

DOI: <https://doi.org/10.17816/ps795>

Биомаркеры повреждения почечной паренхимы у детей раннего возраста с врождённым гидронефрозом: обзор литературы

В.Н. Климов, Л.А. Дерюгина, Е.И. Краснова, Э.Б. Попыхова, Д.Ф. Казымов

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Россия

АННОТАЦИЯ

Расширение полостной системы почек плода встречается в ходе пренатального ультразвукового исследования в 1–5% случаев выявления дилатации верхних мочевых путей у плодов в пренатальном периоде и может быть обусловлено врождённым гидронефрозом вследствие стеноза пиелоуретерального сегмента мочеточника, что является одной из наиболее часто встречающихся нозологий в структуре обструктивных уropатий в детском возрасте. Высокий риск снижения почечных функций на доклиническом этапе развития заболевания диктует необходимость создания высокоинформативных диагностических программ и лечебных алгоритмов, направленных на предотвращение развития осложнений. В настоящем обзоре мы обсуждаем результаты исследований диагностической и прогностической ценности биомаркеров цитокинового ряда, представляющих наибольший интерес при врождённом гидронефрозе у детей раннего возраста, к ним относятся: молекула повреждения почек-1, фактор роста эндотелия сосудов-А, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, интерлейкин-1. Поиск литературы при написании настоящего обзора осуществляли по базам данных Web of Science, PubMed, Российский индекс научного цитирования, КиберЛенинка, Scopus.

Ключевые слова: биомаркеры повреждения почек; дети; врождённый гидронефроз; обструкция мочевыводящих путей.

Как цитировать:

Климов В.Н., Дерюгина Л.А., Краснова Е.И., Попыхова Э.Б., Казымов Д.Ф. Биомаркеры повреждения почечной паренхимы у детей раннего возраста с врождённым гидронефрозом: обзор литературы // Детская хирургия. 2024. Т. 28, № 5. С. 482–493. DOI: <https://doi.org/10.17816/ps795>

DOI: <https://doi.org/10.17816/ps795>

Biomarkers of renal parenchymal damage in young children with congenital hydronephrosis: literature review

Vladislav N. Klimov, Lyudmila A. Deryugina, Elena I. Krasnova, Era B. Popyhova, Dzhahal F. Kazymov

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

ABSTRACT

Enlargement of the renal cavity system in a fetus is revealed at prenatal ultrasound in 1–5% of cases and can be caused by congenital hydronephrosis due to pelvic-ureteral junction obstruction, which is one of the most common nosologies in the structure of obstructive uropathies in childhood. A high risk of renal function decrease at the preclinical stage of disease development dictates a need to create highly informative diagnostic programs and treatment algorithms aimed at preventing complications. In this review, we discuss results of studies on diagnostic and prognostic value of cytokine biomarkers which are of a great interest in congenital hydronephrosis in young children. They include: kidney injury molecule-1, vascular endothelial growth factor-A, monocyte chemoattractant protein-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-1. Literature search for this review was made in Web of Science, PubMed, Russian Science Citation Index, CyberLeninka, Scopus databases.

Keywords: biomarkers of kidney damage; children; congenital hydronephrosis; urinary tract obstruction.

To cite this article:

Klimov VN, Deryugina LA, Krasnova EI, Popyhova EB, Kazymov DF. Biomarkers of renal parenchymal damage in young children with congenital hydronephrosis: literature review. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2024;28(5):482–493. DOI: <https://doi.org/10.17816/ps795>

ОБОСНОВАНИЕ

Среди широкого спектра врождённой патологии мочевой системы у детей особое место занимают обструктивные уropатии, распространённость которых составляет от 1 до 5,4% всей детской популяции [1]. Среди выявленных врождённых пороков развития (ВПР) плода 20–30% относятся к порокам развития органов мочевыделительной системы (МВС) [2].

Вероятность развития терминальной фазы хронической болезни почек (ХБП) у детей с ВПР МВС является обоснованной реальностью, зависящей как от анатомических вариантов порока, генетических особенностей, определяющих течение патологического процесса, так и от методов лечения и социальных факторов [3]. ВПР МВС составляют 48–65% в структуре причин развития хронической почечной недостаточности у детей [4, 5].

Врождённый гидронефроз (ВГ) вследствие обструкции пиелoureтерального сегмента мочеточника (ПУСМ) является наиболее часто встречающейся нозологией из числа обструктивных уropатий, составляющей 10–20% антенатально выявленных ВПР МВС [6].

ВГ может иметь разнонаправленное течение патологического процесса — от почти полного разрешения в 75–80% случаев к исходу первого года жизни, до прогрессирования почечного повреждения и выраженной необратимой потери функций почки [7, 8]. Основной практический вопрос при наблюдении пациентов раннего возраста с ВГ, имеющих преимущественно бессимптомное течение, — выявление тех 20–25% детей, которым показано хирургическое лечение [9, 10].

Не подвергается сомнению тот факт, что исходное снижение функции гидронефротической почки, а также прогрессирующее снижение функции по данным радиологических методов исследования в ходе динамического наблюдения является показанием к хирургическому лечению.

Однако контроль раздельной функции почек представляет существенную проблему и не позволяет использовать с этой целью традиционные биохимические показатели (повышение концентрации мочевины и креатинина, концентрации электролитов сыворотки крови, расчёт скорости клубочковой фильтрации и т. д.), а применение радиологических методов исследования ограничено у детей раннего возраста из-за сопутствующей лучевой нагрузки, что в совокупности своей определяет актуальность обсуждаемой темы и ставит вопрос о необходимости разработки альтернативных диагностических решений, позволяющих выявить ранние признаки повреждения почечной паренхимы с применением иных методов [11, 12].

Последние годы в современной литературе большое количество исследований отечественных и зарубежных авторов посвящено молекулярно-генетическому анализу протеома мочи и крови при остром и хроническом почечном повреждении у взрослых и детей первичного и вторичного генеза. Наибольший для нас интерес составляют работы,

касающиеся врождённых пороков мочевыводящей системы, фундаментальная и практическая значимость которых даёт основания существенно продвинуться в понимании патогенетических аспектов деструкции и ремоделирования почечной паренхимы при ВПР МВС [4, 8, 11–21].

Научные медицинские публикации последних десятилетий демонстрируют интерес к цитокинам, как к важным диагностическим маркерам. Использование методов молекулярной диагностики, основанных на анализе протеома мочи, базируется на данных об активном участии цитокинов в патогенезе нефросклероза. Многочисленные исследования продемонстрировали невысокую стоимость и хорошую воспроизводимость методов протеомного анализа мочи, что делает возможным их практическое применение у детей [15, 22].

Патологическое расширение мочевых путей, вызванное их обструкцией и приводящее к необратимому повреждению почечной паренхимы, является основной идентифицируемой причиной ХБП у детей [12]. Знание современных аспектов патогенеза нефропатии при ВПР МВС являются основополагающими для разработки диагностической стратегии её выявления, оценки динамики течения патологического процесса, мониторингирования результатов лечения.

Закономерным исходом повреждающего действия уродинамической обструкции на этапах антенатального развития являются вторичные изменения почечной паренхимы, затрагивающие как гломерулярный, так и тубулярный аппарат почки, приводящие в итоге к уменьшению количества нефронов, нарушению роста почек, развитию тубулоинтерстициального повреждения [12]. Патофизиологические аспекты почечного повреждения неизменно проходят несколько этапов, наиболее важными из которых являются: повышение внутриполостного давления вследствие обструкции → активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), тканевая ишемия, окислительный стресс → тубулоинтерстициальный воспалительный инфильтрат, деструкция, апоптоз канальцев → эпителиально-мезенхимальная трансформация → синтез экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) → тубулоинтерстициальный фиброз (ТИФ).

Паренхиматозные изменения почек развиваются как при однократном, так и при рецидивирующем характере повышения гидростатического внутриполостного давления, возникающего вследствие различных вариантов обструкции мочевых путей (анатомическая обструкция ПУСМ, функциональный вариант, характерный для пузырно-мочеточникового рефлюкса, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря). Уродинамическая обструкция является триггерным фактором для активации профибротических и воспалительных медиаторов. Обструкция ПУСМ при ВГ сопровождается двукратным или трёхкратным увеличением внутриполостного лоханочного давления. Это приводит к дилатации и разрыву канальцев с повреждением тубулярных эпителиальных клеток (ТЭК), рефлюксу мочи в паренхиму почки, выраженным нарушениям почечной

гемодинамики и каскаду патофизиологических реакций, способствующих структурными и функциональными изменениями всего нефрона. Все больше доказательств того, что в процессе почечного повреждения ТЭК проксимальных канальцев (ПК) являются не жертвой разрушений, а играют ведущую роль как в прогрессировании ХБП, так и в восстановлении почек [23–27].

В данном процессе ключевым моментом являются изменения ТЭК, которые начинают функционировать как воспалительные и фиброгенные клетки с последующей продукцией различных биоактивных молекул, вызывающих интерстициальное воспаление и фиброз. Этому способствует наличие врождённых иммунных чувствительных рецепторов на канальцевом эпителии, усугубляющие активность иммунных реакций.

Гемодинамический ответ на частичную одностороннюю обструкцию мочеточника проявляется в виде активации РААС и сопровождается высвобождением таких вазоактивных медиаторов, как ангиотензин, тромбоксан и эндотелин, что приводит к изменению тонуса сосудов паренхимы почки, снижению эффективного фильтрационного давления в клубочковом аппарате почки и влечёт за собой выраженную тканевую ишемию, развитие окислительного стресса [6, 25].

Окислительный стресс сопровождается продукцией активных форм кислорода, приводит к дисбалансу антиоксидантной системы, митохондриальной дисфункции и необратимому окислению белков.

В результате окислительного стресса стимулируется выработка цитокинов, реализуются воспалительные и профибротические эффекты интерлейкина (ИЛ)-6, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), васкулярная молекула клеточной адгезии-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VACM-1), фактора некроза опухоли- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α), что способствует миграции и пролиферации лейкоцитов, повышению концентрации фиброзных и воспалительных белков.

Установлено, что в ответ на повреждение ТЭК паренхимы почек происходит усиление продукции медиаторов воспаления (ИЛ-1 β , ИЛ-18, ИЛ-6), способствующих миграции иммунокомпетентных клеток в область повреждения с формированием в ней воспалительного инфильтрата [23].

Миграция иммунокомпетентных клеток в интерстиций происходит через разрывы Боуеновой капсулы, вызывая перигломерулярное воспаление и образование тубулоинтерстициального инфильтрата за счёт привлечения в область повреждения большого количества моноцитов и лейкоцитов, что сопровождается увеличением числа клеток моноцитарно-макрофагального ряда [11].

Клетки воспалительного инфильтрата способствуют активации трансформирующего фактора роста- β (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) и ядерного фактора- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B), нарушению выработки фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth

factor, VEGF), усугубляют повреждение перитубулярных капилляров почки, стимулируют гибель клеток вследствие апоптоза или некроза, вызывая ишемическое сегментспецифическое повреждение. Это проявляется последующим некрозом ПК, разрушением гломерулотубулярных соединений и формированием атубулярных клубочков, способствуя в итоге развитию ТИФ [3, 28, 29].

ТИФ — центральный механизм прогрессирования ХБП. Он является исходом практически всех различных по происхождению прогрессирующих нефропатий [3, 26].

В условиях продолжающейся обструкции ПУСМ вслед за формированием воспалительного макрофагального инфильтрата, деструкцией и апоптозом канальцев, происходит ТИФ почечной паренхимы. Данный процесс реализуется за счёт накопления соединительной ткани во время репаративного или реактивного ответа, в основе которого лежит избыточный синтез и осаждение внеклеточного ЭЦМ, основного субстрата для склеротических изменений [28, 29]. При этом отложение белков матрикса происходит в расширенные пространства между базальной мембраной канальцев и перитубулярными капиллярами. Поражение затрагивает все отделы нефрона, но в большей степени канальцы [3, 12].

Вопреки преобладающему мнению, при паренхиматозном повреждении почки значимость отложенного ЭЦМ вокруг повреждённых канальцев не всегда воспринимается как однозначно вредный фактор и рассматривается как процесс, который ограничивает окружающие интактные нефроны от прогрессирующего повреждения. Так же отмечено, что перитубулярное отложение коллагена прекращается после раннего устранения парциальной обструкции мочеточника. Однако во время хронического повреждения почки, возникающего при ХБП, отложение ЭЦМ продолжается постоянно, нарушая в конечном итоге архитектуру органа, его кровоснабжение и функцию, снижая тем самым способность тканей к восстановлению, вызывая в итоге хроническую почечную недостаточность [3].

В условиях продолжающейся обструкции мочеточника вокруг перитубулярных компартментов повреждённые ТЭК продуцируют провоспалительные и профибротические факторы (TGF- β 1, эндотелин-1, ангиотензин II, TNF- α , матриксные металлопротеиназы), а так же способствуют усиленной миграции клеток в интерстициальное пространство, фибробластной интерстициальной пролиферации и фенотипической трансформации фибробластов в миофибробласты.

Кроме того, при обструкции ПУСМ из-за процессов эпителиально-мезенхимальной трансформации происходит атрофия и потеря клубочков, перитубулярных капилляров и канальцев [12].

Исследования подтверждают, что тубулоинтерстициальное повреждение может быть обнаружено на ранних стадиях многих заболеваний почек. Если причина не будет устранена, и повреждённые канальцы не восстановятся должным образом после острого повреждения почек, то это приведёт к прогрессированию ХБП [29].

Ещё одним неблагоприятным фактором является присоединение инфекции МВС. Доказано, что вероятность склеротического повреждения почки повышается при каждом эпизоде инфекции мочевыводящих путей [30].

Таким образом, частичная или полная обструкция мочевых путей приводит к тому, что почка становится мишенью для иммунной системы и компонентов РААС, участвующих в ремоделировании почечной паренхимы.

Многочисленные исследования подтверждают участие большого спектра цитокинов в процессе формирования почечного повреждения при ВГ и других вариантах обструктивных уropатий [13, 14, 16, 18–21, 31–35].

Рассмотрим роль основных цитокинов, наиболее часто встречающихся в современных публикациях и участвующих в прогрессировании обструктивной нефропатии.

ИНТЕРЛЕЙКИН-1

ИЛ-1 — провоспалительный цитокин с молекулярной массой 31 кДа. Динамика его концентрации наиболее полно изучена в нефрологической практике. ИЛ-1 продуцируется преимущественно активированными клетками иммунной системы, а также кератиноцитами, фибробластами, эпителиальными, эндотелиальными и гладкомышечными клетками в ответ на действие патогенных факторов [36].

К общим функциям ИЛ-1 относится локальный и системный иммунный ответ, ауто- и паракринное действие за счёт активации Т-лимфоцитов, а также регуляция неспецифической иммунной защиты и специфического иммунитета за счёт широкого спектра действия. В ответ на патогенные факторы ИЛ-1 активируется одним из первых цитокинов. Среди семейства ИЛ-1 в урологической практике можно выделить ИЛ-1 β , который стимулирует синтез других провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-6, а также низкомолекулярных медиаторов воспаления (оксид азота и простагландины). Кроме того, ИЛ-1 β также способствует привлечению нейтрофилов в зону воспаления путём активации хемокинов [37].

В ряде исследований у детей с обструктивными уropатиями показано значительное повышение концентрации ИЛ-1 β в моче в сравнении с детьми контрольной группы [13, 39].

В работе Н.А. Вечканова и соавт. [13] были исследованы концентрации цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-1RA и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) у 40 детей с ВГ. Авторы выявили, что у больных с ВГ на дооперационном этапе зафиксированы достоверно более высокие концентрации ИЛ-1 β (111,8–151,4 пг/мл) в моче, в сравнении с группой контроля (24,13–45,54 пг/мл).

МОНОЦИТАРНЫЙ ХЕМОАТТРАКТАНТНЫЙ БЕЛОК-1

МСП-1 — провоспалительный цитокин с молекулярной массой 13 кДа, обладающий хемотаксической активностью, необходимой для привлечения в очаг воспаления

клеток иммунной системы. В организме МСП-1 продуцируется многими типами клеток, являясь важным диагностическим и прогностическим показателем при оценке возникновения и течения воспалительных и фиброзных изменений паренхимы почки [39].

В аспекте уродинамических нарушений основным источником синтеза МСП-1 является повреждённый эпителиальный слой почечных клубочков, а также ТЭК, которые в ответ на действие провоспалительных цитокинов, ФНО- α , гипоксию и протеинурию, способствуют миграции лимфоцитов и моноцитов в область воспаления с формированием воспалительного инфильтрата. Так же стимулирует продукцию МСП-1 TGF- β [40].

Зарубежные и отечественные авторы [14, 18, 41] показали особое значение МСП-1 в развитии ТИФ, которое определяется привлечением в зону повреждения моноцитов и макрофагов. В результате последнего происходит взаимное потенцирование эффектов МСП-1 и TGF- β . В исследовании И.Н. Бобковой и соавт. [30] при изучении развития фиброза паренхимы почек у пациентов с хроническим гломерулонефритом с помощью исследования мочевой экскреции МСП-1 и TGF- β выявлено, что на ранних этапах формирования нефросклероза (более 10% общей площади коркового слоя) концентрация МСП-1 в моче более 4 пг/мл, тогда как на поздних этапах нефросклероза (более 20% площади коркового слоя) — 20 пг/мл, а TGF- β — 2 пг/мл и более.

В зоне повреждения МСП-1 является индуктором выработки внутриклеточной молекулы адгезии-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) и ИЛ-6. За счёт продукции МСП-1 эндотелиоцитами стимулируется выработка VEGF-A, который активирует ангиогенез [42].

В ряде исследований [14, 15, 43] у детей с обструктивным гидронефрозом было показано значительное повышение мочевой экскреции МСП-1 в сравнении с детьми из группы контроля.

Н. Mohammadjafari и соавт. [43] отмечают, что концентрация МСП-1 в моче новорождённых с тяжёлой обструкцией мочевых путей была значительно выше (0,927 нг/мг), чем у детей контрольной группы (0,5709 нг/мг).

По данным S. Karakus и соавт. [14] в образцах мочи из мочевого пузыря больных гидронефрозом концентрации МСП-1, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), и молекулы повреждения почек-1 (kidney injury molecule-1, KIM-1) были значительно выше, чем у больных контрольной группы ($p=0,002$, $p=0,032$, $p=0,001$ соответственно). Авторы пришли к выводу, что снижение концентрации МСП-1, NGAL и KIM-1 после операции можно использовать в качестве предиктора благоприятного хирургического исхода. Кроме того, исследование экскреции МСП-1 показало большую чувствительность в прогнозировании потребности хирургического вмешательства у детей с ВГ.

МОЛЕКУЛА ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК-1

KIM-1 — трансмембранный гликопротеин первого типа в виде двух сплайсинговых белков (KIM-1a и KIM-1b). KIM-1b в основном экспрессируется в почках, а KIM-1a — в гепатоцитах печени.

Экспрессия KIM-1 в нормальной почке происходит в следовых количествах. При ишемии или повреждении эпителиальных клеток почки синтез KIM-1 активируется в клетках повреждённых канальцев, а его экспрессия увеличивается на апикальной мембране клеток. Когда KIM-1 сбрасывается с поверхности клеток, его концентрация в моче и/или в циркулирующей крови значительно увеличивается, что делает его высокоинформативным маркером повреждения эпителия ПК почек [44].

Особое значение KIM-1 в оценке тяжести ТИФ почечной ткани связано с активацией гена KIM-1 в клетках ПК в результате ишемического повреждения, в результате чего наблюдается избыточная продукция KIM-1 с поступлением его в канальцевую жидкость. Появление и нарастание его концентрации в моче наблюдается уже спустя 6 ч после почечного повреждения, тем самым запуская нефропротекторный механизм. Однако длительная экспрессия KIM-1 почечными канальцами, наблюдаемая при ХБП, ведёт к спонтанному и прогрессирующему ТИФ с дальнейшим нефросклерозом [45, 46].

При исследовании мочевой экскреции KIM-1 у детей с ВГ показано, что средние значения мочевой экскреции KIM-1 в моче у детей с тяжёлым ВГ значительно выше по сравнению с концентрацией у детей контрольной группы [14, 16, 31, 47, 48].

D. Olvera-Posada и соавт. [48] отмечает, что концентрация KIM-1 в моче была значительно выше у пациентов с ВГ, чем у пациентов контрольной группы (1,19 против 0,64 нг/мл), а после хирургического лечения концентрация значительно снизилась (с 1,19 нг/мл до 0,76 нг/мл).

ЛИПОКАЛИН, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЖЕЛАТИНАЗОЙ НЕЙТРОФИЛОВ

NGAL — белок семейства липокалинов с массой 25 кДа. NGAL не является органоспецифическим белком и секретируется различными тканями, включая ткани дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей [49]. В почках этот белок синтезируется в толстой восходящей части петли Генле и собирательных трубках, проходит фильтрацию в клубочках и полностью реабсорбируется в ПК. Экспрессия этого белка быстро индуцируется при повреждении почечных канальцев [16, 50].

В физиологических условиях NGAL регулирует процесс апоптоза и стимулирует пролиферативную и репаративную активность эпителиальных клеток почечных канальцев, а также оказывает местный бактериостатический эффект. В тканях почки NGAL способствует восстановлению и образованию канальцев после повреждения

почечной паренхимы независимо от природы повреждающего фактора [17].

В исследовании A. Wasilewska и соавт. [32] выявлено, что соотношение мочевого NGAL и креатинина было значительно выше у детей с гидронефрозом, чем у детей контрольной группы. Более того, через 3 мес. после оперативного лечения концентрация NGAL в моче снизилась и существенно не отличалась от концентрации у детей контрольной группы.

По данным D. Yiğit и соавт. [47] у больных ВГ на дооперационном этапе средние концентрации NGAL в сыворотке крови были значительно выше (259,2 нг/мл), чем у больных группы сравнения (46,8 нг/мл, $p=0,028$). Также было обнаружено значительное снижение медианы послеоперационной концентрации NGAL до 68,1 нг/мл по сравнению с дооперационной концентрацией ($p=0,037$).

В клинической практике определение NGAL в биологических жидкостях у детей с пороками развития МВС может быть использовано для оценки почечных функций, ранней диагностики и прогнозирования повреждения почечной паренхимы. Определение концентрации NGAL важно для выявления субклинического повреждения почек вследствие пузырно-мочеточникового рефлюкса, нефросклероза и ВГ [14, 18, 31, 33, 43, 47, 51, 52].

В образцах мочи из мочевого пузыря пациентов с обструкцией ПУСМ концентрации MCP-1, NGAL и ИЛ-6 были значительно выше, чем у пациентов контрольной группы, что позволило авторам сделать вывод о возможности использования данных маркеров для оценки тяжести обструктивного повреждения почки и необходимости проведения хирургического вмешательства у детей с ВГ [50].

ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА БЕТА-1

TGF-β1 — многофункциональный димерный пептид, который регулирует пролиферацию клеток, дифференцировку и иммунологические реакции. Среди многочисленных профиброгенных факторов TGF-β играет центральную роль и оказывает противовоспалительное действие.

В норме цитокины семейства TGF имеют различное биологическое действие: изменение пролиферации клеток (чаще — подавление); усиление формирования внеклеточного матрикса за счёт активации синтеза его компонентов и подавления деградации; иммуносупрессивное действие [53]. В урологической практике наибольший интерес вызывает TGF-β. В почках этот белок синтезируется эпителиальными клетками почечных канальцев, макрофагами и фибробластами интерстиция. Роль TGF-β1 как профибротического цитокина при обструктивной уропатии представляется особенно важной. Он регулирует клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса. Это приводит к фиброзу почечной ткани и прогрессирующему нарушению функций почки. Определение концентрации

мочевое TGF- β 1 может быть использовано в качестве объективного показателя состояния почечной паренхимы и прогностического критерия прогрессирования её повреждения [54].

Концентрация TGF- β 1 в моче напрямую связан с активностью экспрессии TGF- β 1 в нефроцитах канальцев и интерстиции почки, а также с выраженностью структурных изменений в паренхиме почек. При умеренных и выраженных фиброзных изменениях паренхимы, концентрация TGF- β 1 в моче превышает нормальные значения в 3 и 6 раз соответственно, а у детей с тяжёлыми морфологическими изменениями — в 8 раз. Снижение концентрации TGF- β 1 после устранения обструкции мочевых путей может свидетельствовать о высоких резервных возможностях почек и благоприятном исходе хирургического лечения [55].

Научные исследования с участием детей, больных обструктивным гидронефрозом, показали, что существует прямая связь между обструкцией ПУСМ и увеличением концентрации TGF- β 1 в моче [19, 20, 41, 56]. Гидронефротические необструктивные, обструктивные и неизменённые почки отличались большими различиями в экскреции TGF- β 1. Устранение обструкции ПУСМ, как показано в исследованиях, вызывает снижение экскреции TGF- β 1. По данным А. Merrikhi и соавт. [56] средняя концентрация TGF- β 1 в моче детей с обструкцией ПУСМ составила ($87,1 \pm 12,6$) пг/мл против ($30,5 \pm 14,5$) пг/мл концентрации у детей контрольной группы. Повышенная концентрация TGF- β 1 в моче была достоверно связана с тяжёлой степенью гидронефроза (IV степени) ($p=0,0001$). D. Kostic и соавт. [20] в исследовании с участием детей с врождённой обструкцией ПУСМ и нарушением функции почек отмечают, что RBP, NGAL, KIM-1, TGF- β 1 и цистатин С (cystatin C) могут быть использованы для выявления хирургических вариантов ВГ, а также для оценки состояния почечной паренхимы в послеоперационном периоде.

ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ

VEGF — гомодимерный гликопротеин с молекулярной массой 46–48 кДа, способный повышать проницаемость сосудистой стенки в опухолевой ткани. Семейство молекул VEGF представлено по крайней мере в пяти изоформах. Наиболее значимым считают VEGF-A, который является главным ангиогенным фактором и регулятором пролиферации эндотелиальных клеток. Он играет ключевую роль в васкулогенезе, проницаемости сосудов и нормальном развитии клубочка [57].

В физиологических условиях VEGF продуцируется многими типами клеток, включая эндотелиальные, и обнаруживается в различных органах и тканях. Физиологической функцией VEGF является регуляция ангиогенеза (образование новых кровеносных сосудов во время эмбрионального развития) и неоангиогенез (образование новых

кровеносных сосудов после травмы или физической нагрузки), обеспечивающие коллатеральное кровообращение в гипоксемических областях [58].

В ответ на пониженное содержание кислорода вырабатывается группа факторов, индуцируемых гипоксией. Они стимулируют экспрессию VEGF-A, который связывается с мембранными рецепторами (VEGFR-1 и VEGFR-2) эндотелиоцитов. Таким образом активируется процесс ангиогенеза. Выработка VEGF в почках человека происходит в подоцитах, проксимальных и дистальных канальцах. Рецепторы VEGFR-1 и VEGFR-2 экспрессируются в эндотелии клубочков, в пре- и постгломерулярных сосудах. В результате повышения экспрессии VEGF-A в клубочках непосредственно происходит их гипертрофия [34].

У группы пациентов, страдающих хроническим гломерулонефритом и ТИФ, была обнаружена более высокая мочевая экскреция VEGF по сравнению с группой без ТИФ. Снижение мочевой экскреции VEGF при прогрессирующем течении нефрита свидетельствовало о нарушении регенераторных возможностей эндотелия почечных сосудов [21, 59].

В экспериментальных исследованиях было обнаружено, что VEGF при моделировании обструктивной уropатии оказывает защитное действие на эпителий почечных канальцев и стимулирует реакцию контралатеральной почки. В результате исследования на крысах с неонатальной обструкцией было показано, что полная обструкция ПУСМ снижает экспрессию VEGF, тогда как неполная обструкция — увеличивает, что может указывать на роль VEGF в защите клеток. Однако экзогенное введение VEGF не привело к уменьшению апоптоза и увеличению выживаемости клеток канальцев [60, 61].

Диагностическая значимость концентрации VEGF в моче для оценки тяжести уродинамической обструкции мочеточника у детей была определена в отечественных и зарубежных исследованиях [14, 35, 60, 61]. Авторы пришли к выводу, что повышение концентрации является маркером нефросклеротического процесса, а определение данных маркеров может быть использовано для мониторинга состояния почечной гемодинамики и активности нефросклероза.

Z. Maguay и соавт. [34] при иммуногистохимическом исследовании тканей 10 плодов с обструкцией ПУСМ после искусственного прерывания беременности обнаружили повышенную экспрессию VEGF с различной интенсивностью в подслизистом и подсерозном слоях мочеточника.

В исследовании Д.А. Морозова и соавт. [35] в образцах мочи из мочевого пузыря детей с врождённым мегауретером в возрасте от 1 мес. до 11 лет медианы концентрации VEGF (185,4 пг/мл), MCP-1 (85,9 пг/мл), ИЛ-1 β (1,0 пг/мл) были значительно выше, чем у детей контрольной группы — VEGF (45,4 пг/мл), MCP-1 (51,5 пг/мл), ИЛ-1 β (2,3 пг/мл). Авторы пришли к выводу, что исследование экскреции VEGF, MCP-1, ИЛ-1 β можно использовать для мониторинга состояния почечной гемодинамики, активности воспаления и нефросклероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционно используемые в клинической практике маркеры повреждения почечной паренхимы, отображающие нарушение функции почек, определяются на поздней стадии нарушения структуры нефрона. Данное обстоятельство диктует необходимость поиска и изучения биомаркеров повреждения почек на более раннем этапе развития патологических процессов в паренхиме, что также необходимо для оценки эффективности проводимой терапии и выбора оптимальных сроков хирургической коррекции ВПР МВС у детей.

Использование в клинической практике приведённых выше биомаркеров позволит оценивать локализацию и степень повреждения почечной паренхимы, а также прогнозировать потенциальные возможности восстановления функций почки на разных этапах лечения.

Анализ литературы показал, что многие исследователи проявляют повышенный интерес к биомаркерам повреждения почечной паренхимы при урологических и нефрологических заболеваниях в детском возрасте, однако в настоящее время их место в клинической практике остаётся неопределённым. На сегодняшний день актуальной задачей является установление взаимосвязи между концентрациями биомаркеров в биологических жидкостях и клиническими исходами лечения пациентов, в связи с чем необходимы обширные рандомизированные исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проводилось при поддержке Проекта перспективных научных исследований Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской

Федерации «Разработка диагностической панели биомаркеров поражения почек у детей раннего возраста с врождёнными аномалиями почек и мочевыводящих путей» (№ SSMU–2022–009).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Наибольший вклад распределён следующим образом: В.Н. Климов — концепция и дизайн статьи, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание и редактирование статьи; Л.А. Дерюгина — подготовка и редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Е.И. Краснова — сбор и анализ литературных источников, написание и редактирование статьи; Э.Б. Попыхова, Д.Ф. Казымов — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was conducted with the support of the Project of Advanced Scientific research of the Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation “Development of a diagnostic panel of biomarkers of kidney damage in young children with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract” (No. SSMU–2022–009).

Competing interests. The authors claim that there is no conflict of interest in the article.

Authors' contribution. All authors confirm compliance of their authorship with the international ICMJE criteria. The largest contribution is distributed as follows: V.N. Klimov — concept and design of the article, literature review, collection and analysis of literary sources, writing and editing of the article; L.A. Deryugina — preparation and editing of the article, approval of the final version of the article; E.I. Krasnova — collection and analysis of literary sources, writing and editing of the article; E.B. Popyhova, D.F. Kazymov — literature review, collection and analysis of literary sources.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. Руководство для врачей. Москва: Медицина, 1982. 528 с.
- Dos Santos Junior A.C., de Miranda D.M., Simões e Silva A.C. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: An embryogenetic review // *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2014. Vol. 102, N 4. P. 374–381. doi: 10.1002/bdrc.21084
- Humphreys B.D. Mechanisms of renal fibrosis // *Annu Rev Physiol*. 2018. Vol. 80. P. 309–326. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034227
- Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д. САКУТ-синдром у детей // *Нефрология*. 2017. Т. 21, № 3. С. 18–24. EDN: ZBHAMJ doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24
- Ингелфингер Д., Калантар-Заде К., Шефер Ф. Сосредоточим внимание на периоде детства, предотвратим последствия заболеваний почек // *Нефрология*. 2016. Т. 20, № 2. С. 10–17. EDN: VPUYTP
- Chou C.Y., Chen L.C., Cheong M.L., Tsai M.S. Frequency of postnatal hydronephrosis in infants with a renal anterior-posterior pelvic diameter >4 mm on midtrimester ultrasound // *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015. Vol. 54, N 5. P. 554–558.
- Chiodini B., Ghassemi M., Khelif K., Ismaili K. Clinical outcome of children with antenatally diagnosed hydronephrosis // *Front Pediatr*. 2019. Vol. 7. P. 103. doi: 10.3389/fped.2019.00103
- Amiri R., Hosseini H., Sanaei Z., et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin level (uNGAL) may predict the severity of congenital hydronephrosis in infants // *Am J Clin Exp Immunol*. 2021. Vol. 10, N 1. P. 1–7.
- Kohno M., Ogawa T., Kojima Y., et al. Pediatric congenital hydronephrosis (ureteropelvic junction obstruction): Medical management guide // *Int J Urol*. 2020. Vol. 27, N 5. P. 369–376.
- Onen A. Grading of hydronephrosis: An ongoing challenge // *Front Pediatr*. 2020. Vol. 8. P. 458. doi: 10.3389/fped.2020.00458
- Chen L., Su W., Chen H., et al. Proteomics for biomarker identification and clinical application in kidney disease // *Adv Clin Chem*. 2018. Vol. 85. P. 91–113. doi: 10.1016/bs.acc.2018.02.005
- Chevalier R.L. Congenital urinary tract obstruction: The long view // *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015. Vol. 22, N 4. P. 312–319. doi: 10.1053/j.ackd.2015.01.012
- Вечканова Н.А., Степанов Н.Ю., Машнин И.В., и др. Изучение системы IL-1 и G-CSF при гидронефрозе как перспектива

создания новых диагностических тестовых систем // Вестник науки и практики. 2019. Т. 5, № 3. С. 64–68. EDN: ZAAQXB doi: 10.33619/2414-2948/40/07

14. Karakus S., Oktar T., Kucukgergin C., et al. Urinary IP-10, MCP-1, NGAL, cystatin-C, and KIM-1 levels in prenatally diagnosed unilateral hydronephrosis: The search for an ideal biomarker // *Urology*. 2016. Vol. 87. P. 185–192. doi: 10.1016/j.urology.2015.09.007

15. Magalhães P., Schanstra J.P., Carrick E., et al. Urinary biomarkers for renal tract malformations // *Expert Rev Proteomics*. 2016. Vol. 13, N 12. P. 1121–1129. doi: 10.1080/14789450.2016.1254555

16. Lucarelli G., Mancini V., Galleggiante V., et al. Emerging urinary markers of renal injury in obstructive nephropathy // *Biomed Res Int*. 2014. Vol. 2014. P. 303298. doi: 10.1155/2014/303298

17. Mussap M., Noto A., Fanos V., et al. Emerging biomarkers and metabolomics for assessing toxic nephropathy and acute kidney injury (AKI) in neonatology // *Biomed Res Int*. 2014. Vol. 2014. P. 602526. doi: 10.1155/2014/602526

18. Suchiang B., Pathak M., Saxena R., et al. Role of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and interleukin-6 (IL-6) as biomarkers in pediatric patients with hydronephrosis // *Pediatr Surg Int*. 2022. Vol. 38, N 11. P. 1635–1641. doi: 10.1007/s00383-022-05207-x

19. Yang Y., Hou Y., Wang C.L., Ji S.J. Renal expression of epidermal growth factor and transforming growth factor-beta1 in children with congenital hydronephrosis // *Urology*. 2006. Vol. 67, N 4. P. 817–822. doi: 10.1016/j.urology.2005.10.062

20. Kostic D., dos Santos Beozzo G.P., do Couto S.B., et al. First-year profile of biomarkers for early detection of renal injury in infants with congenital urinary tract obstruction // *Pediatr Nephrol*. 2019. Vol. 34, N 6. P. 1117–1128. EDN: DHCDVQ doi: 10.1007/s00467-019-4195-4

21. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64, № 1. С. 34–41. EDN: TDAUVN doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-1-34-41

22. Amiri R., Faradmal J., Rezaie B., et al. Evaluation of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker in pediatric vesicoureteral reflux assessment // *Iran J Kidney Dis*. 2020. Vol. 14, N 5. P. 373–379.

23. Jackson L., Woodward M., Coward R.J. The molecular biology of pelvi-ureteric junction obstruction // *Pediatr Nephrol*. 2018. Vol. 33, N 4. P. 553–571. EDN: BWADVK doi: 10.1007/s00467-017-3629-0

24. Pope J.C., Showalter P.R., Milam D.F., Brock J.W. Intrapelvic pressure monitoring in the partially obstructed porcine kidney // *Urology*. 1994. Vol. 44, N 4. P. 565–571. doi: 10.1016/s0090-4295(94)80061-8

25. Chevalier R.L. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: Role of the glomerulotubular junction // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016. Vol. 311, N 1. P. 145–161. doi: 10.1152/ajprenal.00164.2016

26. Bagińska J., Korzeniecka-Kozerska A. Are tubular injury markers NGAL and KIM-1 useful in pediatric neurogenic bladder? // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 11. P. 2353. doi: 10.3390/jcm10112353

27. Liu B.C., Tang T.T., Lv L.L., Lan H.Y. Renal tubule injury: A driving force toward chronic kidney disease // *Kidney Int*. 2018. Vol. 93, N 3. P. 568–579. EDN: YENEMP doi: 10.1016/j.kint.2017.09.033

28. Chen J., Li D. Telvivudine attenuates UUO-induced renal fibrosis via TGF- β /Smad and NF- κ B signaling // *Int Immunopharmacol*. 2018. Vol. 55. P. 1–8. doi: 10.1016/j.intimp.2017.11.043

29. Madsen M.G. Urinary biomarkers in hydronephrosis // *Dan Med J*. 2013. Vol. 60, N 2. P. B4582.

30. Holzman S.A., Braga L.H., Zee R.S., et al. Risk of urinary tract infection in patients with hydronephrosis: An analysis from the Society of Fetal Urology Prenatal Hydronephrosis Registry // *J Pediatr Urol*. 2021. Vol. 17, N 6. P. 775–781. doi: 10.1016/j.jpuro.2021.09.001

31. Noyan A., Parmaksiz G., Dursun H., et al. Urinary NGAL, KIM-1 and L-FABP concentrations in antenatal hydronephrosis // *J Pediatr Urol*. 2015. Vol. 11, N 5. P. 249.e1–249.e2496. doi: 10.1016/j.jpuro.2015.02.021

32. Wasilewska A., Taranta-Janusz K., Dębek W., et al. KIM-1 and NGAL: New markers of obstructive nephropathy // *Pediatr Nephrol*. 2011. Vol. 26, N 4. P. 579–586. EDN: TPQVDD doi: 10.1007/s00467-011-1773-5

33. Rafiei A., Mohammadjafari H., Bazi S., et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) might be an independent marker for anticipating scar formation in children with acute pyelonephritis // *J Renal Inj Prev*. 2015. Vol. 4. P. 39–44. doi: 10.12861/jrip.2015.09

34. Magyar Z., Schönleber J., Romics M., et al. Expression of VEGF in neonatal urinary obstruction: Does expression of VEGF predict hydronephrosis? // *Med Sci Monit*. 2015. Vol. 21. P. 1319–1323. doi: 10.12659/MSM.894133

35. Морозов Д.А., Краснова Е.И., Дерюгина Л.А., и др. Диагностическое значение биомаркеров воспаления, ангиогенеза и фиброгенеза для оценки тяжести уродинамической обструкции у детей с врождённым мегауретером // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 996–1001. EDN: PVFXFZ

36. Hernandez-Santana Y.E., Giannoudaki E., Leon G., et al. Current perspectives on the interleukin-1 family as targets for inflammatory disease // *Eur J Immunol*. 2019. Vol. 49, N 9. P. 1306–1320. EDN: KJIHUD doi: 10.1002/eji.201848056

37. Boraschi D., Italiani P., Weil S., Martin M.U. The family of the interleukin-1 receptors // *Immunol Rev*. 2018. Vol. 281, N 1. P. 197–232. EDN: YESKDB doi: 10.1111/imr.12606

38. Макарова Т.П., Ишбулдина А.В. Роль цитокинов в прогрессировании хронической болезни почек у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. Т. 66, № 4. С. 25–31. EDN: UHEGGS doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-25-31

39. Haller H., Bertram A., Nadrowitz F., Menne J. Monocyte chemoattractant protein-1 and the kidney // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016. Vol. 25, N 1. P. 42–49. doi: 10.1097/MNH.0000000000000186

40. Морозова О.Л., Морозов Д.А., Лакомова Д.Ю., и др. Рефлюкс-нефропатия у детей: ранняя диагностика и мониторинг // Урология. 2017. № 4. С. 107–112. EDN: ZFVHVF doi: 10.18565/urol.2017.4.107-112

41. Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Козловская Л.В., и др. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) — неинвазивный метод оценки тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите // Нефрология. 2006. Т. 10, № 4. С. 49–55. EDN: JURDCN

42. Батюшин М.М., Гадаборшева Х.З. Моноцитарный хемотаксический протеин-1: роль в развитии тубулоинтерстициального фиброза при нефропатиях // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017. Т. 12, № 2. С. 234–239. EDN: ZCGGTV doi: 10.14300/mnnc.2017.12067

43. Mohammadjafari H., Rafiei A., Mousavi S.A., et al. Role of urinary levels of endothelin-1, monocyte chemotactic peptide-1, and N-acetyl glucosaminidase in predicting the severity of obstruction

in hydronephrotic neonates // *Korean J Urol*. 2014. Vol. 55, N 10. P. 670–676. doi: 10.4111/kju.2014.55.10.670

44. Ix J.H., Shlipak M.G. The promise of tubule biomarkers in kidney disease: A review // *Am J Kidney Dis*. 2021. Vol. 78, N 5. P. 719–727. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.03.026

45. Кармакова Т.А., Сергеева Н.С., Кануков К.Ю., и др. Молекула повреждения почек 1 (KIM-1): многофункциональный гликопротеин и биологический маркер (обзор) // *Современные технологии в медицине*. 2021. Т. 13, № 3. С. 64–80. EDN: IONQXI doi: 10.17691/stm2021.13.3.08

46. Humphreys B.D., Xu F., Sabbiseti V., et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis // *J Clin Invest*. 2013. Vol. 123, N 9. P. 4023–4035. doi: 10.1172/JCI45361

47. Yiğit D., Taşkınlar H., Avlan D. Can serum neutrophil gelatinase associated lipocalin and kidney injury molecule-1 help in decision making for surgery in antenatally dedected hydronephrosis // *J Pediatr Urol*. 2021. Vol. 17, N 1. P. 71.e1–71.e7. doi: 10.1016/j.jpuro.2020.10.013

48. Olvera-Posada D., Dayarathna T., Dion M., et al. KIM-1 Is a potential urinary biomarker of obstruction: Results from a prospective cohort study // *J Endourol*. 2017. Vol. 31, N 2. P. 111–118. doi: 10.1089/end.2016.0215

49. Zwiers A.J., Cransberg K., de Rijke Y.B., et al. Reference ranges for serum β -trace protein in neonates and children younger than 1 year of age // *Clin Chem Lab Med*. 2014. Vol. 52, N 12. P. 1815–1821. doi: 10.1515/cclm-2014-0371

50. Endre Z.H., Pickering J.W. Acute kidney injury clinical trial design: Old problems, new strategies // *Pediatr Nephrol*. 2013. Vol. 28, N 2. P. 207–217. EDN: FLUGWS doi: 10.1007/s00467-012-2171-3

51. Parmaksiz G., Noyan A., Dursun H., et al. Role of new biomarkers for predicting renal scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1, and L-FABP // *Pediatr Nephrol*. 2016. Vol. 31, N 1. P. 97–103. EDN: VJKCEO doi: 10.1007/s00467-015-3194-3

52. Forster C.S., Davarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: Utility in urologic conditions // *Pediatr Nephrol*. 2017. Vol. 32, N 3. P. 377–381. doi: 10.1007/s00467-016-3540-0

53. Hwang S.H., Lee Y.M., Choi Y., et al. Role of human primary renal fibroblast in TGF- β 1-mediated fibrosis-mimicking devices // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 19. P. 10758. doi: 10.3390/ijms221910758

54. Loboda A., Sobczak M., Jozkowicz A., Dulak J. TGF- β 1/Smads and miR-21 in renal fibrosis and inflammation // *Mediators Inflamm*. 2016. Vol. 2016. P. 8319283. doi: 10.1155/2016/8319283

55. Семешина О.В., Лучанинова В.Н., Ни А., и др. Диагностическая значимость цитокинового профиля сыворотки крови при хронической болезни почек у детей // *Нефрология*. 2018. Т. 22, № 4. С. 81–89. EDN: UWOSNR doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-81-89

56. Merrikhi A., Bahraminia E. Association of urinary transforming growth factor- β 1 with the ureteropelvic junction obstruction // *Adv Biomed Res*. 2014. Vol. 3. P. 123. doi: 10.4103/2277-9175.133196

57. Li J., Li X.L., Li C.Q. Immunoregulation mechanism of VEGF signaling pathway inhibitors and its efficacy on the kidney // *Am J Med Sci*. 2023. Vol. 366, N 6. P. 404–412. EDN: CSQTDN doi: 10.1016/j.amjms.2023.09.005

58. Costache M.I., Mihai I., Iordache S., et al. VEGF expression in pancreatic cancer and other malignancies: A review of the literature // *Rom J Intern Med*. 2015. Vol. 53, N 3. P. 199–208. doi: 10.1515/rjim-2015-0027

59. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Непринцева Н.В., и др. Молекулы биомаркеры повреждения подоцитов: значение для оценки течения и прогноза хронического гломерулонефрита // *Терапевтический архив*. 2015. Т. 87, № 6. С. 34–39. EDN: SJRDHL doi: 10.17116/terarkh201587634-39

60. Burt L.E., Forbes M.S., Thornhill B.A., et al. Renal vascular endothelial growth factor in neonatal obstructive nephropathy. II. Exogenous VEGF // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007. Vol. 292, N 1. P. 168–174. doi: 10.1152/ajprenal.00294.2005

61. Burt L.E., Forbes M.S., Thornhill B.A., et al. Renal vascular endothelial growth factor in neonatal obstructive nephropathy. I. Endogenous VEGF // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007. Vol. 292, N 1. P. 158–167. doi: 10.1152/ajprenal.00293.200

REFERENCES

- Ignatova MS, Veltishev YuE. *Pediatric nephrology. A guide for doctors*. Moscow: Medicine; 1982. 528 p. (In Russ.)
- Dos Santos Junior AC, de Miranda DM, Simões e Silva AC. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: An embryogenetic review. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2014;102(4):374–381. doi: 10.1002/bdrc.21084
- Humphreys BD. Mechanisms of renal fibrosis. *Annu Rev Physiol*. 2018;80:309–326. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034227
- Kutyrla IE, Savenkova ND. CAKUT-syndrome in children. *Nephrology*. 2017;21(3):18–24. EDN: ZBHAMJ doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24
- Ingelfinger JR, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F. Averting the legacy of kidney disease-focus on childhood. *Nephrology*. 2016;20(2):10–17. EDN: VPUYTP
- Chou CY, Chen LC, Cheong ML, Tsai MS. Frequency of postnatal hydronephrosis in infants with a renal anterior-posterior pelvic diameter >4 mm on midtrimester ultrasound. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(5):554–558.
- Chiodini B, Ghassemi M, Khelif K, Ismaili K. Clinical outcome of children with antenatally diagnosed hydronephrosis. *Front Pediatr*. 2019;7:103. doi: 10.3389/fped.2019.00103
- Amiri R, Hosseini H, Sanaei Z, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin level (uNGAL) may predict the severity of congenital hydronephrosis in infants. *Am J Clin Exp Immunol*. 2021;10(1):1–7.
- Kohno M, Ogawa T, Kojima Y, et al. Pediatric congenital hydronephrosis (ureteropelvic junction obstruction): Medical management guide. *Int J Urol*. 2020;27(5):369–376.
- Onen A. Grading of hydronephrosis: An ongoing challenge. *Front Pediatr*. 2020;8:458. doi: 10.3389/fped.2020.00458
- Chen L, Su W, Chen H, et al. Proteomics for biomarker identification and clinical application in kidney disease. *Adv Clin Chem*. 2018;85:91–113. doi: 10.1016/bs.acc.2018.02.005
- Chevalier RL. Congenital urinary tract obstruction: The long view. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22(4):312–319. doi: 10.1053/j.ackd.2015.01.012
- Vechkanova NA, Stepanov NYu, Mashnin IV, et al. Studying of the system IL-1 and G-CSF in hydronephrosis as a perspective of creating new diagnostic test systems. *Bull Sci Practice*. 2019;5(3): 64–68. EDN: ZAAQXB doi: 10.33619/2414-2948/40/07
- Karakus S, Oktar T, Kucukgergin C, et al. Urinary IP-10, MCP-1, NGAL, cystatin-C, and KIM-1 levels in prenatally diagnosed unilateral

hydronephrosis: The search for an ideal biomarker. *Urology*. 2016;87:185–192. doi: 10.1016/j.urology.2015.09.007

15. Magalhães P, Schanstra JP, Carrick E, et al. Urinary biomarkers for renal tract malformations. *Expert Rev Proteomics*. 2016;13(12):1121–1129. doi: 10.1080/14789450.2016.1254555

16. Lucarelli G, Mancini V, Galleggiante V, et al. Emerging urinary markers of renal injury in obstructive nephropathy. *Biomed Res Int*. 2014;2014:303298. doi: 10.1155/2014/303298

17. Mussap M, Noto A, Fanos V, van Den Anker JN. Emerging biomarkers and metabolomics for assessing toxic nephropathy and acute kidney injury (AKI) in neonatology. *Biomed Res Int*. 2014;2014:602526. doi: 10.1155/2014/602526

18. Suchiang B, Pathak M, Saxena R, et al. Role of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and interleukin-6 (IL-6) as biomarkers in pediatric patients with hydronephrosis. *Pediatr Surg Int*. 2022;38(11):1635–1641. doi: 10.1007/s00383-022-05207-x

19. Yang Y, Hou Y, Wang CL, Ji SJ. Renal expression of epidermal growth factor and transforming growth factor-beta1 in children with congenital hydronephrosis. *Urology*. 2006;67(4):817–822. doi: 10.1016/j.urology.2005.10.062

20. Kostic D, dos Santos Beozzo GP, do Couto SB, et al. First-year profile of biomarkers for early detection of renal injury in infants with congenital urinary tract obstruction. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(6):1117–1128. EDN: DHCDVQ doi: 10.1007/s00467-019-4195-4

21. Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, et al. Markers of endothelial dysfunction: Pathogenetic role and diagnostic significance. *Russ Clin Laboratory Diagnostics*. 2019;64(1):34–41. EDN: TDAUVN doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-1-34-41

22. Amiri R, Faradmal J, Rezaie B, et al. Evaluation of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker in pediatric vesicoureteral reflux assessment. *Iran J Kidney Dis*. 2020;14(5):373–379.

23. Jackson L, Woodward M, Coward RJ. The molecular biology of pelvi-ureteric junction obstruction. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33(4): 553–571. EDN: BWADVK doi: 10.1007/s00467-017-3629-0

24. Pope JC, Showalter PR, Milam DF, Brock JW. Intrapelvic pressure monitoring in the partially obstructed porcine kidney. *Urology*. 1994;44(4):565–571. doi: 10.1016/s0090-4295(94)80061-8

25. Chevalier RL. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: Role of the glomerulotubular junction. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311(1):145–161. doi: 10.1152/ajprenal.00164.2016

26. Bagińska J, Korzeniecka-Kozerska A. Are tubular injury markers NGAL and KIM-1 useful in pediatric neurogenic bladder? *J Clin Med*. 2021;10(11):2353. doi: 10.3390/jcm10112353

27. Liu BC, Tang TT, Lv LL, Lan HY. Renal tubule injury: A driving force toward chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93(3):568–579. EDN: YENEMP doi: 10.1016/j.kint.2017.09.033

28. Chen J, Li D. Telbivudine attenuates UUO-induced renal fibrosis via TGF- β /Smad and NF- κ B signaling. *Int Immunopharmacol*. 2018;55:1–8. doi: 10.1016/j.intimp.2017.11.043

29. Madsen MG. Urinary biomarkers in hydronephrosis. *Dan Med J*. 2013;60(2):B4582.

30. Holzman SA, Braga LH, Zee RS, et al. Risk of urinary tract infection in patients with hydronephrosis: An analysis from the Society of Fetal Urology Prenatal Hydronephrosis Registry. *J Pediatr Urol*. 2021;17(6):775–781. doi: 10.1016/j.jpuro.2021.09.001

31. Noyan A, Parmaksiz G, Dursun H, et al. Urinary NGAL, KIM-1 and L-FABP concentrations in antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol*. 2015;11(5):249.e1–249.e2496. doi: 10.1016/j.jpuro.2015.02.021

32. Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Debek W, et al. KIM-1 and NGAL: New markers of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(4):579–586. EDN: TPQVDD doi: 10.1007/s00467-011-1773-5

33. Rafiei A, Mohammadjafari H, Bazi S, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) might be an independent marker for anticipating scar formation in children with acute pyelonephritis. *J Renal Inj Prev*. 2015;4:39–44. doi: 10.12861/jrip.2015.09

34. Magyar Z, Schönleber J, Romics M, et al. Expression of VEGF in neonatal urinary obstruction: does expression of VEGF predict hydronephrosis? *Med Sci Monit*. 2015;(21):1319–1323. doi: 10.12659/MSM.894133

35. Morozov DA, Krasnova EI, Deryugina LA, et al. The diagnostic value of biomarkers of inflammation, angiogenesis and fibrogenesis to assess the severity of urodynamic obstruction in children with congenital megaureter. *Saratov J Med Sci Res*. 2012;8(4):996–1001. (In Russ.) EDN: PVFXFZ

36. Hernandez-Santana YE, Giannoudaki E, Leon G, et al. Current perspectives on the interleukin-1 family as targets for inflammatory disease // *Eur J Immunol*. 2019;49(9):1306–1320. EDN: KJHIUD doi: 10.1002/eji.201848056

37. Boraschi D, Italiani P, Weil S, Martin MU. The family of the interleukin-1 receptors. *Immunol Rev*. 2018;281(1):197–232. EDN: YESKDB doi: 10.1111/imr.12606

38. Makarova TP, Ishbuldina AV. Cytokines and progressive chronic kidney disease in children. *Russ Bull Perinatology Pediatrics*. 2021;66(4):25–31. EDN: UHEGGS doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-25-31

39. Haller H, Bertram A, Nadrowitz F, Menne J. Monocyte chemoattractant protein-1 and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(1):42–49. doi: 10.1097/MNH.0000000000000186

40. Morozova OL, Morozov DA, Lakomova DY, et al. Reflux nephropathy in children: Early diagnosis and monitoring. *Urologija*. 2017;(4):107–112. EDN: ZFVHVF doi: 10.18565/urol.2017.4.107-112

41. Bobkova IN, Tchegotareva NV, Kozlovskaya LV, et al. Determination of urinary excretion of monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) is an invasive method of assessment of tubulointerstitial fibrosis with chronic glomerulonephritis. *Nephrology*. 2006;10(4):49–55. EDN: JURDCN

42. Batiushin MM, Gadaborsheva KhZ. Monocyte chemoattractant protein-1: Its role in the development of tubulointerstitial fibrosis in nephropathies. *Medical News of North Caucasus*. 2017;12(2): 234–239. EDN: ZCGGTV doi: 10.14300/mnnc.2017.12067

43. Mohammadjafari H, Rafiei A, Mousavi SA, et al. Role of urinary levels of endothelin-1, monocyte chemotactic peptide-1, and N-acetyl glucosaminidase in predicting the severity of obstruction in hydronephrotic neonates. *Korean J Urol*. 2014;55(10):670–676. doi: 10.4111/kju.2014.55.10.670

44. Ix JH, Shlipak MG. The promise of tubule biomarkers in kidney disease: A review. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(5):719–727. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.03.026

45. Karmakova TA, Sergeeva NS, Kanukoev KYu, et al. Kidney injury molecule 1 (KIM-1): A multifunctional glycoprotein and biological marker (review). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2021;13(3): 64–80. EDN: IONQXI doi: 10.17691/stm2021.13.3.08

46. Humphreys BD, Xu F, Sabbiseti V, et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest*. 2013;123(9):4023–4035. doi: 10.1172/JCI45361
47. Yiğit D, Taşkınlar H, Avlan D. Can serum neutrophil gelatinase associated lipocalin and kidney injury molecule-1 help in decision making for surgery in antenatally dedected hydronephrosis. *J Pediatr Urol*. 2021;17(1):71.e1–71.e7. doi: 10.1016/j.jpuro.2020.10.013
48. Olvera-Posada D, Dayarathna T, Dion M, et al. KIM-1 is a potential urinary biomarker of obstruction: Results from a prospective cohort study. *J Endourol*. 2017;31(2):111–118. doi: 10.1089/end.2016.0215
49. Zwiers AJ, Cransberg K, de Rijke YB, et al. Reference ranges for serum β -trace protein in neonates and children younger than 1 year of age. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(12):1815–1821. doi: 10.1515/ccm-2014-0371
50. Endre ZH, Pickering JW. Acute kidney injury clinical trial design: Old problems, new strategies. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(2):207–217. EDN: FLUGWS doi: 10.1007/s00467-012-2171-3
51. Parmaksiz G, Noyan A, Dursun H, et al. Role of new biomarkers for predicting renal scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1, and L-FABP. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(1):97–103. EDN: VJKCEO doi: 10.1007/s00467-015-3194-3
52. Forster CS, Davarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: Utility in urologic conditions. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(3):377–381. doi: 10.1007/s00467-016-3540-0
53. Hwang SH, Lee YM, Choi Y, et al. Role of human primary renal fibroblast in TGF- β 1-mediated fibrosis-mimicking devices. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10758. doi: 10.3390/ijms221910758
54. Loboda A, Sobczak M, Jozkowicz A, Dulak J. TGF- β 1/Smads and miR-21 in renal fibrosis and inflammation. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8319283. doi: 10.1155/2016/8319283
55. Semeshina OV, Luchaninova VN, Nee A, et al. Diagnostic significance of blood serum cytokine profile for chronic kidney disease in children. *Nephrology*. 2018;22(4):81–89. EDN: UWOSNR doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-81-89
56. Merrikhi A, Bahraminia E. Association of urinary transforming growth factor- β 1 with the ureteropelvic junction obstruction. *Adv Biomed Res*. 2014;3:123. doi: 10.4103/2277-9175.133196
57. Li J, Li XL, Li CQ. Immunoregulation mechanism of VEGF signaling pathway inhibitors and its efficacy on the kidney. *Am J Med Sci*. 2023;366(6):404–412. EDN: CSQTDN doi: 10.1016/j.amjms.2023.09.005
58. Costache MI, Mihai I, Iordache S, et al. VEGF expression in pancreatic cancer and other malignancies: A review of the literature. *Rom J Intern Med*. 2015;53(3):199–208. doi: 10.1515/rjim-2015-0027
59. Chebotareva NV, Bobkova IN, Neprintseva NV, et al. Urinary biomarkers for podocyte injury: Significance for evaluating the course and prognosis of chronic glomerulonephritis. *Ther Arch*. 2015;87(6):34–39. EDN: SJRDHL doi: 10.17116/terarkh201587634-39
60. Burt LE, Forbes MS, Thornhill BA, et al. Renal vascular endothelial growth factor in neonatal obstructive nephropathy. II. Exogenous VEGF. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292(1):168–174. doi: 10.1152/ajprenal.00294.2005
61. Burt LE, Forbes MS, Thornhill BA, et al. Renal vascular endothelial growth factor in neonatal obstructive nephropathy. I. Endogenous VEGF. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292(1):158–167. doi: 10.1152/ajprenal.00293.2000

ОБ АВТОРАХ

* Климов Владислав Николаевич;

адрес: Россия, 410009, Саратов,
ул. Большая Садовая, д. 137, корп. 4;
ORCID: 0000-0002-1556-6010;
eLibrary SPIN: 9696-4736;
e-mail: klimov.surg@mail.ru

Дерюгина Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф.;

ORCID: 0000-0001-5525-8648;
eLibrary SPIN: 8583-6925;
e-mail: dludmila1@yandex.ru

Краснова Елена Ивановна, канд. мед. наук, доц.;

ORCID: 0000-0003-1060-9517;
eLibrary SPIN: 5483-0762;
e-mail: krasnovasaratov@yandex.ru

Попыхова Эра Борисовна, канд. биол. наук;

ORCID: 0000-0002-7662-4755;
eLibrary SPIN: 7810-3930;
e-mail: popyhovaeb@mail.ru

Казымов Джалал Фарман Оглы;

ORCID: 0009-0006-9835-0149;
e-mail: k.jalal@mail.ru

AUTHORS' INFO

* Vladislav N. Klimov, MD;

address: 137, bldg. 4 Bolshaya Sadovaya street,
410009 Saratov, Russia;
ORCID: 0000-0002-1556-6010;
eLibrary SPIN: 9696-4736;
e-mail: klimov.surg@mail.ru

Lyudmila A. Deryugina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0001-5525-8648;
eLibrary SPIN: 8583-6925;
e-mail: dludmila1@yandex.ru

Elena I. Krasnova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assoc. Professor;

ORCID: 0000-0003-1060-9517;
eLibrary SPIN: 5483-0762;
e-mail: krasnovasaratov@yandex.ru

Era B. Popyhova, Cand. Sci. (Biology);

ORCID: 0000-0002-7662-4755;
eLibrary SPIN: 7810-3930;
e-mail: popyhovaeb@mail.ru

Dzhalal F. Kazymov, MD;

ORCID: 0009-0006-9835-0149;
e-mail: k.jalal@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author