує їх високу діагностичну та прогностичну цінність. Комбіноване використання панелі цих неінвазивних біомаркерів відкриває нові можливості для ранньої діагностики, стратифікації ризику, об'єктивного моніторингу ефективності лікування та персоналізації ведення пацієнтів із захворюваннями нирок.

Впровадження оцінки маркерів фіброзу в клінічну практику може стати основою для переходу до патогенетично обґрунтованої та превентивної стратегії, спрямованої на збереження довгострокової функції нирок.

#### **ЛІТЕРАТУРА:**

1. *Jakub Szymanski, Marcin Chlosta, Przemyslaw Dudek, Pawel Rajwa, Wojciech Krajewski, Piotr Bryniarski, Katarzyna Krzanowska, Piotr Chlosta & Mikolaj Przydacz.* «Prevalence, correlates, and treatment behaviors for urolithiasis and renal colic-like pain symptoms at the population level in Poland». *Scientific Reports* volume 15, Article number: 10827 (2025). DOI:10.1038/s41598-025-95504-x
2. *Saidakova N.O., Shulyak O.V., Stus V.P., Pasichnikov S.P., Klius A.L., Kononova G.E.* Features of the prevalence and incidence of urolithiasis among the adult population of Ukraine. *UOGIYA* 2022. T. 26, № 2. (Ukrainian)

3. EAU Guidelines on Urolithiasis. 2024.
4. *Nørregaard R., Henricus A M Mutsaers, Jørgen Frøkiær, Tae-Hwan Kwon.* Obstructive nephropathy and molecular pathophysiology of renal interstitial fibrosis. *Physiol Rev* . 2023 Oct 1;103(4):2827-2872. doi: 10.1152/physrev.00027.2022. Epub 2023 Jul 13. DOI: 10.1152/physrev.00027.2022.
5. *Dovbysh I.M., Bachurin G.V.* «Dynamics of the concentration of profibrogenic biomarkers in blood and urine in patients with acute upper urinary tract obstruction» *Clinical and experimental medicine*. Accepted 04.03.2025. DOI 10.29254/2077-4214-2025-1-176-194-200. (Ukrainian)
6. *Довбиш ІМ, Бачурін ГВ.* «Динаміка маркерів фіброзу в сечі та плазмі при рецидивуючому нефролітіазі з обструкцією сечових шляхів». Том 25 № 4 (2025): Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії / Клінічна медицина. doi.org/10.31718/2077-1096.25.32.
7. *Довбиш І М, Бачурін ГВ.* Профіль інтерлейкінів -1, -6 і 18 у хворих з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів. Том 25 № 3 (2025): Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії / Клінічна медицина. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.3.25>
8. *Kolomoiets Yu.S.* Vykorystannia predyktoriv zapalennia dlia poperedzhennia uskladnen u khvorykh na sechokamianu khvorobu: avtoref. dys. kand. med. nauk: 14.01.06. Kyiv: DU «In-t urolohii NAMN Ukrainy»; 2021. 20 s. Available from: <http://dSPACE.zsmu.edu.ua/handle/123456789/16236> [in Ukrainian]
9. *Tingting Yuan, Hong Wang, Ting Kang, Weihua Wu, Santao Ou.* «Advancements in the non-invasive diagnosis of renal fibrosis». *Front Med (Lausanne)*. 2025 Jul 30;12:1646412. doi: 10.3389/fmed.2025.1646412
10. *Verónica Miguel, Isaac W. Shaw & Rafael Kramann.* «Metabolism at the crossroads of inflammation and fibrosis in chronic kidney disease». *Nat Rev Nephrol*. 2025 Jan;21(1):39-56. doi: 10.1038/s41581-024-00889-z. Epub 2024 Sep 17.
11. *Hui Wang, Mengfan Yang, Mengfan Yang, Xiongfeng Liu, Xiongfeng Liu, Junming Fan, Junming Fan, Can Wang, Can Wang.* «G protein-coupled receptor-mediated renal fibrosis: a key focus on kidney disease drug development». *Front. Pharmacol.*, 04 September 2025 Sec. Renal Pharmacology Volume 16 – 2025 | <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1645888>.
12. *Yuting Chen, Yue Dai, Yi Huang, Le Zhang, Cuntai Zhang, Hongyu Gao & Qi Yan.* «Inhibition of tubular epithelial cells ferroptosis alleviates renal interstitial fibrosis by reducing lipid hydroperoxides and TGF-β/Smad signaling». Springer Nature Link. Published: 11 February 2025 Volume 23, article number 81, (2025). doi.org/10.1186/s12964-025-02068-4
13. *Cheng-Xiao Yin, Jia-Rui Fan, Xiao-Gang Du.* «Renal fibrosis: research progress on mechanisms and therapeutic strategies». *Kidney Research and Clinical Practice* 2026;45(1):22-35. Published online: February 21, 2025 DOI: <https://doi.org/10.23876/j.krcp.24.158>

## РЕЗЮМЕ

### АКТУАЛЬНІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ МАРКЕРІВ ФІБРОЗУ НИРКИ: ВІД ПАТОГЕНЕЗУ ДО КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

*Лютько О.О., Павлов С.В., Коломоєць Ю.С., Бурлака К.А., Біленький С.А.*

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет  
м. Запоріжжя, Україна

**Вступ.** Нирковий фіброз є ключовим патогенетичним процесом, що лежить в основі прогресування гострих та хронічних захворювань нирок до хронічної ниркової недостатності. Ця проблема особливо актуальна у контексті сечокам'яної хвороби, яка характеризується високою частотою рецидивів та епізодами обструкції сечових шляхів. Початкові стадії тубулоінтерстиціального фіброзу зазвичай клінічно не проявляються, тоді як стандартні лабораторні тести (креатинін, швидкість клубочкової фільтрації) не мають достатньої чутливості для їх виявлення. Інвазивна біопсія нирки має обмеження для динамічного спостереження, що обумовлює необхідність розробки неінвазивних методів діагностики.

**Мета.** Провести літературний аналіз патогенетичних механізмів розвитку ниркового фіброзу, зокрема при обструктивній уропатії; систематизувати сучасні дані щодо ключових молекулярних маркерів цього процесу; та обґрунтувати їх клінічне значення для ранньої діагностики, прогнозування та персоналізованого лікування пацієнтів, зокрема з сечокам'яною хворобою.

**Матеріали та методи.** Проведено літературний аналіз патогенетичних механізмів розвитку ниркового фіброзу, зокрема при обструктивній уропатії, систематизовано сучасні дані щодо ключових молекулярних маркерів цього процесу та обґрунтовано їх клінічне значення для ранньої діагностики, прогнозування та персоналізованого лікування пацієнтів, зокрема з сечокам'яною хворобою.

У роботі здійснено комплексний аналіз і узагальнення даних сучасних наукових публікацій, присвячених проблемі ниркового фіброзу. Методологічну основу становив ретроспективний огляд із синтезом результатів клінічних та експериментальних досліджень, представлених у вітчизняних і міжнародних рецензованих виданнях. Для досягнення мети застосовано порівняльний аналіз, систематизацію та критичну інтерпретацію даних, що дозволило сформулювати цілісне уявлення про патогенез захворювання та визначити практично значущі взаємозв'язки.

**Результати.** Встановлено, що нирковий фіброз при обструкції є динамічним процесом, який ініціюється в перші години. Вивчено динаміку п'яти ключових маркерів. Трансформуючий фактор росту бета 1 (TGF- $\beta$ 1), основний регулятор фіброзу, демонструє значне та прогресивне зростання концентрації в сечі з першої до сьомої доби після обструкції, що свідчить про інерційність фіброгенного каскаду. Інтерлейкін 6 (IL-6), маркер гострої фази, показує найрізкіше підвищення рівнів (у 150 разів у плазмі) на першу добу з подальшим швидким зниженням при ефективній декомпресії. Інтерлейкін 18 (IL-18) характеризується повільнішим зниженням після гострої фази; його персистуюче підвищення є прогностичним маркером високого ризику розвитку хронічного фіброзу. Рівень моноцитарного хемоатрактантного протеїну 1 (MCP-1), що відображає інтенсивність запальної інфільтрації, зростає вже на першу добу і є вищим у пацієнтів із рецидивуючим перебігом, вказуючи на хронічне приховане запалення. Інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1) демонструє найменш виражену динаміку, проте його підвищені рівні можуть свідчити про патологічне ремоделювання тканин.

**Висновки.** Ключовими молекулярними маркерами ниркового фіброзу, що відображають різні ланки патогенезу, є TGF- $\beta$ 1, IL-6, IL-18, MCP-1 та IGF-1. Їх динаміка в біологічних рідинах має високу діагностичну та прогностичну цінність. Комбінована оцінка панелі цих неінвазивних маркерів відкриває можливості для ранньої стратифікації ризику, об'єктивного моніторингу ефективності лікування та персоналізації ведення пацієнтів з обструктивною уропатією. Впровадження цих маркерів у клінічну практику може сприяти переходу до превентивної та патогенетично обґрунтованої стратегії, спрямованої на збереження довгострокової функції нирок.

**Ключові слова:** фіброз нирки, нефрофіброз, пошкодження нирки, біомаркери, TGF- $\beta$ 1, IL-6, IL-18, MCP-1, IGF-1, обструктивна нефропатія, сечокам'яна хвороба, тубулоінтерстиціальний фіброз.

## SUMMARY

### RELEVANCE OF RESEARCH ON RENAL FIBROSIS MARKERS: FROM PATHOGENESIS TO CLINICAL PRACTICE

*Liulko O.O., Pavlov S.V., Kolomoiets Y.S., Burlaka K.A., Bilenkyi S.A.*

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University  
Zaporizhzhia, Ukraine

**Introduction.** Renal fibrosis is a key pathogenetic process underlying the progression of acute and chronic kidney diseases toward chronic kidney failure. This problem is particularly relevant in the context of urolithiasis, which is characterized by a high recurrence rate and episodes of urinary tract obstruction. Early stages of tubulointerstitial fibrosis are usually clinically silent, while standard laboratory tests (creatinine, glomerular filtration rate) lack sufficient sensitivity for their detection. Invasive kidney biopsy has limitations for dynamic monitoring, which necessitates the development of non-invasive diagnostic approaches.

**Objective.** To conduct a literature-based analysis of the pathogenetic mechanisms of renal fibrosis development, particularly in obstructive uropathy; to systematize current data on key molecular markers of this process; and to substantiate their clinical significance for early diagnosis, prognosis, and personalized treatment of patients, including those with urolithiasis.

**Materials and methods.** A literature review of the pathogenetic mechanisms of renal fibrosis development, particularly in obstructive uropathy, was conducted. Current data on key molecular markers of this process were systematized, and their clinical relevance for early diagnosis, risk prediction, and personalized treatment of patients, including those with urolithiasis, was substantiated. A comprehensive analysis and synthesis of contemporary scientific publications on renal fibrosis were performed. The methodological basis included a retrospective review with integration of clinical and experimental study results from domestic and international peer-reviewed journals. Comparative analysis, data systematization, and critical interpretation were applied to form a comprehensive understanding of disease pathogenesis and identify clinically relevant relationships.

**Results.** Renal fibrosis in obstruction is a dynamic process initiated within the first hours. The dynamics of five key markers were studied. Transforming growth factor beta 1 (TGF- $\beta$ 1), the main regulator of fibrosis, showed significant and progressive increases in urine concentrations from day 1 to day 7 after obstruction, indicating the inertia of the fibrogenic cascade. Interleukin 6 (IL-6), an acute-phase marker, exhibited the sharpest elevation (up to 150-fold in plasma) on the

first day, followed by rapid decrease upon effective decompression. Interleukin 18 (IL-18) demonstrated slower decline after the acute phase; its persistent elevation serves as a prognostic marker of high risk for chronic fibrosis development. Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), reflecting the intensity of inflammatory infiltration, increased as early as day 1 and was higher in patients with recurrent episodes, indicating chronic subclinical inflammation. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) exhibited the least pronounced dynamics, but its elevated levels may indicate pathological tissue remodeling.

**Conclusions.** Key molecular markers of renal fibrosis reflecting different pathogenetic pathways in-

clude TGF- $\beta$ 1, IL-6, IL-18, MCP-1, and IGF-1. Their dynamics in biological fluids have high diagnostic and prognostic value. Combined assessment of this panel of non-invasive markers provides opportunities for early risk stratification, objective monitoring of treatment efficacy, and personalization of patient management in obstructive uropathy. Implementation of these markers in clinical practice may promote a shift toward a preventive and pathogenetically grounded strategy aimed at preserving long-term kidney function.

**Keywords:** renal fibrosis, nephrofibrosis, kidney injury, biomarkers, TGF- $\beta$ 1, IL-6, IL-18, MCP-1, IGF-1, obstructive nephropathy, urolithiasis, tubulointerstitial fibrosis.

### АВТОРСЬКА ДОВІДКА

• **Люлько Олексій Олексійович**

Член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук, професор кафедри урології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету  
Адреса: Україна, 69096, Запоріжжя, бульв. Марії Примаченко, 26  
Тел.: +38067 6146021  
E-mail: lyulkoalexiy@gmail.com

• **Павлов Сергій Васильович**

К.мед.н., професор кафедри клінічної лабораторної діагностики та біологічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету  
Адреса: Україна, 69096, Запоріжжя, бульв. Марії Примаченко, 26  
Тел.: +380977970884  
E-mail: svpavlov1980@gmail.com

• **Коломоєць Юлія Сергіївна**

К.мед.н., асистент кафедри урології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету  
Адреса: Україна, 69096, Запоріжжя, бульв. Марії Примаченко, 26  
Тел.: +380684167602  
E-mail: kolomoec\_julija@ukr.net

• **Бурлака Кристина Анатоліївна**

Асистент кафедри клінічної лабораторної діагностики та біологічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету  
Адреса: Україна, 69096, Запоріжжя, бульв. Марії Примаченко, 26  
Тел.: +380997754356  
E-mail: burlakakristina98@gmail.com

• **Біленький Сергій Андрійович**

К.мед.н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики та біологічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету  
Адреса: Україна, 69096, Запоріжжя, бульв. Марії Примаченко, 26  
Тел.: +380969652643  
E-mail: belenkiysergey1958@gmail.com

• **Liulko Oleksii**

Corresponding Member of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Urology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University  
Address: 26 Marii Prymachenko Blvd., Zaporizhzhia, 69096, Ukraine  
Tel.: +380 67 614 6021  
E-mail: lyulkoalexiy@gmail.com

• **Pavlov Serhii**

Candidate of Medical Sciences (PhD), Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Biological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University  
Address: 26 Marii Prymachenko Blvd., Zaporizhzhia, 69096, Ukraine  
Tel.: +380 97 797 0884  
E-mail: svpavlov1980@gmail.com

• **Kolomoiets Yuliia**

Candidate of Medical Sciences (PhD), Assistant of the Department of Urology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University  
Address: 26 Marii Prymachenko Blvd., Zaporizhzhia, 69096, Ukraine  
Tel.: +380 68 416 7602  
E-mail: kolomoec\_julija@ukr.net

• **Burlaka Krystyna**

Assistant of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Biological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University  
Address: 26 Marii Prymachenko Blvd., Zaporizhzhia, 69096, Ukraine  
Tel.: +380 99 775 4356  
E-mail: burlakakristina98@gmail.com

• **Bilenkyi Serhii**

Candidate of Medical Sciences (PhD), Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Biological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University  
Address: 26 Marii Prymachenko Blvd., Zaporizhzhia, 69096, Ukraine  
Tel.: +380 96 965 2643  
E-mail: belenkiysergey1958@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 28.11.2025 р.