

KIDNEYS®

UKRAINIAN JOURNAL OF RENAL MEDICINE


Publishing house
mif-ua.com

Том 14,
№ 3, 2025





*“Аксімед”
завжди
попереду!*

НА БАЗІ КЛІНІКИ “АКСІМЕД” ФУНКЦІОНУЄ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Громадська організація
«Українська асоціація дитячих нефрологів»

Нирки

Український журнал ниркової медицини

Kidneys

Ukrainian Journal of Renal Medicine

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у вересні 2012 року
Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 14, № 3, 2025

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних
Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України»,
Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE,
SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ,
Index Copernicus, EBSCO, OUCI





Український журнал ниркової медицини

Том 14, № 3, 2025

ISSN 2307-1257 (print)
ISSN 2307-1265 (online)



Співзасновники:
Громадська організація
«Українська асоціація дитячих нефрологів»
Іванов Д.Д.
Заславський О.Ю.

Шеф-редактор
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:
v_iliyna@ukr.net

Автор фото: mesangium88

Реєстрація: ідентифікатор медіа R30-05874. Рішення Національної ради України з питань телебачення та радіомовлення № 529 від 13.03.2025.

Українською та англійською мовами

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 5,81.
Зам. 2025-kidneys-53. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:
E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
(Тема: До редакції журналу «Нирки»)
Тел.: +38 (067) 325-10-26
www.mif-ua.com
http://kidneys.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Іванов Дмитро Дмитрович
(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Дядик О.О. (Київ, Україна)

Корж О.М. (Харків, Україна)

Курята О.В. (Дніпро, Україна)

Одинець Ю.В. (Харків, Україна)

Пасєчніков С.П. (Київ, Україна)

Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)

Komissarov K. (International
Society of Nephrology)

Levtchenko E. (Нідерланди)

Rostaing L. (Франція)

Tsakiris D. (Греція)

Unger C. (Німеччина)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© ГО «Українська асоціація
дитячих нефрологів», 2025
© Іванов Д.Д., 2025
© Заславський О.Ю., 2025



Ukrainian Journal of Renal Medicine

Počki

Volume 14, № 3, 2025

ISSN 2307-1257 (print)
ISSN 2307-1265 (online)



Co-founders:

Ukrainian Association of Pediatric Nephrologists

Ivanov D.D.

Zaslavsky O.Yu.

Editorial Director

Zaslavsky O.Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Advertising and Drug Promotion Department:

v_iliyna@ukr.net

Photo by mesangium88

Registration: Media identifier R30-05874. Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No. 529 dated 13.03.2025

In Ukrainian and English

Folio 60x84/8. Printer's sheet 5,81.
Order 2025-kidneys-53. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: Kidneys Journal)

Tel.: +38 (067) 325-10-26

www.mif-ua.com

<http://kidneys.zaslavsky.com.ua>

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Dmytro D. Ivanov
(Kyiv, Ukraine)

Editorial Board

Diadyk O.O. (Kyiv, Ukraine)

Korzh O.M. (Kharkiv, Ukraine)

Kuryata O.V. (Dnipro, Ukraine)

Odynets Yu.V. (Kharkiv, Ukraine)

Pasiechnikov S.P. (Kyiv, Ukraine)

Cannata-Andia Jorge B. (Spain)

Komissarov K. (International
Society of Nephrology)

Levtchenko E. (Netherlands)

Rostaing L. (France)

Tsakiris D. (Greece)

Unger C. (Germany)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© **Ukrainian Association
of Pediatric Nephrologists, 2025**
© **Ivanov D.D., 2025**
© **Zaslavsky O.Yu., 2025**

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 5

Оригінальні статті

Безрук В.В., Іванов Д.Д., Шкробанець І.Д.,
Іванчук М., Іванчук П., Семань-Мінько І.,
Первозванська О.
Аналіз використання систем штучного
інтелекту для розробки програм фізичних
вправ під час реабілітації нефрологічних
пацієнтів 6

Нікітін О.Д., Кордубайло І.А., Нішкумай О.І.,
Mike K.S. Chan, Клокол Д.Є.
Аналіз показників транспорту солей,
маркерів кальцифікації та FGF23 у пацієнтів
із нефролітіазом та кристалурією 12

Чижова В.П., Дужак Г.В., Самоць І.А., Ковтонюк Т.І.,
Богомаз Л.М., Діба І.А., Табакович-Вацеба В.О.,
Гриб О.М., Кононенко О.А., Серебровська З.О.,
Толстун Д.О., Сикало Н.В., Фархїдінов І.О.,
Кропива В., Мигован С.А., Маньковський Б.М.
Дисфункція ендотелію та зниження
швидкості клубочкової фільтрації
в осіб різного віку з ознаками
кардіоренометаболічного синдрому:
шляхи ангіо- та ренопротекції 17

Огляд

Квасницька О.Б., Гоженко А.І., Іванов Д.Д.,
Попадинець О.О.
Роль сечовини при патологічних станах..... 27

Чистик Т.
Сучасний підхід до лікування циститів
у практиці сімейного лікаря: ефективність,
безпе́чність і запобігання рецидивам 36

Філіпєць Н.Д., Іванов Д.Д., Геруш О.В.,
Філіпєць О.О., Кметь О.Г., Фундіур Н.М.,
Слободян К.В.
Гамма-аміномасляна кислота
як ланка механізмів цереброренальних
взаємозв'язків..... 39

Іськів М.Ю., Добрик Д.С., Глогусь В.С.
Нефрологічні аспекти синдрому Барде — Бідля
у педіатричній практиці: клінічний випадок
і літературні дані..... 45

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief 5

Original Articles

V.V. Bezruk, D.D. Ivanov, I.D. Shkrobanets,
M.A. Ivanchuk, P.R. Ivanchuk, I.S. Seman-Minko,
O.I. Pervozvanska
Analysis of the use of artificial intelligence
systems for the development of physical
exercise programs during rehabilitation
of nephrology patients..... 6

O. Nikitin, I. Kordubailo, O. Nishkumay,
Mike K.S. Chan, D. Klokol
Analysis of salt transport indices, calcification
markers, and FGF23 in patients
with nephrolithiasis and crystalluria..... 12

V.P. Chizhova, G.V. Duzak, I.A. Samots, T.I. Kovtonyuk,
L.M. Bogomaz, I.A. Dyba, V.O. Tabakovych-Vatseba,
O.M. Grib, O.A. Kononenko, Z.O. Serebrovska,
D.O. Tolstun, N.V. Sykalo, I.O. Farkhidinov,
V. Kropyva, S.A. Myhovan, B.M. Mankovsky
Endothelial dysfunction and reduced
glomerular filtration rate in individuals
of different age groups with signs
of cardio-renal-metabolic syndrome:
angio- and renoprotection pathways..... 17

Review

O.B. Kvasnytska, A.I. Gozhenko, D.D. Ivanov,
O.O. Popadynets
The role of urea in pathological conditions 27

Chistyuk T.
Modern approach to the treatment of cystitis
in family practice: effectiveness, safety,
and prevention of recurrence..... 36

N.D. Filipets, D.D. Ivanov, O.V. Gerush,
O.O. Filipets, O.H. Kmet, N.M. Fundiur,
K.V. Slobodian
Gamma-aminobutyric acid as
an element of the mechanisms
of cerebro-renal interactions..... 39

M.Yu. Iskiv, D.S. Dobryk, V.S. Hlohush
Nephrological aspects of Bardet-Biedl
syndrome in pediatric practice:
a clinical case and literature review..... 45

Шановні колеги!

Пропоную вам вибрати свій слоган для цього номера.



Яскраве — манить,
та в рядках дрібного шрифту
солодке — з гірким.

Пролог: шепіт із піску

У вітрах за Межевими Горами подекуди про постать, яка з'являється на межі сутінку — ні день, ні ніч. Його звуть Златоязикий Дух. Він не продає зброї, не торгує золотом. Він дарує мрії. Але жодна — не безцінна. Прави-телям він пропонує вплив. Вигнанцям — другий шанс. Поетам — безмежну натхненність. Але всі йдуть із тінню.

Одного разу молодий маг запитав:

— Чому кожне твоє бажання несе кайдани?

Златоязикий усміхнувся очима, що світилися, як монети у джерелі:

— Бо ніхто не читає напису на звороті бажання, — і розтанув у пилу забуття.

Фраза «Диявол у дрібницях» давно стала звичною. Але справжній її сенс розкривається лише тоді, коли перед нами не формальність, а вибір із необоротними наслідками.

Зустрінь я того, хто пропонує щедрі угоди без ціни, — можливо, я краще зрозумів би, чому «безкоштовне» часто виявляється найдорожчим. Але, якщо чесно, я волів би ніколи не знайомитися з такими.

Кожна, на перший погляд, добра пропозиція заслуговує на пильне око. Бо блиск — не завжди світло. Іноді це приманка. І часто ми розуміємо це запізно — коли кінець вже не солодкий, а солодко-гіркий.

Жити просто. Жити чесно. Жити без боргу перед темним — от що варто.

Післямова

Минуло багато років, і той юний маг став сивим мандрівником. Він так і не звернувся по бажання, не торкнувся жодної угоди. Але в його книзі з'явилися нові розділи: не про чари — про вибір.

Одного дня він зустрів учня. Той питав, чому маг такий сильний, хоча не має амулетів чи угод з духами.

— Тому що я навчився читати дрібним шрифтом, — відповів старий.

— А що там написано? — не вгавав учень.

— Завжди одне й те саме, — сказав маг і усміхнувся. — **Те, що здається коротким шляхом, найчастіше є колом.**



З повагою, проф. Д. Іванов ■

V.V. Bezruk¹, D.D. Ivanov², I.D. Shkrobanets³, M.A. Ivanchuk¹,
P.R. Ivanchuk⁴, I.S. Seman-Minko¹, O.I. Pervozvanska⁵

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴Regional Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Clinical Hospital", Chernivtsi, Ukraine

⁵Municipal Non-Profit Enterprise "City Children's Clinical Hospital", Chernivtsi, Ukraine

Analysis of the use of artificial intelligence systems for the development of physical exercise programs during rehabilitation of nephrology patients

Abstract. Background. Artificial intelligence (AI) is a direction of mathematical computer modeling based on the abstract essence of mathematical thinking. Chronic kidney disease (CKD) is a nosological unit, its final stage (end-stage renal disease) has seen an exponential increase over the past decade and is considered by the World Health Organization as a global problem by cause of death. The global healthcare industry is one of the main planes for practical application of modern developments in the field of AI thanks to machine learning algorithms that provide new opportunities for solving the most complex problems of medicine and pharmacy. The purpose was to analyze the possibility of using physical exercise complexes (PECs) created by AI system in patients with CKD undergoing renal replacement therapy and to compare PECs created by AI with the list of PECs used in clinical practice (systematic reviews and meta-analyses) for rehabilitation care in nephrology. **Materials and methods.** Scientometric analysis of professional literature from electronic databases PubMed, Embase, Scopus and Web of Science, Cochrane CENTRAL was conducted. According to the purpose of the study, the following methods were used: bibliosemantic, systematic approach, descriptive modeling using AI systems — Gemini and ChatGPT. **Results.** AI systems (Gemini and ChatGPT) proposed exercise programs for patients with CKD that take into account different stages of rehabilitation (respiratory, aerobic, strength, stretching and relaxation). At the time of the descriptive modeling, the database used by Gemini and ChatGPT is sufficient for their routine use in the development of exercise therapy complexes for the rehabilitation of nephrological patients with different nosologies. **Conclusions.** Artificial intelligence is a tool in the hands of a physician to provide medical care; the quality of this tool will depend on the qualifications of the physician who will teach (machine learning) AI to use their knowledge and competencies to optimize the process of creating rehabilitation complexes for patients with kidney disease from the standpoint of evidence-based medicine.

Keywords: physical exercises; chronic kidney disease; rehabilitation aid; artificial intelligence

Introduction

Artificial intelligence (AI) is a field of mathematical computer modeling based on the abstract essence of mathematical thinking. The history of the formation and development of AI, a term officially coined in 1956 by John McCartney [1], is rather ambiguous, distinguishing between

the forerunners of formation, the stage of inception, the stages of rapid development — boom and the stages of decline — "winters" [2–4].

Chronic kidney disease (CKD) is a nosological unit of kidney disease that has seen an exponential increase in patients with end-stage renal disease over the past decade

and is considered by the World Health Organization to be a global problem by cause of death [5–7].

The global healthcare industry is one of the main “planes” of practical application of modern AI developments. At the initial stages of AI development, the focus was on the development of machine learning algorithms. Thanks to them, new opportunities were created to solve the most complex problems in medicine [8–14] and pharmacy [15, 16]. Recently, Chatbot’s have been widely used in medicine to automate various types of tasks, from making an appointment with a doctor to receiving basic first aid recommendations and even psychological assistance. Currently, the most advanced AI Chatbot’s are two competing neural networks — Gemini by Google and ChatGPT by OpenAI. They are capable of generating texts in various subject areas (including medical), translating, creating creative content, and answering user questions in an informative manner.

The purpose. To analyze the use of physical exercise complexes (PECs) created by the AI system for use in patients with CKD undergoing renal replacement therapy for rehabilitation care and to compare these PECs with the list of PECs used in clinical practice according to the scientometric search of research results (systematic reviews and meta-analyses) on rehabilitation care in nephrology practice.

Materials and methods

The study was performed within the framework of the scientific theme of the Department of Pediatrics, Neo-

natology and Perinatal Medicine of Bukovinian State Medical University on the subject “Chronobiological and adaptive aspects and peculiarities of vegetative regulation with pathological conditions in children of various age groups”. The state registration No. 0122U002245, the deadline: 01.01.2022 — 31.12.2026. Scientometric analysis of professional literature of electronic databases PubMed, Embase, Scopus and Web of Science, Cochrane CENTRAL. According to the purpose of the study, the following methods were used: bibliosemantic, systematic approach, descriptive modeling using AI systems: Gemini and ChatGPT.

Results

These days, AI, through the use of mathematical methods to predict or classify various types of medical data, structured or unstructured, has made significant changes in a number of professional areas in the medical field [8–14], and nephrology is no exception [17, 18].

According to the objective, the study consisted of two stages. At the first stage of our study, we tasked two AI systems, Gemini and ChatGPT, with suggesting a set of exercises that would be best for patients with CKD on hemodialysis. Both programs emphasized the importance of consulting a doctor before starting exercises and having a physiotherapist monitor the exercises. The exercise sets suggested by the AI included aerobic exercises, strength exercises, and exercises.

Gemini AI suggested the following exercises (Fig. 1):

1. Aerobic exercises (walking, cycling, swimming) 20–30 minutes, 3–5 times a week to improve cardiovascular function, increase endurance, improve mood and sleep quality.

2. Strength exercises (chair lifting, arm bending with dumbbells or water bottles, leg extensions, exercises with an elastic band) 2–3 times a week to strengthen muscles, improve metabolism, and maintain bone density.

3. Flexibility exercises (stretching of neck, shoulder, back, and leg muscles) daily to improve joint mobility, reduce the risk of injury, and relieve muscle tension.

ChatGPT AI suggested the following set of exercises (Fig. 2, 3):

1. Breathing exercises (daily, 5–10 minutes) to improve blood oxygenation and reduce stress.

2. Warm-up (slow walking on the spot, circular movements of arms, shoulders, feet) 5–7 minutes.

3. Aerobic exercises (walking on the spot or on a treadmill, exercise bike, soft stepping) for 10–15 mi-

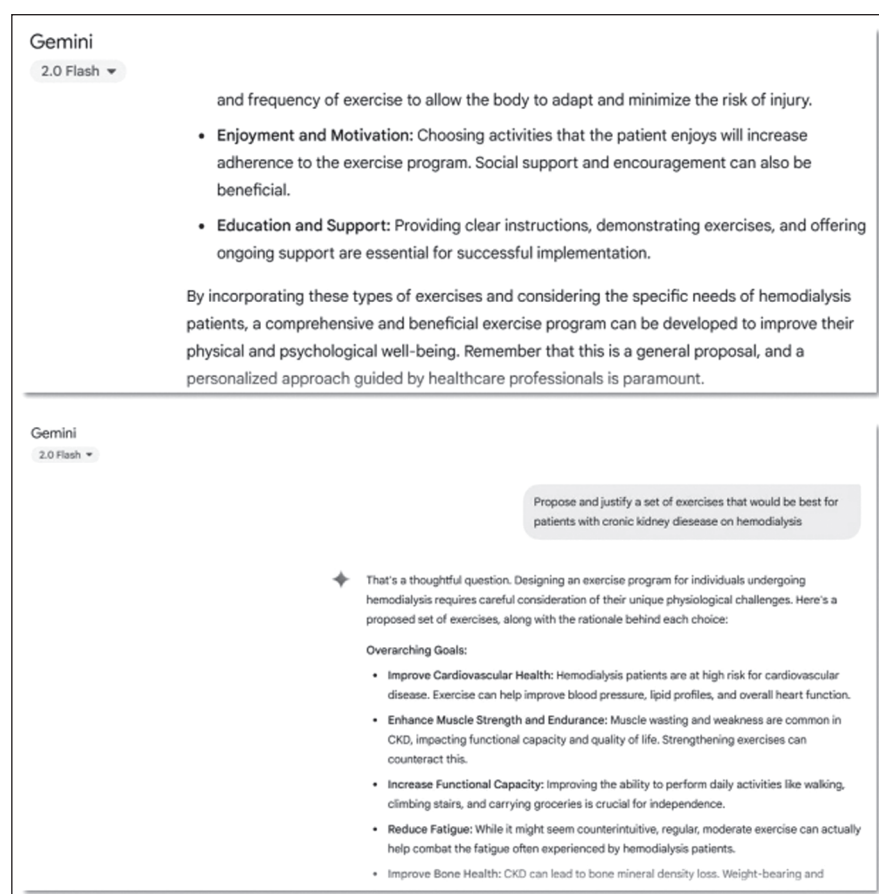


Figure 1. Gemini AI suggested the following exercises

minutes to improve cardiovascular function.

4. Exercises for muscle strength (squatting to a chair, extending and bending the legs in a sitting position, lifting the arms with a small weight, elbow plank) for 10–15 minutes to prevent muscle atrophy.

5. Stretching and relaxation (stretching calf muscles, stretching back, relaxation) 5–10 minutes to improve flexibility, reduce the risk of muscle spasms and improve psycho-emotional state.

At the second stage of the study, during a systematic review and scientometric analysis of the professional literature of the electronic databases PubMed, Em-base, Scopus, Web of Science, Cochrane CENTRAL, we selected and summarized the results of 3 meta-analyses, which included 131 scientific studies evaluating the effect of physical activity on the condition of patients with CKD on renal replacement therapy (5780 patients with CKD) [19, 20, 22].

The authors of meta-analyses have found that among the possible options for physical activity, aerobic and strength exercises, as well as their combinations, give the best results. To evaluate the

ChatGPT ▾

Suggest a set of exercises that would be best for patients with cronic kidney dieasease on hemodialysis

Exercise can be highly beneficial for patients with **chronic kidney disease (CKD)** on **hemodialysis**, improving cardiovascular health, muscle strength, and quality of life. However, the exercise plan must be tailored to their health status, dialysis schedule, fatigue levels, and any comorbidities (e.g., diabetes, hypertension, heart disease). Always consult a healthcare provider before starting a new routine.

Here's a **safe and effective set of exercises** for hemodialysis patients, split into **three main categories**:

ChatGPT ▾

Propose and justify a set of exercises that would be best for patients with cronic kidney dieasease on hemodialysis

For patients with **chronic kidney disease (CKD)** on **hemodialysis**, the best exercise regimen should focus on **improving cardiovascular health, muscle strength, endurance, and overall quality of life**, while being **safe, low-impact, and adaptable** to their fluctuating energy levels. Here's a proposed set of exercises, categorized and justified:

ChatGPT ▾

Conclusion

The best exercise set for hemodialysis patients combines **aerobic, resistance, flexibility, and balance training**, with an emphasis on **intradialytic exercise** to increase compliance and health outcomes. This holistic approach supports **physical function**, reduces **CKD complications**, and enhances **mental and emotional well-being**.

Figure 2. ChatGPT AI suggested the following set of exercises

ChatGPT ▾

31

Weekly Sample Exercise Routine for Hemodialysis Patients

Day	Type of Exercise	Duration	Details & Focus
Monday	Intradialytic Aerobic + Resistance Training	20–30 mins	- Pedal a mini-cycle or do seated leg lifts during dialysis - Light dumbbell curls or band exercises for arms - Avoid fistula arm
Tuesday	Walking + Stretching + Balance	30 mins	- 15–20 min walk (indoors or outdoors) - 10 min stretching (hamstrings, calves, shoulders) - 5 min balance (heel-to-toe, single-leg stand)
Wednesday	Intradialytic Resistance + Flexibility	20–30 mins	- Seated resistance band exercises (legs, arms) - Gentle yoga/stretching post-exercise
Thursday	Restorative Activity + Flexibility	15–20 mins	- Light yoga or tai chi session - Full-body stretching - Deep breathing exercises
Friday	Intradialytic Aerobic + Light	↓ 20–30 mins	- Pedal or march in place

Figure 3. ChatGPT AI suggested the following set of exercises for patients with CKD on hemodialysis

results, the authors of scientific studies most often used the 6-minute walk test and quality of life, and it should be noted that physical activity did not show a significant improvement in quality of life in patients with CKD. In most studies, aerobic and strength training alone and together (both interdialytic and intradialytic) significantly improved the results of the 6-minute walk test [19, 20, 22].

Using Gemini AI, we summarized the physical exercises proposed by the authors of the articles included in the meta-analyses [19, 20, 22]. The exercises were used both individually and in combination. They differed in duration (from 10 minutes to an hour), frequency (from daily to 2–3 times a week), and intensity (which was regulated by the Borg scale or maximum heart rate and gradually increased).

A set of exercises for patients with CKD on hemodialysis:

1. Aerobic:
 - cycling ergometry;
 - walking;
 - jogging;
 - aerobic movements with range of motion: wrist rotation, ankle flexion and extension;
 - exercises without resistance;
 - pedaling. Strength exercises;
 - exercises for the upper extremities: chest press, biceps curls, triceps extensions, dumbbell press, incline deadlift, overhead dumbbell press;
 - exercises for the lower extremities: squats, knee extension and flexion, leg press, plantar flexion of the foot, hip abduction and adduction, hip flexion, lower leg raises, lower extremity raises;
 - exercises for the core muscles: abdominal exercises, pelvic lifting;
 - specialized exercises: exercises with an elastic ball;
 - stretching: exercises to stretch the lower extremities.
2. Combined training:
 - aerobic + strength. Aerobic exercises are represented by cycling, walking, step aerobics, circuit training. Strength exercises include exercises with weights, elastic bands, bodyweight exercises, dynamic exercises;
 - aerobic + stretch/flexibility. Combine cycling ergometry with stretching and flexibility exercises;
 - strength + stretching/flexibility. Combine strength exercises with stretching and flexibility exercises;
 - aerobic + strength + stretching/flexibility + balance exercises. The most comprehensive combination that includes all the main components of physical fitness.

Summarizing the results of the second stage of our study, we can conclude that the set of physical activities proposed by AI corresponds to the physical exercises provided by the authors of meta-analyses that included 131 scientific studies assessing the effect of physical activity on the condition of patients with CKD undergoing renal replacement therapy [19, 20, 22].

Discussion

Both AI systems proposed PT complexes for CKD patients requiring renal replacement therapy that take into account different stages of rehabilitation (respiratory, aerobic,

strength, stretching, and relaxation). Thus, the knowledge base inherent in Gemini AI and ChatGPT AI is sufficient to be used in the development of physical activity programs for the rehabilitation of patients with different diagnoses [17, 18, 23–29].

Currently, the issue of the legal framework for the use of artificial intelligence in medical practice remains unresolved in Ukrainian legislation, while there is hope that this issue will be resolved with the availability of international experience and recommendations [30, 31].

Prospects for further research. Clinical analysis of physical rehabilitation methods for patients with CKD created using AI.

Conclusions

Artificial intelligence is a tool in the hands of a doctor to provide medical care, the quality of this tool will also depend on the qualifications of the doctor who will teach (machine learning) AI to use the doctor's knowledge and competencies to optimize the process of creating complexes of exercise therapy for rehabilitation purposes for patients with kidney disease.

References

1. Kaplan A, Haenlein M. *Siri, Siri, in my hand: who's the fairest in the land? On the interpretations, illustrations, and implications of artificial intelligence. Business Horizons. 2019;62:15–25. doi: 10.1016/j.bushor.2018.08.004.*
2. McCorduck P. *Machines who think: a personal inquiry into the history and prospects of artificial intelligence. 2nd ed. Natick, MA: A.K. Peters Ltd; 2004.*
3. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. *Deep learning. Nature. 2015;521:436–444. doi: 10.1038/nature14539.*
4. Haigh T. *There was no “first AI winter”. Commun ACM. 2023;66(12):35–39. doi: 10.1145/3625833.*
5. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, et al. *Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. Stroke Vasc Neurol. 2017;2(4):230–243. doi: 10.1136/svn-2017-000101.*
6. Benjamins JW, Hendriks T, Knuuti J, Juarez-Orozco LE, van der Harst P. *A primer in artificial intelligence in cardiovascular medicine. Neth Heart J. 2019;27(9):392–402. doi: 10.1007/s12471-019-1286-6.*
7. Balyen L, Peto T. *Promising artificial intelligence-machine learning-deep learning algorithms in ophthalmology. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2019;8(3):264–272. doi: 10.22608/APO.2018479.*
8. Juarez-Orozco LE, Knol RJJ, Sanchez-Catasus CA, Martinez-Manzanera O, van der Zant FM, Knuuti J. *Machine learning in the integration of simple variables for identifying patients with myocardial ischemia. J Nucl Cardiol. 2020;27(1):147–155. doi: 10.1007/s12350-018-1304-x.*
9. Chen J, See KC. *Artificial intelligence for COVID-19: rapid review. J Med Internet Res. 2020;22(10):e21476. doi: 10.2196/21476.*
10. Aung YYM, Wong DCS, Ting DSW. *The promise of artificial intelligence: a review of the opportunities and challenges of artificial intelligence in healthcare. Br Med Bull. 2021;139(1):4–15. doi: 10.1093/bmb/ldab016.*
11. Ostaschenko TM, Kozak ND, Kozak DO. *Coordination aspects of pharmacovigilance system adjustment in terms of the global*

COVID-19 pandemic. *Ukrainian J Military Med.* 2021;2(4):161-165. doi: 10.46847/ujmm.2021.4(2)-161.

12. Anahtar MN, Yang JH, Kanjilal S. Applications of machine learning to the problem of antimicrobial resistance: an emerging model for translational research. *J Clin Microbiol.* 2021;59(7):e0126020. doi: 10.1128/JCM.01260-20.

13. Saeed U, Shah SY, Ahmad J, Imran MA, Abbasi QH, Shah SA. Machine learning empowered COVID-19 patient monitoring using non-contact sensing: an extensive review. *J Pharm Anal.* 2022;12(2):193-204. doi: 10.1016/j.jpha.2021.12.006.

14. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709-733. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30045-3.

15. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet.* 2018;392:2052-2090. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5.

16. Staplin N. A global view on kidney care. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(Suppl 2):ii1-ii2. doi: 10.1093/ndt/gfae133.

17. Raina R, Shah R, Nemer P, Fehlmen J, Nemer L, et al. Using artificial intelligence to predict mortality in AKI patients: a systematic review/meta-analysis. *Clin Kidney J.* 2024;17(6):sfae150. doi: 10.1093/ckj/sfae150.

18. Chaudhry TZ, Yadav M, Bokhari SFH, Fatimah SR, Rehman A, et al. Artificial intelligence and machine learning in predicting intradialytic hypotension in hemodialysis patients: a systematic review. *Cureus.* 2024;16(7):e65334. doi: 10.7759/cureus.65334.

19. Clarkson MJ, Bennett PN, Fraser SF, Warmington SA. Exercise interventions for improving objective physical function in patients with end-stage kidney disease on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;316(5):F856-F872. doi: 10.1152/ajprenal.00317.2018.

20. Song Y, Chen L, Wang M, He Q, Xue J, Jiang H. The optimal exercise modality and intensity for hemodialysis patients incorporating Bayesian network meta-analysis and systematic review. *Front Physiol.* 2022;13:945465. doi: 10.3389/fphys.2022.945465.

21. Bezruk V, Rynzhuk L, Bulyk T, Hresko M, Yurkiv O. Physical rehabilitation in nephrology practice from the evidence-based medicine position. *Neonatal Surg Perinat Med.* 2025;15(1(55)):166-175. doi: 10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.25.

22. Ren N, Yang H, Cai Z, Wang R, Wang Z, et al. Comparative efficacy of nine exercise methods on the prognosis in chronic kidney disease patients with hemodialysis: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2023;28(1):401. doi: 10.1186/s40001-023-01270-9.

23. Paranjape K, Schinkel M, Hammer RD, Schouten B, Nannan Panday RS, et al. The value of artificial intelligence in laboratory medicine. *Am J Clin Pathol.* 2021;155(6):823-831. doi: 10.1093/ajcp/aqaa170.

24. Hui AT, Alvandi LM, Eleswarapu AS, Fornari ED. Artificial intelligence in modern orthopaedics: current and future applications. *JBJS Rev.* 2022;10(10). doi: 10.2106/JBJS.RVW.22.00086.

25. Federer SJ, Jones GG. Artificial intelligence in orthopaedics: a scoping review. *PLoS One.* 2021;16(11):e0260471. doi: 10.1371/journal.pone.0260471.

26. Ossowska A, Kusiak A, Świetlik D. Artificial intelligence in dentistry: narrative review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(6):3449. doi: 10.3390/ijerph19063449.

27. Pauwels R, Brasil DM, Yamasaki MC, Jacobs R, Bosmans H, et al. Artificial intelligence for detection of periapical lesions on intra-oral radiographs: comparison between convolutional neural networks and human observers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021;131(5):610-616. doi: 10.1016/j.oooo.2021.01.018.

28. Kim BS, Yeom HG, Lee JH, Shin WS, Yun JP, et al. Deep learning-based prediction of paresthesia after third molar extraction: a preliminary study. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(9):1572. doi: 10.3390/diagnostics11091572.

29. Liu Z, Liu J, Zhou Z, Zhang Q, Wu H, et al. Differential diagnosis of ameloblastoma and odontogenic keratocyst by machine learning of panoramic radiographs. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2021;16(3):415-422. doi: 10.1007/s11548-021-02309-0.

30. Rossylina O. Legal principles of application of artificial intelligence in legal relationship in the field of personalized medicine. *J Law Herald.* 2022;2:156-162. doi: 10.32837/yuv.v0i2.2334.

31. World Health Organization. Ethics and governance of artificial intelligence for health. Guidance on large multi-modal models. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240084759>.

Received 12.05.2025
Revised 01.07.2025
Accepted 07.07.2025 ■

Information about authors

V.V. Bezruk, MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: vladimirbezruk@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-8366-9572>

D.D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nephrology and Extracorporeal Technologies, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: ivanovdd@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

I.D. Shkrobanets, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Medical and Organizational Management, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2778-2463>

Maria Ivanchuk, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: ivanchuk.m@bsmu.edu.ua

Pavlo Ivanchuk, Regional Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Clinical Hospital", Chernivtsi, Ukraine; e-mail: paulivanchuk@gmail.com

I.S. Seman-Minko, Assistant of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0005-4285-1684>

Olga Pervozvanska, Municipal Non-Profit Enterprise "City Children's Clinical Hospital", Chernivtsi, Ukraine; e-mail: pervozvanska@gmail.com

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Authors' contributions. V.V. Bezruk — conceptualization, methodology, validation, original draft preparation, review and editing, supervision, project administration; M. Ivanchuk — validation, formal analysis, data curation, original draft preparation, review and editing; D.D. Ivanov, P. Ivanchuk, I.S. Seman-Minko, O. Pervozvanska — resources; I.D. Shkrobanets — resources, original draft preparation. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Безрук В.В.¹, Іванов Д.Д.², Шкробанець І.Д.³, Іванчук М.¹, Іванчук П.⁴, Семань-Мінько І.¹, Первозванська О.⁵

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

³Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна

⁴Обласне комунальне некомерційне підприємство «Чернівецька обласна клінічна лікарня», м. Чернівці, Україна

⁵Комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці, Україна

Аналіз використання систем штучного інтелекту для розробки програм фізичних вправ під час реабілітації нефрологічних пацієнтів

Резюме. Актуальність. Штучний інтелект (ШІ) — це напрям математичного комп'ютерного моделювання, що базується на абстрактній сутності математичного мислення. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є нозологічною одиницею, кількість пацієнтів з термінальною стадією якої за останнє десятиріччя експоненційно зросла, тому Всесвітня організація охорони здоров'я визнає її глобальною проблемою за показником смертності. Світова індустрія охорони здоров'я є одним із основних напрямів практичного застосування сучасних розробок у сфері ШІ завдяки алгоритмам машинного навчання, які відкривають нові можливості для вирішення найскладніших завдань медицини та фармації. **Мета:** проаналізувати можливість використання комплексів фізичних вправ (КФВ), створених системами ШІ, у пацієнтів із ХХН, які проходять замісну ниркову терапію, та порівняти КФВ, запропоновані ШІ, зі списком КФВ, що застосовуються в клінічній практиці (систематичні огляди та метааналізи) для реабілітаційної допомоги в нефрології. **Матеріали та методи.** Було проведено наукометричний аналіз професійної літератури з електронних баз даних PubMed, Embase, Scopus

та Web of Science, Cochrane CENTRAL. Відповідно до мети дослідження використано такі методи: бібліосемантичний, системний підхід, описове моделювання з використанням систем ШІ — Gemini та ChatGPT. **Результати.** Системи ШІ (Gemini та ChatGPT) запропонували програми вправ для пацієнтів із ХХН, що враховують різні етапи реабілітації (дишальні, аеробні, силові, розтяжка та релаксація). На момент описового моделювання база даних, що використовується Gemini та ChatGPT, є достатньою для їхнього рутинного використання при розробці комплексів фізичних вправ для реабілітації нефрологічних пацієнтів із різними нозологіями. **Висновки.** Штучний інтелект є інструментом у руках лікаря для надання медичної допомоги; якість цього інструмента залежатиме від кваліфікації лікаря, який навчатиме (машинне навчання) ШІ використовувати свої знання та компетенції для оптимізації процесу створення реабілітаційних комплексів для пацієнтів із захворюваннями нирок з позиції доказової медицини.

Ключові слова: фізичні вправи; хронічна хвороба нирок; реабілітаційна допомога; штучний інтелект

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.14.3.2025.545>O. Nikitin¹, I. Kordubailo^{1,2}, O. Nishkumay^{1,3}, Mike K.S. Chan³, D. Kloko³¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine³European Wellness Academy, Edenkoben, Germany

Analysis of salt transport indices, calcification markers, and FGF23 in patients with nephrolithiasis and crystalluria

Abstract. Background. Nephrolithiasis (NL) is a common polyetiological urological disease that is frequently associated with reduced bone mineral density. One of the shared key factors contributing to both osteoporosis and NL is insufficient intake of calcium-rich products. Another common pathogenic mechanism involves the activation of calcification factors, such as osteopontin (OPN), osteocalcin (OC), and fibroblast growth factor 23 (FGF23). The purpose was to evaluate indices of salt transport, calcification markers (OC, OPN), and FGF23 in patients with nephrolithiasis and crystalluria. **Materials and methods.** The study was conducted at the Department of Urology of the Bogomolets National Medical University, and the Urology Department of the Kyiv Regional Clinical Hospital. The work was carried out in accordance with the research plan and is a fragment of the research project "Optimization of the management of patients with urolithiasis with concomitant osteoporosis" (state registration number 0125U000958). The diagnosis of NL was established based on the criteria according to the 2023 guidelines of the European Association of Urology. The assessment of salt transport, osteopontin, and FGF23 was carried out in a certified laboratory (Medical Laboratory "DILA", Kyiv, Ukraine). Osteocalcin was measured in the Ukrainian Osteoporosis Center and Department of Clinical Physiology and Pathology of Locomotion Apparatus of the State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kyiv, Ukraine). **Results.** Higher rates of oxaluria were observed in patients with NL and crystalluria, which was predominant in the study groups compared to other indicators studied. The levels of calcification markers (OPN, OC) and FGF23 were significantly lower in patients from group I compared to those with NL and crystalluria. **Conclusions.** The level of FGF23 showed a positive association with serum phosphate levels, which is consistent with its physiological mechanism of action. Further study is needed to determine the specific changes in calcification markers (OPN, OC) and FGF23 depending on changes in bone mineral density.

Keywords: urolithiasis; vascular calcification; osteopontin; osteocalcin; FGF23

Introduction

Nephrolithiasis (NL) is a common polyetiological urological disorder that is often associated with reduced bone mineral density (BMD). In a large cohort study including 531,431 patients with nephrolithiasis, 23.6 % were found to have a diagnosis of osteoporosis or fractures [1]. Moreover, cross-sectional data from NHANES (13,357 participants) demonstrated that reduced BMD (osteopenia and osteoporosis) was statistically associated with a higher risk of kidney stone formation (OR 1.24 and 1.41, respectively) [2].

One of the key shared risk factors for both osteoporosis and NL is insufficient dietary intake of calcium-rich foods. When calcium intake is low, the amount of free oxalates in the intestine increases, enhancing their absorption and urinary excretion, which in turn raises the risk of oxalate stone formation [3].

Another common pathogenic mechanism is the activation of calcification factors such as osteopontin (OPN) and osteocalcin (OC). Elevated OC levels are associated with an increased risk of coronary atherosclerosis and myocardial

© «Нирки» / «Kidneys» (Počki), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

For correspondence: O. Nishkumay, MD, PhD, Professor, Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Shevchenko Blvd, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: nishkumay@ukr.net

Full list of authors' information is available at the end of the article.

infarction, partly through vascular calcification as an intermediate mechanism [Mendelian randomization analysis: OR $\approx$ 1.07–1.29] [4]. Elevated OPN levels have also been linked to cardiovascular complications, particularly in type 2 diabetes, where higher concentrations were associated with a 32 % increased risk of CVD and a 25 % increased risk of diabetic retinopathy per 1 SD increase [2]. However, data remain limited on the role of these calcification markers in patients with nephrolithiasis and crystalluria.

Vascular calcification is also a key comorbid factor. One previous study demonstrated a significant association between abdominal aortic calcification (AAC) and the formation of calcium oxalate stones (OR $\approx$ 5.76) [5]. Additionally, other studies have shown correlations between fetuin-A levels, cortical bone porosity, and vascular calcification in patients with NL, highlighting the interconnections between bone structure, vascular pathology, and urological risk [8].

In the rapidly developing field of biogerontology, the nephron — the fundamental structural and functional unit of the kidney — has emerged as a key regulator of systemic aging. This paradigm shift has been largely driven by the discovery of the Klotho protein, known for its anti-aging properties, and its regulatory partner fibroblast growth factor 23 (FGF23). Together, these two molecules orchestrate essential biological processes, including mineral metabolism, vascular stability, and cellular homeostasis. Their coordinated activity is now recognized as critical not only for maintaining physiological organ function but also for promoting healthy longevity and resilience to age-related decline [7].

Within the context of osteo-vascular interactions, the FGF23-Klotho axis has been discussed as an important regulator of skeletal-vascular homeostasis and a potential therapeutic target [8]. Furthermore, recent literature suggests that elevated FGF23 may serve as the most sensitive marker of nephron injury. A meta-analysis of 11 studies involving 1,946 patients with acute kidney injury (AKI) evaluated the diagnostic accuracy of plasma FGF23 levels for detecting AKI. The findings showed a sensitivity of 82 % (95% CI: 66–91), specificity of 77 % (95% CI: 67–85), and an AUC of 0.86 (95% CI: 0.82–0.88). Thus, elevated FGF23 appears to be a sensitive biomarker of nephron injury, capable of detecting early stages of AKI, often preceding traditional markers such as cystatin C and creatinine [9].

Taken together, current evidence highlights a deep pathogenetic interplay between nephrolithiasis, impaired bone density, vascular calcification, and regulatory biomarkers (osteocalcin, osteopontin, FGF23/Klotho). This underlines the need for further integrated research to develop effective diagnostic, preventive, and therapeutic approaches for these comorbid conditions.

The purpose. To assess indices of salt transport, calcification markers (osteocalcin, osteopontin), and FGF23 in patients with nephrolithiasis and crystalluria.

Materials and methods

The study was conducted at the Department of Urology, Bogomolets National Medical University, and the Urology Department of Kyiv Regional Clinical Hospital. The work was carried out in accordance with the research plan and is

a fragment of the research project Department of Urology “Optimization of the management of patients with urolithiasis with concomitant osteoporosis” (state registration number 0125U000958). The diagnosis of NL was established based on the criteria according to the recommendations of the European Association of Urology in 2023 [10].

The assessment of salt transport, osteopontin, and FGF23 was carried out in a certified laboratory (Medical Laboratory “DILA”, Kyiv, Ukraine).

Osteocalcin measurement was carried out on the Ukrainian Osteoporosis Center and Department of Clinical Physiology and Pathology of Locomotion Apparatus of the State Institution “D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine (Chief of the Department Prof. N.V. Grygorieva).

Patients with chronic kidney disease (CKD) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) $<$ 60 ml/min/1.73 m², calculated by the CKD-EPI formula according to KDIGO 2017 guidelines [11], were excluded from the study.

A total of 104 patients were enrolled: 21 men (20.19 %) and 83 women (79.81 %), with a mean age of 57 years [23–83]. The mean duration of menopause among women was 8 years [0–20]. Patients were divided into three groups:

— **Group I:** 41 participants without urolithiasis or crystalluria, who did not meet exclusion criteria (28 women [68.3 %], 13 men [31.7 %]); mean age 58 years [50–65]; mean duration of menopause in women 8 years [0–18].

— **Group II:** 39 participants with urolithiasis (22 women [56.4 %], 17 men [43.6 %]); mean age 55 years [52–61.5]; mean menopause duration 1 year [0–13.5].

— **Group III:** 24 participants with crystalluria (20 women [83.3 %], 4 men [16.7 %]); mean age 57.5 years [52.5–63.75]; mean menopause duration 11.5 years [2.75–26.5].

Statistical analysis. Data processing was carried out using MS Excel and Statistica EZR version 1.62-2023 statistical programs. The Shapiro-Wilk W test was used to test the distribution for normality. The frequency of quantitative indices was indicated in absolute (n) and relative (%) frequencies. The quantitative indices are presented in the form of median (Me) for variables with a distribution that was different from the normal one and the interquartile range [IQR] of QI $\div$ QIII indices. The Mann-Whitney U test was used to assess differences between groups. The difference between the groups was considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

Comparative analysis revealed no significant differences in age, BMI, or duration of menopause among women, serum calcium, phosphorus, creatinine, eGFR, urinary pH, and urinary excretion of calcium and phosphorus among the groups ($p > 0.05$).

Urinary oxalate excretion was significantly higher in groups II and III compared to group I ($p = 0.001$ and $p < 0.001$, respectively), with no significant difference between groups II and III. Urinary uric acid levels were significantly higher in group III compared to group I ($p = 0.002$), although all values remained within the reference range (Table 1).

FGF23 levels were also significantly elevated in groups II and III compared to group I ($p < 0.001$ for both), without significant differences between patients with urolithiasis and those with crystalluria (Fig. 1). OC levels were significantly elevated in groups II and III compared to group I ($p = 0.003$ and $p = 0.002$, respectively) (Fig. 2). Similarly, OPN levels were significantly higher in groups II and III compared to group I ($p < 0.001$ for both) (Fig. 3).

Correlation analysis revealed a strong association serum calcium and urinary phosphorus ($r = 0.59$, $t = 7.43$, $p = 3.288e-11$); and serum calcium and urinary uric acid ($r = 0.49$, $t = 5.7$, $p < 0.001$). FGF23 was correlated with serum phosphorus levels ($r = 0.42$, $t = 3.14$, $p = 0.002$). eGFR was negatively correlated with the duration of menopause ($r = -0.39$, $t = -4.32$, $p < 0.0001$).

Discussion

Literature evidence supports that elevated FGF23 is an early and sensitive biomarker of nephron tubular injury, outperforming serum creatinine and cystatin C in detecting early kidney damage [12]. FGF23 is a peptide hormone primarily secreted by osteocytes and osteoblasts, as well as renal tubular cells. Its main target is the kidney, where it maintains phosphate homeostasis by promoting urinary phosphate excretion through inhibition of proximal tubular phosphate reabsorption. In addition, FGF23 suppresses renal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃, thereby further modulating mineral metabolism.

Unlike other members of the fibroblast growth factor family, FGF23 requires the obligate co-receptor Klotho for binding and activation of specific FGF receptors (FGFRs). This dependence highlights the unique selectivity and tightly regulated nature of the FGF23-Klotho signaling axis, which plays a pivotal role in systemic phosphate and vitamin D homeostasis, vascular integrity, and pathways related to ageing [13].

In chronic kidney disease (CKD) and ageing, renal Klotho expression declines, accompanied by reduced active vitamin D synthesis and elevated FGF23 levels. This dysregulation is further aggravated by reduced activity of renal 1 α -hydroxylase, impairing vitamin D activation and disrupting the normal feedback regulation of parathyroid hormone (PTH). The resulting maladaptive hormonal loop — characterized by Klotho deficiency, excess FGF23, vitamin D deficiency, and secondary hyperparathyroidism — contributes

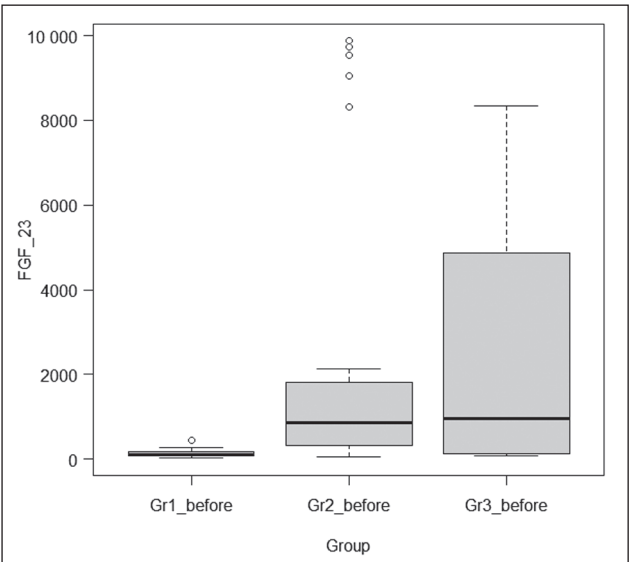


Figure 1. Comparison of FGF23 in patients with and without NL
Notes: interval estimation of the average values of FGF23 (the average value, the error of the average and the 95% probable interval of the average are indicated); * — significant difference between the indicators, $p < 0.05$.

Table 1. Comparative evaluation of salt transport parameters in patients depending on the presence of urolithiasis

Parameters	Group I (n = 41)	Group II (n = 39)	Group III (n = 24)	p-value
	Me [QI÷QIII], M ± m			
BMI, kg/m²	23.8 [22–25.9]	25.9 [24.5–27.02]	24.77 [22.85–26]	> 0.05
Serum uric acid, µmol/L	256 [220–310]	308 [257–351]	269 [233–321.7]	> 0.05
Serum calcium, mmol/L	1.24 [1.22–1.28]	1.23 [1.2–1.28]	1.26 [1.22–1.29]	> 0.05
Serum phosphorus, mmol/L	1.23 ± 0.11	1.24 ± 0.24	1.53 ± 1.72	> 0.05
Urinary oxalates, mg/day	16.2 [9.67–23.34]	24.01 [13.9–36.34]*	28.67 [20.66–38.66]*	
Urinary pH	6 [6–6.3]	6 [6–6.5]	6 [6–6.2]	> 0.05
Urinary calcium, mmol/day	4.1 [2.9–5.6]	4.5 [2.65–6.35]	4.95 [4.4–5.6]	> 0.05
Urinary phosphorus, mmol/day	21.46 ± 7.89	26.34 ± 10.06	25.88 ± 8.79	> 0.05
Urinary uric acid, µmol/day	2672 [1958–3756]	3490 [2625–4127]	4185 [3519–4368]*	> 0.05
Serum creatinine, µmol/L	69.5 [56–87]	77 [59.5–86.99]	67.5 [55–85.49]	> 0.05
eGFR, ml/min/1.73 m²	84.27 ± 27.63	89.33 ± 17.41	85.20 ± 26.64	> 0.05
Osteocalcin, ng/ml	20 [12.5–25.3]	26.7 [19.7–28.4]*	28.3 [23.1–30.34]*	> 0.05
Osteopontin, ng/ml	9.7 [8.2–11.9]	13.09 [12.4–18.2]*	17.3 [15–19.4]*	> 0.05
FGF23, pg/ml	97.4 [66.96–177.59]	840.26 [312.05–1805.33]*	969.16 [283.4–931.79]*	> 0.05

Notes: eGFR — estimated glomerular filtration rate; * — differed significantly compared with group I ($p < 0.05$).

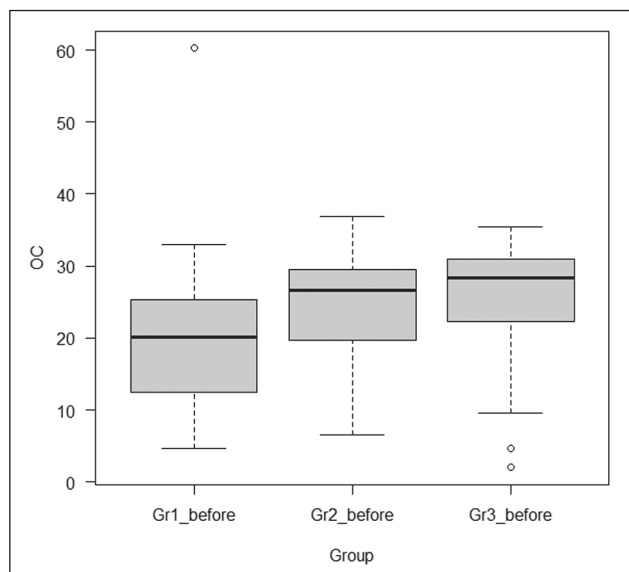


Figure 2. Comparison of OC in patients with and without NL

Notes: interval estimation of the average values of OC (the average value, the error of the average and the 95% probable interval of the average are indicated); * — significant difference between the indicators, $p < 0.05$.

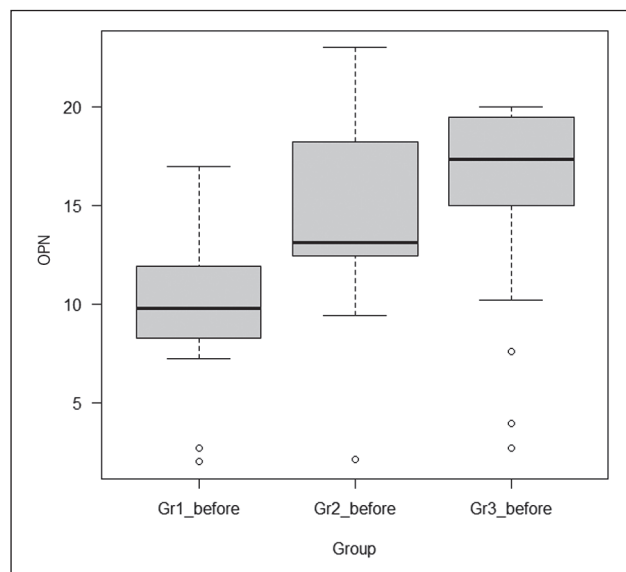


Figure 3. Comparison of OPN in patients with and without NL

Notes: interval estimation of the average values of OPN (the average value, the error of the average and the 95% probable interval of the average are indicated); * — significant difference between the indicators, $p < 0.05$.

significantly to vascular calcification and arterial stiffness, thereby increasing cardiovascular risk in CKD patients [8].

Since FGF23 promotes phosphate excretion in proximal tubules, it may increase calcium-phosphate precipitation within the tubular fluid. High-phosphate diets can exacerbate this process by raising solubility thresholds. Hyperphosphatemia is a well-recognized risk factor for vascular calcification and cardiovascular events; thus, dietary phosphate restriction and phosphate binders are recommended in CKD patients with hyperphosphatemia [14]. Importantly, hyperphosphatemia itself can directly induce tubular and interstitial injury. As a phosphaturic hormone, FGF23 serves as a surrogate marker of phosphate load on nephrons. Its elevation should therefore be recognized as a signal of excessive phosphate intake relative to nephron mass, justifying early phosphate restriction even in the absence of overt hyperphosphatemia. Indeed, some authors propose initiating phosphate binder therapy at CKD stage 2–3 when serum FGF23 levels rise, despite normal serum phosphate concentrations [15].

Taken together, our findings suggest that elevations in calcification markers — particularly FGF23 — may reflect tubular injury and contribute to crystalluria, representing an additional risk factor for urolithiasis and BMD violation.

Conclusions

Higher rates of oxaluria were observed in patients with Kidney Stone Diseases and crystalluria, which was predominant in the study groups compared to other indicators studied. The levels of calcification markers (OPN, OC) and FGF23 were significantly lower in patients from group I compared with those with NL and crystalluria. The level of FGF23 showed a positive association with serum phosphate

levels, which is consistent with its physiological mechanism of action. Further study is needed to determine the specific changes in calcification markers (OPN, OC) and FGF23 depending on changes in BMD.

Acknowledgments. We highly appreciate the staff of the Ukrainian Osteoporosis Center and Department of Clinical Physiology and Pathology of Locomotion Apparatus of the State Institution “D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine (Chief of the Department Prof. N.V. Grygorieva) for their assistance in conducting the research.

References

1. Ganesan C, Thomas IC, Romero R, et al. Osteoporosis, fractures, and bone mineral density screening in veterans with kidney stone disease. *J Bone Miner Res.* 2021;36(5):872–878. doi: 10.1002/jbmr.4260.
2. Luo D, Xie L, Zhang J, Liu C. Exploring the association between osteoporosis and kidney stones: a clinical to mechanistic translational study based on big data and bioinformatics. *Biol Direct.* 2025;20(1):42. doi: 10.1186/s13062-025-00627-w.
3. Rendina D, De Filippo G, Iannuzzo G, Abate V, Strazzullo P, Falchetti A. Idiopathic osteoporosis and nephrolithiasis: two sides of the same coin? *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8183. doi: 10.3390/ijms21218183.
4. Guo X, Hou C, Liu F, Zhou R, Tian G, Liu JM, Li R. Genetic insights into circulating osteocalcin for cardiovascular diseases and the role of vascular calcification. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2025;35(7):103870. doi: 10.1016/j.numecd.2025.103870.
5. Li B, Tang Y, Zhou L, et al. Association between aortic calcification and the presence of kidney stones: calcium oxalate calculi in focus. *Int Urol Nephrol.* 2022;54(8):1915–1923. doi: 10.1007/s11255-021-03058-4.

6. Rodrigues FG, Neves RFCA, Ormanji MS, et al. Vascular calcification is associated with fetuin-A and cortical bone porosity in stone formers. *J Pers Med*. 2022;12(7):1120. doi: 10.3390/jpm12071120.
7. Salloum JS, Garsetti DE, Rogers MB. Genetic background influences the impact of KLOTHO deficiency. *Physiol Genomics*. 2020;52(10):512-516. doi: 10.1152/physiolgenomics.00094.2020.
8. Wei X, Huang X, Liu N, Qi B, Fang S, Zhang Y. Understanding the stony bridge between osteoporosis and vascular calcification: impact of the FGF23/Klotho axis. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:7536614. doi: 10.1155/2021/7536614.
9. Sun S, Liu Z, Chen C, et al. Serum fibroblast growth factor 23 for early detection of acute kidney injury in critical illness. *Am J Transl Res*. 2021;13(11):12141-12151.
10. Geraghty RM, Davis NF, Tzelvels L, Lombardo R, Yuan C, et al. Best practice in interventional management of urolithiasis: an update from the European Association of Urology Guidelines Panel for Urolithiasis 2022. *Eur Urol Focus*. 2023;9(1):199-208. doi: 10.1016/j.euf.2022.06.014.
11. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, et al. KDOQI US commentary on the 2017 KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis*. 2017;70(6):737-751. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.07.019.
12. Patel ML, Gupta S, Shyam R, Sachan R, Ali W. Serum fibroblast growth factor 23 levels as a predictor of acute kidney injury in critically ill obstetric women in obstetric intensive care units: a North Indian study. *Adv Biomed Res*. 2025;14:66. doi: 10.4103/abr.abr_146_23.
13. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-O M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:503-533.
14. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(2):520-528. doi: 10.1681/asn.2004070602.
15. Kuro-O M. Molecular mechanisms underlying accelerated aging by defects in the FGF23-Klotho system. *Int J Nephrol*. 2018;2018:9679841. doi: 10.1155/2018/9679841.

Received 21.07.2025

Revised 02.09.2025

Accepted 12.09.2025

Information about authors

O. Nikitin, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6563-7008>
 I. Kordubailo, Urologist, Bogomolets National Medical University, Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7087-561X>
 O. Nishkumay, MD, PhD, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, European Wellness Biomedical Group, Senior Medical Consultant, Professor, European Wellness Academy, Edenkoben, Germany; <https://orcid.org/0000-0001-9958-0858>
 Mike K.S. Chan, Co-Owner & Founder of the European Wellness Biomedical Group, Senior Technical Consultant, Professor, European Wellness Academy, Edenkoben, Germany; <https://orcid.org/0000-0002-9046-3863>.
 Dmytro Klokol, MD, PhD, European Wellness Biomedical Group, Head of Medical Advisory Board, Professor, European Wellness Academy, Edenkoben, Germany; <https://orcid.org/0009-0002-1922-9529>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest related to this manuscript.

Information about funding. This research was self-funded by the authors.

Authors' contributions. O. Nikitin — concept and design of study, collection and processing of the material; I. Kordubailo, O. Nishkumay — collection and processing of the material, analysis of the data, text writing; Mike K.S. Chan, D. Klokol — analysis of the data, text writing.

Нікітін О.Д.¹, Кордубайло І.А.^{1,2}, Нішкумай О.І.^{1,3}, Міке К.С. Чан³, Клокол Д.Є.³

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ, Україна

³European Wellness Academy, Edenkoben, Germany

Аналіз показників транспорту солей, маркерів кальцифікації та FGF23 у пацієнтів із нефролітазом та кристалурією

Резюме. Актуальність. Сечокам'яна хвороба (СКХ) — це поширений поліетіологічний урологічний стан, що часто пов'язаний з порушеннями мінеральної щільності кісткової тканини. Одним із спільних ключових факторів остеопорозу і СКХ є недостатнє вживання кальційвмісних продуктів. Також спільними механізмами розвитку є активація факторів кальцифікації (остеопонтин (OPN), остеокальцин (OC)) та фактора росту фіброblastів 23 (FGF23). **Мета:** провести оцінку показників транспорту солей, маркерів кальцифікації (OC, OPN) та FGF23 у пацієнтів із сечокам'яною хворобою та кристалурією. **Матеріали та методи.** Дослідження проводилося на базі кафедри урології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, відділення урології КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня» відповідно до плану науково-дослідних робіт і є фрагментом НДР «Оптимізація ведення хворих на уrolітіаз із супутнім остеопорозом» (номер державної реєстрації 0125U000958). Аналіз транспорту солей, остеопонтину та FGF23 виконували у сертифікованій лабо-

раторії ТОВ «МЛ «ДІЛА». Рівень остеокальцину визначали на базі Українського центру остеопорозу та відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Державної установи «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» (Київ, Україна). **Результати.** Вірогідно вищі показники оксалатурії спостерігалися в пацієнтів із СКХ та кристалурією, яка переважала в досліджуваних групах порівняно з іншими показниками, що вивчалися. Рівні маркерів кальцифікації (OPN, OC) та FGF23 були значно нижчими в пацієнтів групи І порівняно з тими, хто мав СКХ та кристалурію. **Висновки.** Уміст FGF23 продемонстрував позитивну асоціацію з рівнем фосфатів у сироватці крові, що узгоджується з його фізіологічним механізмом дії. Потрібне подальше вивчення особливостей динаміки маркерів кальцифікації (OPN, OC) та FGF23 залежно від змін мінеральної щільності кісткової тканини.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба; кальцифікація судин; остеопонтин; остеокальцин; FGF23

Чижова В.П.^{1,2}, Дужак Г.В.¹, Самоць І.А.¹, Ковтонюк Т.І.¹, Богомаз Л.М.¹, Диба І.А.¹,
Табаківич-Вацеба В.О.¹, Гриб О.М.¹, Кононенко О.А.², Серебровська З.О.¹,
Толстун Д.О.¹, Сикало Н.В.¹, Фархадінов І.О.¹, Кропива В.¹, Мигован С.А.¹, Маньковський Б.М.^{1,2}
¹ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова» НАМН України, м. Київ, Україна
²Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Дисфункція ендотелію та зниження швидкості клубочкової фільтрації в осіб різного віку з ознаками кардіоренометаболічного синдрому: шляхи ангіо- та ренопротекції

Резюме. Актуальність. Кардіоренометаболічний синдром (КРМС) — це сукупність патологічних станів, які поєднують метаболічні порушення, серцево-судинну дисфункцію та ураження нирок, формуючи взаємопов'язану систему ускладнень. Особливу роль у розвитку та прогресуванні цього синдрому відіграє ендотеліальна дисфункція — ранній маркер судинного ураження, що асоціюється з порушенням вазодилатації, хронічним запаленням та проатерогенними змінами. Водночас зниження показника розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) відображає не лише функціональний стан нирок, а й загальний ризик серцево-судинних подій та смертності. У контексті старіння популяції та зростання поширеності КРМС серед осіб різного віку, особливо середнього й похилого, актуальним стає вивчення взаємозв'язку між дисфункцією ендотелію та зниженням рШКФ. Рання діагностика цих порушень дозволить не лише виявити осіб з високим кардіоренальним ризиком, а й впровадити підходи до профілактики, ранньої діагностики та лікування. **Мета:** оцінити функціональний стан нирок і судинного ендотелію в осіб різного віку з ознаками КРМС та з'ясувати можливості корекції виявлених змін застосуванням екстракту леспедези головчастої (*Lespedeza capitata*) як потенційного засобу нефро- та ангіопротекції. **Матеріали та методи.** Первинно обстежено 152 особи різного віку. Згідно з критеріями включення було виключено 58 осіб за різними причинами. Комплексне обстеження проведено у 94 осіб різного віку (середній вік становив $54,82 \pm 0,97$ року), з яких у більшості виявлено зниження рШКФ, підвищення співвідношення альбумін/креатинін (САК) у сечі та зниження функції ендотелію. Для корекції виявлених змін на фоні проведення стандартної антигіпертензивної терапії було додано до лікування *Lespedeza capitata*, яку призначали незалежно від прийому їжі протягом 1 місяця попередньо обстеженим особам ($n = 39$). Критеріями ефективності лікування були: динаміка рШКФ, САК у сечі та показники функціонального стану ендотелію (приріст кровотоку при проведенні проби з реактивною гіперемією). Термін спостереження за пацієнтами становив 1 місяць. Обстеження проводили з використанням стандартних клінічних, антропометричних, лабораторних і інструментальних методів. **Результати.** З віком відмічається тенденція до зниження показника рШКФ з $79,73 \pm 1,91$ мл/хв/1,73 м² у середньому віці ($47,28 \pm 0,72$ року) до $64,01 \pm 2,21$ мл/хв/1,73 м² у похилому віці ($67,18 \pm 0,49$ року). В осіб середнього віку (100 %) рШКФ знаходиться в межах категорії G2 ($60\text{--}89$ мл/хв/1,73 м²), водночас у 46 % осіб похилого віку рШКФ знижується до категорії G3а ($45\text{--}59$ мл/хв/1,73 м²). Нормальна або висока рШКФ (категорія G1, ≥ 90 мл/хв/1,73 м²) зберігається лише у 10 % обстежених похилого віку. Серед осіб середнього віку із незначним зниженням рШКФ у межах категорії G2 ($60\text{--}89$ мл/хв/1,73 м²) виявлено підвищення показника САК у третини обстежених, тоді як в осіб похилого віку превалює зниження рШКФ до $40\text{--}59$ мл/хв/1,73 м², яке розцінюється як хронічна хвороба нирок (ХХН) у межах категорії G3а, що супроводжується підвищенням показника САК у 25 % осіб. При оцінці функціонального стану ендотелію великих судин виявлено, що серед обстежених осіб ($n = 94$) з різними категоріями

рШКФ (G1, G2, G3a) ознаки ендотеліальної дисфункції спостерігалися у 54 хворих (57,45 %). Із них у 19 пацієнтів (35,18 %) зафіксовано крайній ступінь порушення — вазоспастичну реакцію при проведенні проби за методикою D.S. Celermajer, що свідчить про виражене порушення ендотеліалізалежної вазодилатації. Серед обстежених осіб із дисфункцією ендотелію великих судин у 70,4 % (38 осіб) показник САК виявився < 30 мг/г, в 29,6 % (16 осіб) виявилось підвищене САК (у 10 осіб — 30–300 мг/г, а у 6 осіб — понад 300 мг/г). Водночас у групі осіб із збереженою функцією ендотелію були такі показники: у 65 % (26 осіб) САК виявлено на рівні < 30 мг/г, у 14 осіб САК становило 30–300 мг/г, не виявлено осіб з САК понад 300 мг/г. Таким чином, лише серед пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією зафіксовано САК > 300 мг/г (у 5 осіб, або 9,2 %), що демонструє вірогідну статистичну різницю ($\chi^2 = 0,01$, $p = 0,03$). Серед осіб зі зниженням рШКФ у межах категорії G2 (60–89 мл/хв/1,73 м²) та G3a (45–59 мл/хв/1,73 м²) відмічено зниження ендотеліальної функції судин мікроциркуляторної ланки у 84 % обстежених, при цьому САК < 30 мг/г виявлено у 50,00 %, САК в межах 30–300 мг/г виявлено у 43,75 %, САК понад 300 мг — у 6,25 % порівняно з групою осіб (16 %) зі збереженою функцією судин мікроциркуляторної ланки: 33,30; 66,70 % відповідно за відсутності осіб із САК понад 300 мг/г. Ця тенденція невірогідна ($\chi^2 = 0,08$, $p = 0,13$), проте повторює таку ж тенденцію щодо наявності показника САК понад 300 мг/г в осіб із порушенням функціонального стану ендотелію великих судин. Потрібно відмітити наявність феномену взаємообтяження в осіб зі зниженою рШКФ в межах 45–89 мл/хв/1,73 м². Так, 56,25 % обстежених мають поєднання дисфункції ендотелію великих та дрібних судин, з них у 44,44 % відмічено показник САК 30–300 мг/г і у 11,11 % — САК понад 300 мг/г. Відсутність осіб із рівнем САК > 300 мг/г серед пацієнтів зі збереженою ендотеліальною функцією (як у середньому, так і в похилому віці) свідчить про тісний зв'язок між значною альбумінурією та ендотеліальною дисфункцією. Імовірно, САК > 300 мг/г можна розглядати як індикатор значного пошкодження судинної стінки, який відображає наявність системної ендотеліальної дисфункції. З метою корекції виявлених змін 39 особам різного віку з проявами КРМС до стандартної антигіпертензивної терапії було призначено екстракт леспедези головчастої (*Lespedeza capitata*). У всіх обстежених пацієнтів через 1 місяць стандартної терапії, доповненої екстрактом леспедези головчастої (*Lespedeza capitata*), збільшився показник приросту кровотоку, що свідчить про відновлення функціонального стану ендотелію великих судин та судин мікроциркуляторної ланки. На фоні відновлення функціонального стану ендотелію відмічена стійка тенденція до збільшення частки осіб із показником САК < 30 мг/г ($\chi^2 = 0,04$, $p = 0,07$), що свідчить про відновлення функціонального стану нирок. Такий ефект зумовлений тим, що екстракти з пагонів леспедези головчастої характеризуються доведеною нефропротекторною дією, що дозволяє використовувати їх для профілактики та лікування ХХН. **Висновки.** У осіб різного віку з проявами КРМС наявний феномен взаємообтяження: у понад половини пацієнтів із рШКФ 45–89 мл/хв/1,73 м² (56,25 %) виявлено поєднану дисфункцію ендотелію як дрібних, так і великих судин, що супроводжується підвищеним рівнем САК (у 11,11 % — > 300 мг/г). Отримані дані свідчать про важливу роль підвищення показника САК як потенційного маркера ендотеліальної дисфункції на ранніх стадіях зниження функції нирок: високий рівень САК може виступати маркером наявного пошкодження ендотелію, тоді як низькі чи помірні значення (САК < 30 мг/г або 30–300 мг/г) ще можуть спостерігатися на фоні збереженої функції ендотелію. З метою ангіо- та нефропротекції в осіб з КРМС доцільно до стандартної антигіпертензивної терапії додавати екстракт леспедези головчастої (*Lespedeza capitata*).

Ключові слова: кардіоренометаболічний синдром; хронічна хвороба нирок; функціональний стан ендотелію; *Lespedeza capitata*; ренопротекція; ангіопротекція

Вступ

Однією із сучасних світових тенденцій є стрімке старіння населення розвинених країн із збільшенням середньої тривалості життя. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2025 році кількість людей старше 60 років має збільшитись у шість разів порівняно з 1950 роком. Експерти ООН прогнозують, що до 2050 р. кількість осіб похилого віку становитиме третину від загальної кількості населення планети. Глобальне старіння населення — це дійсно серйозна проблема, яка становить виклик для суспільства в цілому, оскільки збільшення частки людей похилого віку призводить до багатьох негативних наслідків, включаючи зростання навантаження на систему охорони здоров'я за рахунок збільшення частки осіб із

вікасоційованими захворюваннями [1]. Поряд із такою тенденцією також за даними ВООЗ, що ґрунтуються на результатах масштабного епідеміологічного дослідження STEPS (2019) в Україні, відмічено, що стандартизований за віком показник поширеності артеріальної гіпертензії (АГ) серед дорослих віком 30–79 років становить 43 % з розподілом за статтю 45 і 42 % відповідно у чоловіків і жінок [2]. Це становить близько 13,2 млн дорослих з АГ у зазначеному віковому діапазоні. Крім того, практично половина пацієнтів з АГ (49 %) отримує антигіпертензивну терапію, але лише 14 % мають контрольований артеріальний тиск (АТ) < 140/90 мм рт.ст. Такий вкрай низький показник ефективності контролю АТ у популяції є ключовим чинником серцево-судинної смерті, за яким Україна віднесена до кате-

горії країн з дуже високим серцево-судинним ризиком, а АГ розглядається як найвпливовіший фактор ризику розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань і смерті від них [2].

Відомо, що АГ є однією з основних причин розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН), коли розвивається пошкодження нефронів, каналцевого епітелію та ендотелію судин нирок. Згідно з актуальними європейськими рекомендаціями, ХХН визначається як аномалії структури або функції нирок, які наявні протягом щонайменше 3 місяців і мають наслідки для здоров'я [3, 4]. Класифікується ХХН за категорією швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (G1–G5) і категорією альбумінурії (A1–A3). Для діагностики застосовують два основні показники: розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), що розраховується на основі рівня креатиніну в сироватці крові за формулою Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), а також співвідношення альбумін/креатинін (САК) у сечі. Протягом тривалого часу, особливо на початкових стадіях (G1–G2), ХХН залишалася недостатньо діагностованою, попри її значний внесок у підвищення серцево-судинної захворюваності та смертності. Зниження рШКФ відіграє ключову роль у патофізіології взаємозв'язку між ураженням нирок і кардіоваскулярними подіями, і, окрім інших факторів ризику, ХХН сама по собі є одним з найсильніших факторів ризику смерті від серцево-судинних захворювань (ССЗ) [5]. Так, у 2016 році ХХН була 13-ю у списку причин смерті. Прогнозується, що у 2040 році вона стане 5-ю причиною смерті [6].

Поєднання старіння, ХХН та гіпертензії створює замкнене коло, де кожен фактор погіршує інші, що призводить до підвищеного ризику ускладнень серцево-судинної системи (ССС). Клінічним проявом такої патофізіологічної взаємодії між факторами ризику АГ, ХХН і СССР є кардіоренометаболічний синдром (КРМС) [7]. Як наслідок, КРМС пов'язаний із більшою ймовірністю виникнення ускладнень — ІХС, інсульту, серцевої недостатності та раптової серцевої смерті [8]. Характерно, що КРМС стосується тих, хто має ризик СССР, та тих, хто вже має СССР. Як наслідок, вчасна рання діагностика та ефективне лікування з досягненням та утриманням АТ в межах цільового діапазону, а також вплив на фактори ризику здатні значно зменшити ризик розвитку фатальних та нефатальних ускладнень — мозкового інсульту, інфаркту міокарда та серцево-судинної смерті. Крім того, ефективний контроль АТ зменшує ризик розвитку фібриляції передсердь, серцевої недостатності та ХХН [2]. Сучасні дослідження акцентують увагу на важливості виявлення навіть помірного зниження функції нирок для своєчасного втручання у пацієнтів з групи ризику. За рекомендаціями 2024 року потрібно розглядати можливість початку лікування ХХН при першому ж прояві зниження рШКФ або підвищення САК [9].

З огляду на те, що на сьогодні недостатньо досліджено характер змін САК у сечі та їх взаємозв'язок із коливаннями рШКФ у пацієнтів із АГ, що поєднується

з дисфункцією ендотелію, залишається важливим питання оцінки ранніх маркерів прогресування ураження нирок в осіб з АГ середнього та літнього віку.

Мета: оцінити функціональний стан нирок і судинного ендотелію в осіб різного віку з ознаками КРМС та з'ясувати можливості корекції виявлених змін із застосуванням екстракту леспедези головчастої (*Lespedeza capitata* extract) як потенційного засобу нефро- та ангіопroteкції.

Матеріали та методи

Дослідження проведено у відділі фармакотерапії вікзалежних захворювань ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». Протокол роботи був ухвалений Комітетом з медичної етики при ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» № 2/25 від 24.02.2025 р. Клінічне дослідження проведено відповідно до чинного законодавства України і принципів Гельсінської декларації з прав людини.

Первинно було обстежено 152 особи різного віку. Після ретельного відбору було виключено 58 осіб (табл. 1). Отже, проведено комплексне обстеження 94 осіб різного віку (середній вік $54,82 \pm 0,97$ року), з них чоловіків було 29 (30,85 %), жінок — 65 (69,15 %).

Групу осіб середнього віку ($47,11 \pm 0,78$ року) становили 55 осіб: 20 чоловіків (36,36 %) та 35 жінок (63,63 %), похилого віку ($67,18 \pm 0,81$ року) — 39 осіб, з яких було 8 чоловіків (20,51 %) та 31 жінка (79,50 %).

Таким чином, дослідження базується на результатах первинного обстеження 94 осіб різного віку та статі.

Критеріями включення в дослідження були: чоловіки і жінки віком 40–74 роки з помірним, високим і дуже високим ризиком розвитку СССР за шкалою SCORE-2 та АГ 2-го ступеня, порушеннями функції нирок (САК 30–300 мг/г та понад 300 мг/г, рШКФ 45–89 мл/хв/1,73 м²). Обов'язковою була здатність пацієнта до адекватного співробітництва та підписана ним письмова згода на участь у дослідженні.

Обстежені мали фактори серцево-судинного ризику та ознаки метаболічного синдрому за критеріями АТР III [10]: окружність талії ≥ 102 см у чоловіків і ≥ 88 см у жінок; холестерин ліпопротеїдів високої щільності $< 1,03$ ммоль/л у чоловіків і $1,29$ ммоль/л у жінок; тригліцериди $\geq 1,7$ ммоль/л; рівень артеріального тиску $\geq 130/85$ мм рт.ст.; рівень глюкози натще $\geq 6,1$ ммоль/л.

Таблиця 1. Первинне обстеження груп

Групи обстежених	Особі різного віку n = 152
Первинно оглянуто	152
ЦД 2-го типу	7
Онкопатологія	8
Поліморбідність (після гострих станів)	10
Виключено за різними причинами	33
Включено	94

Обстеження проводили з використанням стандартних клінічних, антропометричних та лабораторних і інструментальних методів. Діагностику АГ та визначення ССЗ проводили відповідно до чинних європейських та національних рекомендацій [2, 11, 12]. Наявність ХХН та категорії змін рШКФ і альбумінурії оцінювали згідно з європейськими рекомендаціями [3, 4].

Стан вуглеводного обміну оцінювали за рівнями глікемії натще, постпрандіальної глікемії, визначеними ферментативним методом з використанням аналізатора Respons 920 (Німеччина), та рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c), визначеним імунотурбидиметричним тестом, посиленням частинками HbA1c.

Для оцінки стану ліпідного обміну визначали рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) у сироватці венозної крові за стандартними біохімічними методами на автоматичному біохімічному аналізаторі Respons 920 (Німеччина).

Рівні ЗХС визначали ферментативним фотометричним тестом CHOD-PAP, ТГ — ферментативним фотометричним тестом з гліцерол-3-фосфатоксидазою, ХС ЛПВЩ — однорідним імунотестом із визначенням комплексів АГ-АТ, вміст ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Фрідвальда ($\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2)$, ммоль/л) [13]. Індекс атерогенності вираховувався як співвідношення ЗХС і ХС ЛПВЩ.

Щоб визначити ризик розвитку серцево-судинних захворювань, розраховували показник серцево-судинного ризику — індекс Castelli — як співвідношення ЗХС/ХС ЛПВЩ, та описане Boizel співвідношення ТГ і ХС ЛПВЩ > 3 , що теж корелює з розвитком гострих коронарних ускладнень, а також використовувалась оновлена шкала SCORE-2 [14, 15].

Визначення рШКФ проводили за формулою CKD-EPI з урахуванням рівнів креатиніну сироватки крові (<https://www.mdapp.co/egfr-calculator-by-ckd-epi-79/>) [16–18]. Альбумін-креатинінове співвідношення сечі визначали на аналізаторі сечі M7 URISCAN Optima (YD Diagnostics Corp., Корея, постачальник в Україні ТОВ «МЕД ЕК СЕРВІС»).

Оцінку функціонального стану ендотелію мікросудинного русла проводили на двоканальному лазерному доплерівському флоуметрі BLF-21D (Transonic Systems Inc, США) у вихідному стані спокою, а також після проведення функціональної проби зі створенням реактивної гіперемії [19].

Функцію ендотелію великих судин визначали із застосуванням проби D.S. Celermajer, з постоклюзійною реактивною гіперемією за загальноприйнятою методикою на ультразвуковому апараті iE33 Philips, датчик L 11-3 (4,0 МГц) [20, 21].

Включеним у дослідження пацієнтам на додаток до стандартної антигіпертензивної терапії відповідно до уніфікованих клінічних протоколів було призначено екстракт леспедези головчастої (*Lespedeza capitata* extract) з метою корекції функціонального стану нирок

та ендотелію в осіб різного віку з КРМС [2, 4]. Одна капсула дієтичної добавки Лібера (ТОВ «Біхелс», Україна) містить: екстракт стебла і листя леспедези головчастої (*Lespedeza capitata*) порошкоподібний 300 мг. Екстракт стебла і листя леспедези головчастої (*Lespedeza capitata*) містить флавоноїди, зокрема флавоноли — рутин; флавоноли, катехіни та інші біологічно активні речовини. Комплекс біологічно активних речовин стебла й листя леспедези головчастої збільшує діурез, зменшує азотемію, підвищує виділення натрію й меншою мірою калію, сприяє збільшенню ниркової фільтрації, прискорює виведення азотистих шлаків із сечею.

При виконанні статистичної обробки отриманих даних застосовані такі методи: розрахунок середнього арифметичного та його середньої похибки ($M \pm m$), оцінка вірогідності різниці отриманих результатів у порівнюваних групах за допомогою критерію Стюдента. Для порівняння частоти фіксації якісних показників застосовували критерій χ^2 Пірсона для таблиць сполученості з поправкою Єйтса.

Результати та обговорення

Результати аналізу показали, що серед усіх учасників дослідження значно переважали жінки (69,15 %), тоді як чоловіків було лише 30,85 %. Особи середнього віку ($47,11 \pm 0,78$ року) становлять більшість (62 % вибірки) з помітним переважанням жінок (63,63 %). У групі похилого віку ($67,18 \pm 0,81$ року) частка чоловіків значно нижча (лише 20,51 %), що може бути пов'язано зі специфікою тривалості життя та захворюваності серед чоловіків. Можна помітити, що у групі середнього віку частка чоловіків ще відносно висока (36,36 %), але у старшій групі вона значно знижується до 20,51 %.

Це узгоджується із загальною тенденцією до старіння населення, за якої жінки мають довшу тривалість життя, та вказує на певні демографічні особливості вибірки, зокрема тривалість життя серед жінок, яка зазвичай є вищою.

У роботі підтверджено загальні тенденції старіння населення, коли кількість жінок похилого віку перевищує кількість чоловіків через біологічні та соціальні фактори.

Результати аналізу функції нирок за даними змін показника рШКФ (за рівнем креатиніну в сироватці крові) у обстежених свідчать про її зниження у більшості осіб старшого віку ($67,18 \pm 0,81$ року) порівняно із особами середнього віку ($47,11 \pm 0,78$ року) — $64,01 \pm 2,21$ мл/хв/1,73 м² та $79,73 \pm 1,91$ мл/хв/1,73 м² відповідно. Так, незначне зниження рШКФ у межах категорії G2 (60–89 мл/хв/1,73 м²) притаманне всім обстеженим середнього віку (100 % випадків), тоді як в осіб похилого віку в 46 % випадків виявлено вірогідне зниження рШКФ у межах категорії G3a (45–59 мл/хв/1,73 м²) ($\chi^2 = 0,0006$, $p = 0,0002$). Лише у незначній частини обстежених (10 %) спостерігається нормальна або висока рШКФ у межах категорії G1 (≥ 90 мл/хв/1,73 м²).

Аналіз змін показника САК сечі показав, що у 71 % обстежених цей показник залишався в межах категорії альбумінурії A1 (< 30 мг/г), що свідчить про його нормальний або незначно підвищений рівень. Зміни по-

казника САК сечі в межах категорії А2 (30–300 мг/г) та А3 (понад 300 мг/г) виявлено у 29 % обстежених — 24 та 5 % відповідно, що свідчить про наявне ураження нирок як органа-мішені.

Проаналізувавши отримані результати, можна розподілити обстежених на три клінічні групи за показником рШКФ та САК: 1-ша група — із показниками рШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м² та САК < 30 мг/г; 2-га група — рШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м² та САК 30–300 мг/г; 3-тя група — рШКФ 45–59 мл/хв/1,73 м² та САК 30–300 мг/г та вище (табл. 2).

При ретельному аналізі виділених груп виявлено, що серед осіб середнього віку (1-ї та 2-ї груп) із незначним зниженням рШКФ у межах категорії G2 (60–89 мл/хв/1,73 м²) виявлено підвищення показника САК у третини обстежених, тоді як в осіб похилого віку превалює зниження рШКФ 40–59 мл/хв/1,73 м², яке розцінюється як ХХН у межах категорії G3a (табл. 3).

Потрібно зазначити, що у всіх підгрупах обстежених з різними категоріями рШКФ (G1, G2 та G3a) виявлялись особи з нормальним або незначно підвищеним рівнем альбумінурії в межах категорії A1 (< 30 мг/г). Найбільша частота таких хворих була в підгрупах осіб середнього віку з категоріями рШКФ G1 та G2.

Серед осіб похилого віку з категорією рШКФ G3a підвищення САК визначено в 25 % осіб. Однак відсоток осіб похилого віку із рШКФ G3a був вірогідно більшим ($p < 0,05$), ніж відсоток хворих з помірним підвищенням САК сечі порівняно з особами середнього віку.

Зниження функції нирок, що визначається за показником рШКФ, асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинної захворюваності та загальної смертності, і цей показник можна розглядати як фактор серцево-судинного ризику [22, 23]. Деякі дані свідчать про те, що ендотеліальна дисфункція наявна на ранніх стадіях ниркової недостатності, але недостатньо даних про її можливу роль у прогресуванні захворювання нирок [24, 25].

При оцінці функціонального стану ендотелію виявлено, що серед обстежених пацієнтів ($n = 94$) з різними категоріями рШКФ (G1, G2, G3a) ознаки ендотеліальної дисфункції спостерігалися у 54 осіб (57,45 %). Із них у 19 пацієнтів (35,18 %) зафіксовано крайній ступінь порушення — вазоспастичну реакцію при проведенні проби за методикою D.S. Celermajer, що свідчить про виражене порушення ендотелійзалежної вазодилатації.

Серед обстежених із дисфункцією ендотелію великих судин у 70,4 % (38 осіб) показник САК виявився < 30 мг/г, в 29,6 % (16 осіб) — 30–300 мг/г (10 осіб) та понад 300 мг/г (6 осіб). У групі осіб із збереженою функцією ендотелію: у 65 % (26 осіб) САК виявився < 30 мг/г; у 14 осіб САК виявився 30–300 мг/г; відсутні особи з САК понад 300 мг/г. Таким чином, лише серед пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією зафіксовано САК > 300 мг/г (у 5 осіб, або 9,2 %), що демонструє вірогідну статистичну різницю ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,03$) (табл. 4).

Так, в осіб з дисфункцією ендотелію великих судин та зниженням рШКФ у межах категорії G2 (60–89 мл/хв/1,73 м²) та G3a (45–59 мл/хв/1,73 м²) відмічено підвищення показника САК вище 300 мг/г ($\chi^2 = 0,01$, $p = 0,03$) порівняно з групою обстежених із збереженою функцією ендотелію. Порівняно з групою пацієнтів із збереженою ендотеліальною функцією це підсилює гіпотезу про зв'язок між порушенням ендотеліальної функції, прогресуванням зниження рШКФ та мікроальбумінурією.

В осіб зі зниженням рШКФ у межах категорії G2 (60–89 мл/хв/1,73 м²) та G3a (45–59 мл/хв/1,73 м²) відмічено зниження ендотеліальної функції судин мікроциркуляторної ланки у 84 % випадків, при цьому САК < 30 мг/г виявлено у 50,00 %, САК в межах 30–300 мг/г виявлено у 43,75 % та САК понад 300 мг — у 6,25 % осіб порівняно з групою осіб (16 %) із збереженою функцією судин мікроциркуляторної ланки: 33,30; 66,70 % відпо-

Таблиця 2. Клінічна характеристика обстежених осіб

Показник	Клінічні групи (n = 94)		
	1-ша	2-га	3-тя
Вік	53,44 ± 1,23	52,00 ± 1,53	72,33 ± 1,28**
Кількість обстежених	n = 55	n = 27	n = 12
рШКФ	74,50 ± 1,99	80,82 ± 2,43	52,50 ± 1,10**
САК	< 30	30–300	30–300

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з особами 1-ї групи; # — $p < 0,05$ порівняно з особами 2-ї групи.

Таблиця 3. Вікова структура груп обстежених осіб за показником рШКФ

Показник	Клінічні групи (n = 94)						
	1-ша		2-га		3-тя		
Вік	Середній вік	Похилий вік	Середній вік	Похилий вік	Середній вік	Похилий вік	
Частота виявлення, n (%)	34 (62)	21 (38)	21 (78)	6 (22)	0 (0)	12 (100)*	$\chi^2_{1-2} = 0,15, p = 0,23$ $\chi^2_{1-3} = 0,0001, p = 0,0004$

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з особами 1-ї групи.

відно за відсутності осіб із САК понад 300 мг/г. Ця тенденція невірогідна ($\chi^2 = 0,08$, $p = 0,13$), проте вона повторює таку ж тенденцію щодо наявності показника САК понад 300 мг/г в осіб із порушенням функціонального стану ендотелію великих судин. Потрібно відмітити наявність феномену взаємообтяження в осіб зі зниженою рШКФ в межах 40–89 мл/хв/1,73 м². Так, 56,25 % обстежених мають поєднання дисфункції ендотелію великих та дрібних судин, з них у 44,44 % відмічено показник САК 30–300 мг/г, у 11,11 % — понад 300 мг/г.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження можна відокремити певні фенотипи пацієнтів зі зниженням рШКФ у межах категорії G2 (60–89 мл/хв/1,73 м²) та G3a (45–59 мл/хв/1,73 м²): за віком — середнього та похилого віку, за показником САК — < 30 мг/г, 30–300 мг/г та понад 300 мг/г, з порушенням функції ендотелію великих судин та/або дрібних судин.

Відсутність осіб із рівнем САК > 300 мг/г серед пацієнтів зі збереженою ендотеліальною функцією (як у середньому, так і в похилому віці) свідчить про тісний зв'язок між значною альбумінурією та ендотеліальною дисфункцією. Імовірно, САК > 300 мг/г можна розглядати як індикатор значного пошкодження судинної стінки, який відображає наявність системної ендотеліальної дисфункції. Інакше кажучи, високий рівень САК може виступати маркером наявного пошкодження ендотелію, тоді як низькі чи помірні значення (САК < 30 мг/г або 30–300 мг/г) ще можуть спостерігатися на фоні збереженої функції ендотелію. Ці результати підкреслюють цінність комплексної оцінки як функції нирок, так і функціонального стану ендотелію для стратифікації серцево-судинного ризику, особливо в осіб із початковим зниженням рШКФ у межах категорії G2 (60–89 мл/хв/1,73 м²) на фоні кардіоренометаболічного синдрому.

Отже, проведене обстеження дозволило сформулювати концепцію щодо потреби ранньої діагностики та корекції функціонального стану нирок та ендотелію в осіб різного віку з проявами КРМС. Відомо, що *Lespedeza capitata* (леспедеза головчаста), *Lespedeza bicolor* та інші представники виду *Lespedeza* sp., діючи як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), можуть мати ангіопротекторний та нефропротекторний ефекти. Показано, що проантоціанідини з *L. capitata* інгібують АПФ *in vitro*. Декілька європейських клінічних

досліджень показали, що ін'єкції очищеного флавоноїду та екстракту проантоціанідину з *L. capitata* сприятливо вплинули на людей із ХХН [26, 27].

Відібраним в ході дослідження 39 особам різного віку з проявами КРМС (табл. 5) до стандартної антигіпертензивної терапії було призначено екстракт леспедези головчастої (*Lespedeza capitata* extract).

Як ми можемо бачити, всі включені в дослідження особи мали високий ризик серцево-судинних ускладнень, про що свідчить показник індексу Castelli: ЗХС/ХС ЛПВЩ, який перевищує 3, та показник SCORE-2. Це особи, більшість з яких досягла оптимального рівня систолічного та діастолічного артеріального тиску, проте вони мають порушення функціонального стану нирок та ендотелію на фоні гіперглікемії та дисліпідемії. Екстракт леспедези головчастої (*Lespedeza capitata* extract) призначався як додаткове джерело біологічно активних речовин з метою покращення функціонального стану нирок та ендотелію по 1 капсулі 3 рази на добу незалежно від прийому їжі протягом 1 місяця. Характеристики пацієнтів, включених в дослідження, вказані в табл. 5.

Зіставлення вихідних показників рШКФ, САК та функції ендотелію через 1 місяць динамічного спостереження при застосуванні екстракту леспедези головчастої (*Lespedeza capitata* extract) виявило, що показник рШКФ лишається незмінним ($67,42 \pm 4,39$ мл/хв/1,73 м²) порівняно з вихідними даними ($p > 0,05$) в усіх обстежених пацієнтів через 1 місяць стандартної терапії, доповненої екстрактом леспедези головчастої (*Lespedeza capitata* extract), проте вірогідно зросла функція ендотелію великих судин та судин мікроциркуляторної ланки (табл. 6). На фоні відновлення функціонального стану ендотелію відмічене збільшення частки осіб із показником САК < 30 мг/г ($\chi^2 = 0,04$, $p = 0,07$), що свідчить про тенденцію до відновлення функціонального стану нирок при застосуванні екстракту леспедези головчастої (*Lespedeza capitata* extract). Такий ефект зумовлений тим, що екстракти з пагонів леспедези головчастої та з трави леспедези двоколірної близькі за хімічним складом і фармакологічними властивостями, а їх етанолові екстракти мають тривалу історію застосування і характеризуються доведеною нефропротекторною дією, що дозволяє їх використовувати для профілактики та лікування ХХН [28–30].

Таблиця 4. Клінічна характеристика обстежених осіб залежно від функціонального стану ендотелію великих судин

Показник	Клінічні групи (n = 94)		
	Збережена функція ендотелію	Порушена функція ендотелію	χ^2
Кількість обстежених	n = 40	n = 54	
Вік	$55,93 \pm 1,31$	$54,78 \pm 1,66$	
рШКФ	$69,69 \pm 2,59$	$72,21 \pm 2,58$	
САК < 30 мг/г	26	38	
САК 30–300 мг/г	14	10	
САК > 300 мг/г	0	6*	$\chi^2 = 0,01$, $p = 0,03$

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з особами зі збереженою функцією ендотелію.

Результати дослідження продемонстрували, що додавання екстракту леспедези головчастої (*Lespedeza capitata* extract) до стандартного лікування є безпечним для ниркової функції, а також потенційно ефективним у покращенні системної ендотеліальної функції. Ці зміни можуть відігравати роль у запобіганні подальшому погіршенню стану судин та нирок, що особливо актуально для пацієнтів з початковими ознаками ендотеліальної дисфункції та проявами КРМС.

Висновки

1. Результати аналізу демографічної вибірки показали, що частка жінок вдвічі (69 %) більша за частку включених у дослідження чоловіків (31 %). Ця тенден-

ція зберігається як серед осіб середнього ($47,11 \pm 0,78$ року: жінки — 63 %, чоловіки — 37 %), так і похилого віку ($67,18 \pm 0,81$ року: жінки — 79,5 %, чоловіки — 20,5 %). Вибірка підтверджує загальні демографічні тенденції: жінки переважають, а їх частка значно зростає з віком. Частка чоловіків у похилому віці значно знижена (20,5 %), що може бути пов'язано з вищою смертністю серед чоловіків: вони мають коротшу середню тривалість життя та схильність до серцево-судинних захворювань у більш ранньому віці.

2. Виявлена вірогідна різниця ($\chi^2 = 0,0006$, $p = 0,0002$) між віковими групами, що підтверджує тенденцію до прогресуючого зниження рШКФ у міру старіння: з віком відмічене зниження рШКФ, що свідчить про по-

Таблиця 5. Клінічна характеристика включених в дослідження осіб різного віку з проявами КРМС

Характеристика	Група (n = 39)
Чоловіча стать, абс./%	11/28,20
Жіноча стать, абс./%	28/71,79
Вік, роки	$59,51 \pm 1,59$
ІМТ, кг/м ²	$30,72 \pm 0,68$
HbA1c, %	$5,88 \pm 0,12$
G2 (60–89 мл/хв/1,73 м ²), абс./%	29/74,36
G3a (30–59 мл/хв/1,73 м ²), абс./%	10/25,64
САК < 30 мг/г, абс./%	16/41,02
САК 30–300 мг/г, абс./%	20/51,28
САК > 300 мг/г, абс./%	3/7,69
САТ, мм рт.ст.	$130,73 \pm 2,92$
ДАТ, мм рт.ст.	$82,16 \pm 1,44$
ЕФ великих судин, %	$9,76 \pm 1,47$
ЕФ дрібних судин, %	$68,25 \pm 3,79$
Індекс Castelli: ЗХС/ХС ЛПВЩ	$3,67 \pm 0,12$
Індекс Boizel: ТГ/ХС ЛПВЩ	$0,86 \pm 0,07$
SCORE-2, %	$20,04 \pm 2,03$

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла; САК — співвідношення альбумін/креатинін; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; ЕФ — ендотеліальна функція.

Таблиця 6. Динаміка показників функціонального стану нирок та ендотелію осіб різного віку з проявами КРМС на фоні застосування екстракту леспедези головчастої (*Lespedeza capitata* extract)

Показник	До лікування	1 місяць лікування	p
G2 (60–89 мл/хв/1,73 м ²), абс./%	29/74,36	31/79,49	$\chi^2 = 0,59$, $p = 0,78$
G3a (30–59 мл/хв/1,73 м ²), абс./%	10/25,64	8/20,51	$\chi^2 = 0,59$, $p = 0,78$
САК < 30 мг/г, абс./%	16/41,02	25/64,09	$\chi^2 = 0,04$, $p = 0,07$
САК 30–300 мг/г, абс./%	20/51,28	14/35,90	$\chi^2 = 0,17$, $p = 0,25$
САК > 300 мг/г, абс./%	3/7,69	0	$\chi^2 = 0,07$, $p = 0,24$
рШКФ, мл/хв/1,73 м ²	$68,38 \pm 3,30$	$67,42 \pm 4,39$	$p > 0,05$
ЕФ великих судин, %	$9,76 \pm 1,47$	$23,86 \pm 4,84^*$	$p < 0,05$
ЕФ дрібних судин, %	$68,25 \pm 3,79$	$95,67 \pm 6,12^*$	$p < 0,05$

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з особами до лікування.

ступове погіршення функції нирок — в осіб середнього віку (100 %) рШКФ перебуває в межах категорії G2 (60–89 мл/хв/1,73 м²), тоді як у 46 % осіб похилого віку рШКФ знижується до категорії G3a (45–59 мл/хв/1,73 м²). Нормальна або висока рШКФ (категорія G1, ≥ 90 мл/хв/1,73 м²) зберігається лише у 10 % обстежених.

З віком не лише вірогідно зростає частка осіб зі зниженням рШКФ у межах категорії G3a (45–59 мл/хв/1,73 м²), а й відмічається тенденція до зниження показника рШКФ з $79,73 \pm 1,91$ мл/хв/1,73 м² у середньому віці ($47,28 \pm 0,72$ року) до $64,01 \pm 2,21$ мл/хв/1,73 м² у похилому віці ($67,18 \pm 0,49$ року).

3. При оцінці функціонального стану ендотелію крупних судин виявлено, що серед обстежених пацієнтів ($n = 94$) з різними категоріями рШКФ (G1, G2, G3a) ознаки ендотеліальної дисфункції спостерігалися у 54 осіб (57,45 %). В осіб з дисфункцією ендотелію та зниженням рШКФ у межах категорії G2 (60–89 мл/хв/1,73 м²) та G3a (45–59 мл/хв/1,73 м²) відмічене підвищення показника САК більше за 300 мг/г ($\chi^2 = 0,01$, $p = 0,03$) порівняно з групою обстежених зі збереженою функцією ендотелію.

4. В осіб зі зниженим рівнем рШКФ у межах категорій G2–G3a (45–89 мл/хв/1,73 м²) виявлено тенденцію до порушення ендотеліальної функції судин мікроциркуляторного русла, що супроводжується збільшенням частоти альбумінурії. У 84 % таких осіб зафіксовано дисфункцію ендотелію, причому у 6,25 % — з високим рівнем САК (> 300 мг/г), на відміну від групи із збереженою мікросудинною функцією, у якій показник САК був у межах < 300 мг/г. Хоча виявлені відмінності статистично невірогідні ($\chi^2 = 0,08$; $p = 0,13$), спостерігається повторення подібної закономірності і для порушень ендотелію магістральних судин. Важливою є наявність феномена взаємообтяження: у понад половини пацієнтів із рШКФ 40–89 мл/хв/1,73 м² (56,25 %) виявлено поєднану дисфункцію ендотелію як дрібних, так і крупних судин, що супроводжується підвищеним рівнем САК (у 11,11 % — > 300 мг/г). Отримані дані підкреслюють важливу роль підвищення показника САК як потенційного маркера ендотеліальної дисфункції на ранніх стадіях зниження функції нирок.

5. Додавання екстракту леспедези головчастої (Lespedeza capitata extract) до стандартної терапії в осіб з КРМС протягом 1 місяця сприяє поліпшенню функції ендотелію судин з тенденцією до зростання частки пацієнтів з нормалізованим рівнем САК. Це вказує на потенційні кардіо- та нефропротекторні властивості екстракту леспедези головчастої (Lespedeza capitata extract) й обґрунтовує доцільність її застосування у комплексній терапії КРМС.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Ukraine-Human-Capital-Chartbook-2025. <https://kse.ua/wp-content/uploads/2025/05/Ukraine-Human-Capital-Chartbook-2025.pdf>.

2. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)». https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/ukpmd_1581_12092024_dod.pdf.

3. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidneys*. 2024;13(2):140-171. <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.2.2024.456>.

4. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2021 Aug 28. 398(10302):786-802. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00519-5. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34175022.

5. Nath KA, Grande JP, Farrugia G, Croatt AJ, Belcher JD, Heibel RP, et al. Age sensitizes the kidney to heme protein-induced acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304:F317-F325. doi: 10.1152/ajprenal.00606.2012.

6. Sundström J, Bodegard J, Bollmann A, Vervloet MG, Mark PB, Karasik A, et al.; CaReMe CKD Investigators. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2.4 million patients from 11 countries: the CaReMe CKD study. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;20:100438, doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100438.

7. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148:1606-1635. doi: 10.1161/CIR.0000000000001184.

8. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després J-P, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al.; on behalf of the American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e984-e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973.

9. Yingying Zhang, Chen Yu, Xiaogang Li. Kidney Aging and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2024 Jun 14;25(12):6585. doi: 10.3390/ijms25126585. Affiliations expand PMID: 38928291; PMID: PMC11204319.

10. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al.; American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(2):2735-2752. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>.

11. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe; Free SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. *Eur Heart J*. 2021 July 1;42(Iss 25):2439-2454. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>.

12. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37345492/>; doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub 2023 Sep 26.

13. Friedewald WT, Kevy IR, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.

14. Baez-Duarte BG, Gínez IZ, Duarte RG, Rasgado ET, Vivanco GR, Fuentes RP. The Multidisciplinary Research Group of Diabetes Celis Triglyceride/high-density Lipoprotein Cholesterol (TG/HDL-C) Index as a Reference Criterion of Risk for Metabolic Syndrome (MetS) and Low Insulin Sensitivity in Apparently Healthy Subjects. *Gac Med Mex*. 2017;153(2):152-158.

15. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al., ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021 Sept 7;42(Iss 34):3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
16. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(4):648-59.
17. Mathew TH, Johnson DW, Jones GR. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: revised recommendations. *The Medical Journal of Australia*. 2007;187(8):459-63.
18. Johnson DW, Jones GR, Mathew TH, Ludlow MJ, Doogue MP, Jose MD, et al.; Australasian Creatinine Consensus Working Group. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: new developments and revised recommendations. *Med J Aust*. 2012;197(4):224-5.
19. Пат. 46415A України, МПК 6 А 61 В 5/00, А 61 В 10/00. Спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин у осіб похилого віку. Коркушко О.В., Лішневська В.Ю., Дужак Г.В.; заявник і патентовласник Інститут геронтології АМН України. № 2001074868; заявл. 11.07.2001; опубл. 15.05.2002. Бюл. № 5.
20. Deanfield J, Halcox JP, Rabelin TJ. Endothelial function and dysfunction testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115:1285-1295.
21. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2011;300(1):2-12.
22. Reffelmann Th, Krebs A, Ittermann T, Empen K, Hummel A, Dörr M, Völzke H, Felix SB. Mild renal dysfunction as a non-traditional cardiovascular risk factor? Association of cystatin C-based glomerular filtration rate with flow-mediated vasodilation. *Atherosclerosis*. 2010 Aug;211(2):660-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.023. Epub 2010 Mar. Affiliations Expand MID: 20399428.
23. Perticone F, Maio R, Perticone M, Sciacqua A, Shehaj E, Naccarato P, Sesti G. Endothelial dysfunction and subsequent decline in glomerular filtration rate in hypertensive patients. *Circulation*. 2010 Jul 27;122(4):379-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940932. Epub 2010 Jul 12.
24. Bolton CH, Downs LG, Victory JGG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI, Pinkney JH. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1189-1197.
25. Stam F, van Guldener C, Schalkwijk CG, ter Wee PM, Donker AJM, Stehouwer CDA. Impaired renal function is associated with markers of endothelial dysfunction and increased inflammatory activity. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:892-898.
26. Yarnell E. Botanical medicines for the urinary tract. *World J. Urol*. 2002;20(5):285-93. doi: 10.1007/s00345-002-0293-0. PMID: 12522584.
27. Yarnell E.L. Botanical medicines used for kidney disease in the United States. *Iran. J. Kidney Dis*. 2012;6(6):407-18. PMID: 23146977.
28. Зайченко Г., Кисличенко В., Процька В., Федосов А., Сімонов П. Перспективи застосування нефропротекторів рослинного походження на основі леспедези двоколірної. Сімейна медицина. Європейські практики. 2024;2:55-61. DOI: <https://doi.org/10.30841/2786-720X.2.2024.307535>.
29. Prospects for the use of *Lespedeza* preparations (*Lespedeza* sp.) for the treatment of kidney pathology and other diabetic complications. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023 Sept;19(5):6-15.
30. Сребровська З.О., Толстун Д.О., Сикало Н.В., Фархидінов І.О., Кропива В., Мигован С.А. та ін. Синергічний вплив екстрактів леспедези та артишоку в терапії хронічного захворювання нирок: механізми та перспективи. *Нирки*. 2025;14(1). doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2307-1257.14.1.2025.499>.

Отримано/Received 14.05.2025

Рецензовано/Revised 23.06.2025

Прийнято до друку/Accepted 26.06.2025 ■

Information about authors

V.P. Chyzhova, MD, PhD, DSc, Head of the department of pharmacotherapy of age-related diseases, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: vchizhova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2282-2975>

G.V. Duzhak, PhD, Senior scientific researcher, department of pharmacotherapy of age-related diseases, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; tel. +380 (67) 687-22-96; e-mail: george_59@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0320-4263>

I.A. Samots, scientist of the department of pharmacotherapy of age-related diseases, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4256-6155>

T.I. Kovtonyuk, scientist of the department of pharmacotherapy of age-related diseases, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tetyanakovtonyuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1093-8794>

L.M. Bogomaz, Head of clinical laboratory, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine

I.A. Dyba, candidate of Medical Sciences, Head of the general clinical department, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: idyba@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4212-8868>

V.O. Tabakovych-Vatseba, candidate of Medical Sciences, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine, Kyiv; e-mail: kivi_83@ukr.net

O.M. Hryb, PhD, medical director, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; tel. +380 (67) 945-96-52; e-mail: ksuna.m.o@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-5198-4626>

O.A. Kononenko, PhD, assistant at the department of therapy, age-associated diseases and diabetology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: esa734944@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7733-9051>

Z.O. Serebrovska, PhD, Head of the physiology department, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: belayk-serebrovska@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9890-8436>

D.A. Tolstun, PhD, physiology department, Group Leader, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dtoldtun1@gmail.com;

N.V. Sykalo, PhD, physiology department, Group Leader, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sykalo@geront.kiev.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7812-8504>

I.O. Farkhidin, physiology department, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: fa.ilya.19022@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-2128-4332>

V. Kropyva, physiology department, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, e-mail: vladkropuva@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-5826-6917>

S.A. Myhovan, physiology department, researcher, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: migovansvetlana@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-6611-1946>

B.M. Mankovsky, MD, PhD, Doctor of Sci (Med), Professor, Corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Acting director of the D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

V.P. Chizhova^{1,2}, G.V. Duzak¹, I.A. Samots¹, T.I. Kovtonyuk¹, L.M. Bogomaz¹, I.A. Dyba¹, V.O. Tabakovych-Vatseba¹, O.M. Grib¹, O.A. Kononenko², Z.O. Serebrovska¹, D.O. Tolstun¹, N.V. Sykalo¹, I.O. Farkhidinov¹, V. Kropyva¹, S.A. Myhovan¹, B.M. Mankovsky^{1,2}
¹D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMSU, Kyiv, Ukraine
²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Endothelial dysfunction and reduced glomerular filtration rate in individuals of different age groups with signs of cardio-renal-metabolic syndrome: angio- and renoprotection pathways

Abstract. Background. Cardio-renal-metabolic syndrome (CRMS) is a cluster of pathological conditions that combine metabolic disorders, cardiovascular dysfunction, and kidney damage, forming an interconnected system of complications. Endothelial dysfunction plays a key role in the development and progression of this syndrome as an early marker of vascular damage associated with impaired vasodilation, chronic inflammation, and pro-atherogenic changes. At the same time, a decrease in the estimated glomerular filtration rate (eGFR) reflects not only kidney function but also the overall risk of cardiovascular events and mortality. Given the population aging and the increasing prevalence of CRMS among individuals of various age groups, especially middle-aged and elderly, studying the relationship between endothelial dysfunction and reduced eGFR is highly relevant. Early diagnosis of these changes may allow timely identification of individuals at high cardiorenal risk and implementation of approaches to the prevention, early detection, and treatment. The purpose was to assess kidney function and vascular endothelial status in individuals of different age groups with signs of CRMS and to evaluate the potential for correction of the detected changes using Lespedeza capitata extract as a potential nephro- and angioprotective agent. **Materials and methods.** A total of 152 individuals of various ages were initially examined. Based on inclusion criteria, 58 people were excluded for various reasons. Comprehensive examination was carried out in 94 individuals (mean age of 54.82 ± 0.97 years), most of them demonstrated decreased eGFR, elevated urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR), and impaired endothelial function. To correct these changes, Lespedeza capitata extract was added to standard antihypertensive therapy. The supplement was administered at a dose of one capsule three times daily regardless of meals, for one month, to pre-screened individuals ($n = 39$). Effectiveness criteria included changes in eGFR, UACR, and markers of endothelial function (flow-mediated dilation assessed by reactive hyperemia). The observation period was one month. The examination included standard clinical, anthropometric, laboratory, and instrumental methods. **Results.** With age, a tendency toward decreased eGFR was observed: from 79.73 ± 1.91 mL/min/1.73 m² in middle-aged individuals (47.28 ± 0.72 years) to 64.01 ± 2.21 mL/min/1.73 m² in the elderly (67.18 ± 0.49 years). Among middle-aged people, eGFR was within G2 category ($60\text{--}89$ mL/min/1.73 m²) in 100 % of cases, while in 46 % of elderly individuals, it had decreased to G3a category ($45\text{--}59$ mL/min/1.73 m²). Normal or high eGFR (G1 category, ≥ 90 mL/min/1.73 m²) was preserved in only 10 % of elderly participants. Among middle-aged individuals with a slight decrease in eGFR within the G2 category ($60\text{--}89$ mL/min/1.73 m²), increased UACR was found in a third of the examined people, while in the elderly, a decrease in eGFR to $40\text{--}59$ mL/min/1.73 m² prevails, which is considered as chronic kidney disease within the G3a category accompanied by an increase in the UACR in 25 % of individuals. When assessing the functional state of the endothelium of large vessels, it was found that among the examined participants ($n = 94$) with different categories of eGFR (G1, G2, G3a), signs of endothelial dysfunction were observed in 54 (57.45 %). Of these, 19 patients (35.18 %) demonstrated severe impairment characterized by a vasospastic response to reactive hyperemia (by D.S. Celermajer method), indicating impaired endothelium-dependent vaso-

dilation. Among individuals with endothelial dysfunction in large vessels, 70.4 % ($n = 38$) had UACR < 30 mg/g, 29.6 % ($n = 16$) had increased UACR: 10 people — at the level of $30\text{--}300$ mg/g, and 6 people had UACR > 300 mg/g. At the same time, among individuals with preserved endothelial function, 65 % ($n = 26$) had UACR < 30 mg/g, 14 individuals had UACR of $30\text{--}300$ mg/g, and none had UACR > 300 mg/g. Thus, UACR > 300 mg/g was recorded exclusively among patients with endothelial dysfunction (5 people, 9.2 %), showing a statistically significant difference ($\chi^2 = 0.01$; $p = 0.03$). Among individuals with eGFR reduced within categories G2 ($60\text{--}89$ mL/min/1.73 m²) and G3a ($45\text{--}59$ mL/min/1.73 m²), there was a decrease in microvascular endothelial function in 84 %. Among them, UACR < 30 mg/g was observed in 50.00 %, $30\text{--}300$ mg/g — in 43.75 %, and > 300 mg/g — in 6.25 %. In participants with preserved microvascular endothelial function (16 %), the distribution was 33.3 % (< 30 mg/g) and 66.7 % ($30\text{--}300$ mg/g), with no individuals having UACR > 300 mg/g. Though this trend was not statistically significant ($\chi^2 = 0.08$, $p = 0.13$), it mirrored the association of UACR > 300 mg/g with large-vessel endothelial dysfunction. Importantly, a mutual burden phenomenon was observed in individuals with eGFR $45\text{--}89$ mL/min/1.73 m², with 56.25 % having combined large- and small-vessel endothelial dysfunction. Among them, 44.44 % had UACR of $30\text{--}300$ mg/g and 11.11 % had UACR > 300 mg/g. The absence of UACR > 300 mg/g among patients with preserved endothelial function in both middle-aged and elderly groups confirms a strong association between significant albuminuria and endothelial dysfunction. UACR > 300 mg/g may indicate severe vascular wall damage and systemic endothelial dysfunction. To correct the detected changes, 39 individuals of various ages with manifestations of CRMS were prescribed Lespedeza capitata extract in addition to standard antihypertensive therapy. After one month of treatment, all patients showed an increase in flow-mediated dilation, indicating restored endothelial function in both large and microcirculatory vessels. Restoration of endothelial function was accompanied by a stable trend toward increased proportion of people with UACR < 30 mg/g ($\chi^2 = 0.04$, $p = 0.07$), suggesting improved kidney function with Lespedeza capitata extract. This effect is likely due to the proven nephroprotective action of Lespedeza capitata extract, making it a promising agent for the prevention and treatment of chronic kidney disease. **Conclusions.** Individuals of different age groups with CRMS demonstrated a mutual burden phenomenon: more than half of patients with eGFR of $45\text{--}89$ mL/min/1.73 m² (56.25 %) had both macro- and microvascular endothelial dysfunction, often accompanied by elevated UACR (> 300 mg/g in 11.11 %). These findings highlight the importance of UACR as a potential early marker of endothelial dysfunction during the initial stages of renal function decline. Elevated UACR may reflect existing endothelial injury, while low or moderate levels (UACR < 30 or $30\text{--}300$ mg/g) may still be observed in patients with preserved endothelial function. For nephro- and angioprotection in individuals with CRMS, the addition of Lespedeza capitata extract to standard antihypertensive therapy is advisable.

Keywords: cardio-renal-metabolic syndrome; chronic kidney disease; endothelial function; Lespedeza capitata; nephroprotection; angioprotection

Квасницька О.Б.¹, Гоженко А.І.², Іванов Д.Д.³, Попадинець О.О.⁴

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²ДП «Український НДІ медицини транспорту МОЗ України», м. Одеса, Україна

³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

⁴Міжнародний європейський університет, м. Київ, Україна

Роль сечовини при патологічних станах

Резюме. Сучасні дослідження демонструють значну роль сечовини та її продуктів в розвитку низки захворювань. В основі її патологічних впливів лежить дисфункція ферментів циклу сечовини вродженого чи набутого характеру, що реалізується через активацію оксидативного стресу, апоптозу, карбамілювання, гормональну дизрегуляцію. Вивчення механізмів впливу цієї органічної сполуки на патофізіологічні процеси відкриває широкі перспективи в застосуванні нових фармакологічних підходів для лікування захворювань нирок, печінки, серцево-судинної та нервової систем, онкопатології. З іншого боку, ізольоване визначення рівня сечовини в крові або її співвідношення з креатиніном та альбуміном є надійними прогностичними маркерами тяжкості та смертності при різноманітній патології.

Ключові слова: сечовина; патологія; апоптоз; карбамілювання

Сечовина — це органічна сполука з невеликою масою, яка є основним продуктом азотистого обміну внаслідок катаболізму білків та амінокислот. Основними органами, які беруть участь в підтриманні балансу сечовини в організмі, є печінка та нирки. Аналіз літератури, який був поданий у попередньому огляді, показав, що сечовина є не тільки кінцевим продуктом обміну, але і фізіологічно активною речовиною. Традиційно вважається, що сечовина бере участь у процесі обміну білків та осморегуляції. Але спектр її дії значно ширший. Це регуляція швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), артеріального тиску, репродуктивної функції, апоптозу, окиснювального стресу, запалення та фіброзу [1–4]. Підтвердженням важливої фізіологічної ролі сечовини є відкриття позапечінкового шляху утворення сечовини, при якому не відбувається нейтралізації аміаку. Це може вказувати на важливу роль сечовини в регуляторних процесах та прагнення організму зберегти її на постійному рівні в межах від 2,5 до 8 ммоль/л. Її рівень може змінюватись при фізіологічних і патологічних станах, які включають гостру та хронічну патологію.

Причинами підвищення концентрації рівня сечовини в крові можуть бути зневоднення внаслідок зменшення вживання рідини або її втрати під час діареї, блювання, потовиділення; дисфункція нирок внаслідок їх гострого пошкодження (ГПН) або хронічної

хвороби нирок (ХХН) шляхом порушення фільтрації та реабсорбції сечовини, що має значення, зокрема, для пацієнтів з серцевою недостатністю (СН) внаслідок зменшення кровотоку в нирках. Стани, які супроводжуються підвищенням катаболізму білків (травми, оперативні втручання, опіки, запальні процеси в м'язах, системне запалення) та метаболічною дизрегуляцією при ендокринних захворюваннях (цукровий діабет (ЦД), захворювання щитоподібної залози, наднирників), призводять до надмірного накопичення сечовини в крові. Цьому сприяє підвищене всмоктування продуктів розпаду білкових компонентів крові при шлунково-кишкових кровотечах. Підвищена концентрація сечовини в крові притаманна патологічній вагітності при патології розвитку плода та дисфункції печінки або нирок у вагітної. Необхідно враховувати також ятрогенні впливи на зростання концентрації сечовини при призначенні діуретиків, антибіотиків, стероїдних гормонів [5].

Зниження рівня сечовини спостерігається в меншій кількості випадків і здебільшого обмежується захворюваннями печінки (стеатоз, гепатит, цироз печінки (ЦП)) [6]. Досить рідко причиною зниження утворення сечовини можуть бути генетичні порушення циклу сечовини (ЦС), що призводять до гострої або хронічної інтоксикації амонієм [7].

Метою нашого огляду є розгляд ролі сечовини та її діагностичного та прогностичного значення при деяких патологічних станах.

Класичною моделлю для вивчення механізмів дії сечовини є пацієнти з ХХН та термінальною стадією ниркової недостатності (ТХНН). При цих станах концентрація сечовини в крові може перевищувати в 5–6 разів показники у здорових осіб. Раніше вважалося, що ці рівні сечовини можуть суттєво не впливати на організм. Більш пізні дослідження вказують на прямі та непрямі побічні ефекти сечовини на різні органи, хоча її патогенність досі піддається сумніву, оскільки дослідження, що оцінюють її побічні ефекти, не мають однорідності [8–10].

Підвищений рівень сечовини в концентраціях, типових для пацієнтів з уремією, викликає руйнування кишкового епітеліального бар'єра, що призводить до транслокації бактеріальних токсинів у кровотік та системного запалення. Механізм цього процесу був з'ясований в експерименті. Накопичення сечовини у внутрішньо- та позаклітинній рідині у пацієнтів та тварин з прогресуючою ХХН призводить до її значного надходження до шлунково-кишкового тракту (ШКТ) шляхом пасивної дифузії та включення до залозистого секрету. У просвіті кишечника сечовина гідролізується спонтанно мікробною уреазою, утворюючи велику кількість аміаку, який перетворюється на гідроксид амонію. Останній є їдкою основою, здатною викликати цитотоксичність та пошкодження тканин, що сприяє різкому порушенню бар'єрної функції та руйнуванню ключового білка TJ (щільного з'єднання): кляудину-1, оклюдину та ZO1 [11].

Існують поширені непрямі наслідки підвищеного рівня сечовини в результаті реакцій карбамілювання, де продукт катаболізму сечовини — ізоціанова кислота — реагує з тіолами та аміногрупами білків, амінокислот, цукрів тощо. Ізоціанова кислота також виробляється в організмі в результаті метаболізму тіоціанату за участю мієлопероксидази [12, 13]. Вказаний процес суттєво впливає на структурні та функціональні властивості білків і призводить до прискореного процесу їх старіння. Карбамілювання також впливає на такі макромолекули, як гемоглобін, ліпопротеїни плазми, альбумін, мембранні білки та еритропоетин у пацієнтів із ХХН, сприяючи розвитку анемії, нирковому фіброзу, атеросклерозу [13]. Так, у пацієнтів із ХХН спостерігалися зміни у структурі гемоглобіну та негемових білків еритроцитів [14]. *In vitro* після обробки еритроцитів сечовиною відмічається збільшення плинності ліпідної мембрани та зміни цитоскелета мембрани еритроцитів [15]. Карбамілювання та окиснення *in vitro* призводять до апоптозу в лімфоцитах [16]; викликають зміни у вторинній та третинній структурі білків, впливаючи на доступність активного центру білка для ферментів. Цей процес також призводить до змін у білок-білкових та/або білок-ліпідних взаємодіях. Так, карбамілювання колагену I типу призводить до порушень у структурі потрійної спіралі, що знижує полімеризаційну здатність нормальних волокон [17]. Карбамілювані білки можуть активувати мезангіальні клітини до профібро-

генної форми, що може сприяти розвитку ниркової недостатності [18].

У свою чергу, карбамілювані ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) впливають на атеросклеротичний процес через участь в утворенні пінистих клітин, індукції апоптозу ендотеліальних клітин та проліферації гладком'язових клітин. У цьому процесі бере участь мієлопероксидаза [12, 19, 20]. Сечовина індукує вироблення активних форм кисню (АФК) в ендотеліальних клітинах аорти людини, що призводить до активації прозапальних шляхів та інактивації антиатеросклерозного ферменту PGI₂-синтази в ендотеліальних клітинах артерій людини, викликаючи зміни в мітохондріальних білках і в експресії запальних маркерів [20, 21]. Крім того, у клітинах гладких м'язів аорти людини сечовина впливає на експресію BAD (промотора смерті, пов'язаного з В-клітинною лімфою 2 (BCL2), проапоптозного члена родини BCL2) [22]. Це явище може сприяти посиленню апоптозу, що спостерігається в артеріальній стінці пацієнтів із ХХН, і може сприяти медіальній кальцифікації судин [23]. При дослідженні впливу фізіологічних і патологічних концентрацій сечовини у пацієнтів з ХХН на лінію ендотеліальних клітин людини з мікроциркуляції (Human Microvascular Endothelial Cells-1, HMEC-1) було встановлено, що сечовина (5 г/л) спричиняє зниження швидкості проліферації та стимулює перехід ендотелію в мезенхіму (EndMT), сприяє перебудові актинових ниток, значно збільшує експресію матриксних металопротеїназ 2 (MMP-2) та змінює рівень інших біомаркерів EndMT (кератину, фібрину-2 та колагену IV). Після впливу сечовини на HMEC-1 виявилась суттєво порушеною експресія білків диметиларгініндиметиламіногідролази і вазорину, які безпосередньо пов'язані з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) [24].

Крім того, сечовина стимулює оксидативний стрес та дисфункцію в адипоцитах, що призводить до інсулінорезистентності. Було показано, що обробка адипоцитів 3T3-L1 сечовиною в концентраціях, подібних до тих, що є у пацієнтів з ХХН, призводить до продукування активних форм кисню (АФК), викликає інсулінорезистентність, збільшує експресію адипокінів, ретинол-зв'язуючого білка 4 та резистину, а також збільшує рівень модифікованих О-зв'язаним N-ацетилглюкозаміном сигнальних молекул інсуліну [25]. При ХХН часто спостерігається порушення гомеостазу глюкози, що призводить до підвищеної смертності пацієнтів. Це, ймовірно, пов'язано з порушенням секреції інсуліну, що може бути результатом прямої дії сечовини на β-клітини підшлункової залози [26].

Цікавим є той факт, що тимчасовий вплив сечовини на клітини викликає стійке вироблення мітохондріальних АФК та ендотеліальну дисфункцію навіть після гемодіалізу. Стійке збільшення рівня АФК після того, як клітини тривало не піддаються впливу сечовини, може відігравати важливу роль у подальшому пошкодженні нирок та їх функціональному зниженні, незважаючи на зниження рівня сечовини після діалізу. Результати дослідження пропонують молекулярну основу для ро-

зуміння уремічної пам'яті, яка може постійно спричиняти розвиток судинних пошкоджень, викликаних уремією, навіть коли уремічний стан знижений або нормалізований. Уремічна пам'ять може пояснити нездатність періодичного діалізу зменшити частоту ССЗ у пацієнтів з ТХНН [27].

Останніми роками все більше досліджень показують, що рівень азоту сечовини (BUN) не лише є відображенням функції нирок, а й може бути пов'язаний із запальним станом організму. Системний імунзапальний індекс (SII) — це комплексний індекс, який враховує кількість тромбоцитів, нейтрофілів і лімфоцитів і вважається ефективним для відображення імунного статусу організму та запальної реакції. Дослідження, які були проведені у популяції підлітків у США, виявили значну негативну кореляцію між рівнями SII та BUN, причому рівні BUN зменшувалися, коли рівні SII зростали (BUN як залежна змінна та SII як змінна результату) [28].

Здатність до синтезу сечовини пов'язана з функціональною масою печінки, тому вона знижується у пацієнтів з ЦП або порушенням функції печінки з інших причин [3, 4]. Зниження здатності до синтезу сечовини погіршує здатність пацієнта виводити потенційно токсичні рівні азотистих речовин, і, зрештою, це призводить до підвищеного ризику печінкової енцефалопатії [29].

Виражений дефіцит або повна відсутність активності ферментів ЦС — карбамілфосфатсинтази (CPS1), орнітинтранскарбамоїлази (OTC), аргініно-сукцинатсинтази (ASS1), аргініносукцинатліази (ASL), аргінази (ARG) або продуцента кофактора N-ацетил-глутаматсинтази — призводить до накопичення аміаку та інших метаболітів попередників упродовж перших днів життя. Невдовзі після народження розвивається набряк головного мозку з ураженням ЦНС (печінкова енцефалопатія, неврологічні та рухові порушення). При менш тяжкому дефіциті цих ферментів і при недостатності ARG пусковим моментом гіперамоніємії можуть бути захворювання або стресові ситуації у будь-якому віці [7]. Механізмів, залучених у патофізіологію порушення циклу сечовини (ПЦС), багато, але є дані, що підсиленний оксидативний стрес та запальний процес відповідальні за частину пошкоджень клітин мозку. Так, при обстеженні пацієнтів з різними дефіцитами основних ферментів ЦС встановлено підвищений вміст у крові продуктів окиснення ліпідів (похідних тіобарбітурової кислоти), білків (карбонілу) та збільшення прозапальних (IL-6, IL-8, TNF- α) та протизапальних цитокінів (IL-10) [30].

Цікавим є вивчення ЦС у пацієнтів із захворюваннями печінки різної етіології. Так, у пацієнтів з алкогольним гепатитом (АГ) порушується синтетична функція та присутній запальний компонент, але як ці протилежні ефекти збалансовані, залишається незрозумілим. Встановлено, що введення низьких доз алкоголю різко знижує синтез сечовини у здорових добровольців, тимчасово сприяючи збереженню азоту, і цей ефект, ймовірно, не залежить від гормональної регуляції [31].

Результати дослідження показали, що АГ значно знижує здатність до синтезу сечовини, і це відбувається

до рівня, який раніше спостерігався лише при гострій печінковій недостатності. Крім того, зниження здатності до синтезу сечовини пов'язане зі збільшенням тяжкості клінічного захворювання. Метаболічна недостатність при АГ призводить до нездатності печінки адекватно сприяти метаболічній регуляції, що спостерігається при інших стресових станах, пов'язаних з позапечінковим запаленням. Це може бути поганою прогностичною ознакою, оскільки ставить під загрозу здатність організму адаптуватися до гомеостатичних потреб запалення при АГ [32].

Порушення ЦС має прогностичне значення у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом і може спричинятися епігенетичним пошкодженням генів ферментів ЦС та підвищеним старінням гепатоцитів. Це призводить до гіперамоніємії, активації зірчастих клітин та прогресування захворювання з розвитком фіброзу. Проблема може посилюватися паралельними змінами в глутаміновій/глутаматній системі. В експерименті було встановлено зниження експресії генів та білків OTC та CPS1, а також активність OTC, що пов'язано з процесами гіперметилування. Встановлено, що накопичення жиру в печінці має зворотний вплив на зниження функції цих ферментів. У свою чергу, накопичення аміаку в печінці призводить до запалення, активації зірчастих клітин та розвитку фіброзу. Це може бути важливим механізмом переходу легкого стеатозу в стеатогепатит і далі в ЦП та гепатоцелюлярну карциному (ГЦК) [33, 34].

Встановлено також U-подібний зв'язок між рівнем сечовини та тяжкістю захворювання печінки. У пацієнтів з низьким рівнем сечовини спостерігався підвищений ризик розвитку фіброзу печінки, ЦП та печінкової декомпенсації [35].

Здатність до синтезу сечовини прискорюється в стресових ситуаціях, таких як біль, нещодавня операція, неконтрольований діабет і запалення, що відбувається поза печінкою [36]. Так, експериментально індуковане запалення призводить до збільшення здатності до синтезу сечовини у щурів, що може сприяти втратам азоту в організмі та м'язової маси тіла, а отже, становити загрозу для цілісності організму і погіршити клінічний перебіг [37, 38].

Підвищений рівень сечовини крові був незалежно пов'язаний з порушенням функції периферичних нервів у пацієнтів з ЦД 2-го типу (ЦД2) [39].

У літературі є повідомлення, що пацієнти з активним запальним захворюванням кишечника мають негативний баланс азоту. Проведені дослідження з перевірки базального та амінокислотно стимульованого синтезу сечовини у пацієнтів з хворобою Крона та неспецифічним виразковим колітом вказують на підсилений її синтез при активному запальному процесі, при цьому рівень регуляторів синтезу сечовини (глюкагон, кортизол, IL-6, IL-1 α , IL-1 β , TNF- α) не відрізнявся у пацієнтів з неактивним запальним процесом. Це вказує на те, що прискорене перетворення амінокислотного азоту в печінці сприяє менш ефективній економії азоту у пацієнтів з активними запальними захворюваннями кишечника [40].

Після неускладненої хірургічної травми у людини було встановлено, що амінокислоти видаляються з крові печінкою шляхом подвоєння печінкової ефективності синтезу сечовини. При будь-якій концентрації амінокислот у плазмі виводиться вдвічі більше аміноазоту, ніж азоту сечовини, і таким чином втрачається можливість для синтезу білка. Ця стресова реакція печінки триває протягом одного тижня після операції. Збільшення синтезу сечовини саме по собі пояснює близько 50 % післяопераційних втрат азоту. Виявлення патофізіологічних змін після хірургічної травми, ймовірно, є вирішальним для зусиль щодо покращення післяопераційної захворюваності та смертності [41].

Дизрегуляція сечовини, ймовірно, є спільним порушенням у мозку пацієнтів з нейродегенеративними розладами — хворобою Альцгеймера (ХА), хворобою Гантінгтона, Паркінсона та судинною деменцією — і може відігравати певну роль у патогенезі цих захворювань через руйнування гематоенцефалічного бар'єра, оксидативний стрес та карбамілювання, тому вона становить потенційну терапевтичну мішень [42]. Класичні ознаки патології ХА, які, як вважається, її спричиняють, включають бляшки амілоїду бета, а також нейрофібрилярні тау-клубки. Однак дослідження цих класичних ознак не можуть пояснити причинно-наслідкового зв'язку. Підвищений рівень сечовини та аміаку, виявлений у випадках ХА, вказує на дисфункціональний ЦС, задіяний в ХА. Ферменти ЦС, що становлять інтерес при патології ХА, включають ОТС, ізоформи NOS, ARG1, ARG2, орнітиндекарбоксилази (ODC) та є перспективними терапевтичними мішенями. Метаболіти сечовини при ХА мають різну концентрацію в різних ділянках мозку та різних типах клітин (нейрони, мікроглія, астроцити). Зрештою, роль UT-B як модулятора кліренсу робить цей білок ключовою мішенню для дослідження ролі ЦС в мозку хворих на ХА [43].

Важливим для клінічної практики є те, що метаболічні перепрограмування в ЦС мають вирішальне значення в прогресуванні пухлин різної локалізації.

Встановлено, що сечовина та її метаболіти негативно впливають на прогресування гліоми — найпоширенішої злоякісної пухлини ЦНС. При вивченні впливу p53 — білка-супресора пухлин — на прогресування гліоми шляхом регулювання ЦС було встановлено інгібуючий вплив p53 на експресію ферментів ЦС та генез сечовини в клітинах гліоми. Нокдаун CPS1, першого ключового ферменту ЦС, пригнічує проліферацію, міграцію та інвазію клітин гліоми. Рівень поліаміну, метаболіту ЦС, також регулювався p53 у клітинах гліоми шляхом пригнічення ЦС, що сприяє пригніченню прогресування гліоми [44].

ГЦК є одним із найбільш смертельних видів раку у світі. Встановлено, що CPS1 слабо експресується в тканинах ГЦК та циркулюючих пухлинних клітинах, що негативно корелює зі стадією та прогнозом ГЦК. Подальші дослідження показують, що CPS1 — це палиця з двома кінцями. З одного боку, він пригнічує активність фосфатидилхолін-специфічної фосфоліпази С, блокуючи біосинтез діацилгліцеролу (DAG), що призводить

до зниження регуляції шляху DAG/протеїнкінази С для пригнічення інвазії та метастазування ракових клітин. З іншого боку, CPS1 сприяє проліферації клітин, збільшуючи внутрішньоклітинний S-аденозилметіонін для посилення модифікації m6A мРНК члена 3 родини розчинених речовин 1 — ключового транспортера для споживання аспартату. Зрештою, надмірна експресія CPS1 аденоасоційованого вірусу може гальмувати прогресування ГЦК. У сукупності це призводить до того, що CPS1 є перемикачем між проліферацією та метастазуванням ГЦК шляхом збільшення внутрішньоклітинного рівня аспартату [45].

Порушення регуляції ЦС було виявлено і при колоректальному раку (КРР). Однак вплив сечовини на розвиток КРР залишається незрозумілим. При обстеженні пацієнтів з потенційними факторами ризику (режим харчування, метаболічні фактори — ІМТ, ШКФ, ЦД2, генетичний профіль) виявлено, що нижчі рівні сечовини в сироватці крові були пов'язані з вищим ризиком розвитку КРР, причому більш виражений ефект спостерігався у осіб з ЦД2. Підтримка стабільного рівня сечовини в сироватці крові має важливі наслідки для профілактики КРР [46].

Якщо говорити в цілому про патологічні стани, які пов'язані з порушенням ЦС, то для повного розуміння патофізіологічних процесів необхідно нагадати про механізми регуляції синтезу сечовини.

Для повноцінного функціонування ЦС, окрім п'яти основних ферментів, також потрібні інші ферменти та мітохондріальні транспортери амінокислот. Повний ЦС експресується в печінці та невеликою мірою також в еритроцитах. Однак високорегульована експресія кількох ферментів, присутніх у ЦС, відбувається також у багатьох інших тканинах, де ці ферменти беруть участь у синтезі NO, поліамінів, проліну та глутамату [47]. Швидкість утворення сечовини в ЦС контролюється та обмежується ферментами першого та третього циклів — CPS1 та ASS1 відповідно. CPS1 є ферментом, що генерує потік, а ASS1 є ферментом, що лімітує швидкість, оскільки він має найнижчу максимальну швидкість серед ферментів циклу. Швидкість синтезу сечовини головним чином визначається концентрацією в крові її субстрату, амінного азоту, а співвідношення «субстрат — продукт» регулюється низкою гормонів та інтерлейкінів [48, 49]. Крім того, вироблення сечовини залежить від функціональної маси печінки [50].

Глюкагон, інсулін та глюкокортикоїди є основними регуляторами експресії ферментів ЦС у печінці. На противагу цьому ферменти циклу сечовини в непечінкових клітинах регулюються широким спектром про- та протизапальних цитокінів та інших агентів. Регуляція цих ферментів значною мірою транскрипційна практично у всіх типах клітин [47]. Глюкагон є найсильнішим відомим регулятором, який підвищує синтез сечовини як у базальному стані, так і під час стимуляції аланіном [51]. Водночас інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1) є сильним знижувальним регулятором її синтезу [49]. Споживання білка в раціоні збільшує, а вуглеводів — зменшує концентрацію

амінокислот у крові, що відповідним чином впливає на синтез сечовини. Припускається, що споживання білка підвищує синтез сечовини не тільки за рахунок субстратного ефекту, а і за рахунок стимуляції ферментів. Показано, що зниження кліренсу азоту в печінці глюкозою залежить від гіперглікемії та досягається адитивним ефектом прямої гормононезалежної дії глюкози та опосередковано через пригнічення глюкагону. Інсулін не є прямим контролером кліренсу азоту в печінці, але все ж вважається важливим регулятором синтезу сечовини завдяки своєму знижувальному впливу на концентрацію амінокислот у крові [52]. Підвищення регуляції синтезу сечовини амінокислотами та споживанням харчового білка може бути поруше-

не у пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП) через знижену секрецію глюкагону [53].

Введення глюкокортикоїдів призводить до втрати азоту у вигляді сечовини частково через специфічний печінковий механізм, що підтверджується підвищенням функціональним кліренсом азоту в печінці. Глюкокортикоїдні рецептори печінки контролюють системну функцію та ЦС печінки шляхом транскрипційної регуляції експресії ARG1. Гормон росту має протилежний ефект, а також нейтралізує ефект глюкокортикоїдів при одночасному застосуванні з преднізолоном. Це доповнює розуміння розвитку та можливостей лікування катаболізму стероїдів [54].

Визначені зміни сечовини згруповані в табл. 1.

Таблиця 1. Причини змін рівня сечовини в крові

Причини підвищення концентрації сечовини в крові (сечовина > 7,8 ммоль/л або > 22 мг/дл)	
Фізіологічні	
Збільшення вироблення сечовини	Підвищення білка в раціоні ↑
Переважає катаболічних процесів, зниження ШКФ	Вікове збільшення рівня сечовини (похилий вік ↑)
Патологічні	
Захворювання нирок (порушення реабсорбції та фільтрації)/ниркова недостатність	ГПН ↑↑↑ ХХН ↑ — ↑↑, ХХН V ст. ↑↑↑
Дегідратація	Зменшення вживання рідини ↑ Зневоднення внаслідок діареї ↑ — ↑↑, блювання ↑ — ↑↑, потовиділення ↑
Зниження ниркової перфузії	Серцева недостатність ↑ (декомпенсована ↑↑) Гіповолемічний шок ↑↑ Тяжка гіпотензія ↑ — ↑↑
Стани з підвищеним катаболізмом білків	Голодування ↑ Травми ↑ Опіки ↑ — ↑↑ Великі оперативні втручання ↑ Системне запалення ↑ Міозити ↑
Підвищене надходження білка (protein breakdown)	Шлунково-кишкові кровотечі ↑
Метаболічна дисрегуляція	Ендокринні захворювання (ЦД, патологія щитоподібної залози, наднирників) ↑
Патологія вагітності	Патологія розвитку плода ↑ Дисфункція печінки або нирок у вагітних ↑
Ятрогенні фактори	Стероїдні гормони, діуретики, антибіотики
Причини зниження концентрації сечовини в крові (сечовина < 2,5 ммоль/л або < 7,0 мг/дл)	
Фізіологічні	
Зниження синтезу	Дієта з низьким умістом білків ↓
Зниження синтезу та підвищення виведення	Вагітність ↓
Патологічні	
Генетичні	Порушення будь-якого з ферментів циклу сечовини (CSP1, OTC, ASS1, ASL, ARG) або продуцента кофакторів (NAGS): повний дефіцит ↓↓ — ↓↓↓, частковий ↓
Гіпергідратація	Надмірне споживання або введення рідини ↓ Синдром неадекватного діуретичного гормону ↓
Зниження синтезу	Захворювання печінки, які супроводжуються гострою печінковою недостатністю ↓↓, хронічною печінковою недостатністю (НАСГ ↓, хронічний гепатит ↓, алкогольний гепатит ↓ — ↓↓, цироз печінки ↓↓)

В експерименті встановлено, що за умов гострого післяопераційного стресу катехоламіни, кортикостерон та глюкагон разом забезпечують близько 40 % збільшення синтезу сечовини *in vivo*. Простагландин E2 (PGE2) сам по собі не впливає на синтез сечовини, але прискорює дію гормонів [41]. PGE протягом тривалого часу вважалися катаболічними гормонами, але останні дані свідчать про те, що вони можуть секретуватися у критично хворих пацієнтів для протидії гормонам стресу, стимулюючи синтез білка. Їх використання для поліпшення мікроциркуляції печінки та як цитопротекторних засобів перебуває під пильною увагою. У пацієнтів з ЦП PGE1 знижує швидкість синтезу сечовини в печінці незалежно від гормонів та/або печінкового кровотоку, можливо, впливаючи на периферичному рівні на транспорт амінокислот, тим самим зменшуючи надходження амінокислот до печінки [55].

На обмін сечовини впливає і рівень гідратації організму. Так, встановлено, що гостре помірне зневоднення знижує як загальний синтез сечовини, так і її чутливість до глюкагону. Останнє було пов'язане з втратою внутрішньоклітинної води. Таким чином, зневоднення може призводити до економії азоту за рахунок внеску печінки в гомеостаз азоту. Механізм цього ефекту та зв'язок з потоками натрію та калію невідомі [56].

Дослідження впливу іонів натрію та калію на обмін сечовини показують таке.

Численні експерименти довели, що виснаження калію знижує експресію генів та синтез білка, тим самим знижуючи ріст, концентрацію та активність ферментів загалом. Рівень аміаку в плазмі значно зростає під час гіпокаліємії, що вказує на зниження функціональності ЦС, але інші механізми також можуть бути важливими [57]. Дослідження показали, що при експериментальній гіпокаліємії вміст калію в нирках та м'язовій тканині значно знизився, але залишився незмінним у тканині печінки. Експресія білків натрієво-калієвих насосів печінки залишилася незмінною. Гіпокаліємія знижувала здатність до синтезу сечовини шляхом зниження експресії ключових ферментів циклу сечовини ASS1, що призводило до вираженої гіперамоніємії. Але це явище є оборотним після поповнення калію [58].

Вплив натрію на обмін сечовини ще достатньо не вивчений. Однак доведено, що сечовина створює позитивний баланс натрію в плазмі й ефективна при синдромі неадекватної секреції антидіуретичного гормону [59] та для корекції натріємії у пацієнтів з гіперволемічною серцевою недостатністю [60]. Пероральна сечовина наразі рекомендується в Європі для лікування хронічної гіпонатріємії [61].

Істотна роль сечовини в патологічних процесах робить її цінним маркером в прогнозуванні перебігу захворювання та смертності. Класично рівень сечовини разом з креатиніном використовується для оцінки функції нирок, а ізольоване визначення в крові — як маркер порушення функції печінки. Низка клінічних досліджень показала діагностичне значення ізольованого визначення азоту сечовини при різних нозологіях.

Дослідження показали важливість визначення азоту сечовини в крові для раннього прогнозування смертності при гострому панкреатиті [62], СН [63]. Підвищений рівень сечовини тісно пов'язаний з 30-денною смертністю від усіх причин у пацієнтів, госпіталізованих з гострою патологією [64], та збільшенням смертності у критично хворих пацієнтів з рівнем креатиніну 0,8–1,3 мг/дл незалежно від рівня креатиніну в сироватці крові [65]. Серед пацієнтів з нестабільним коронарним синдромом та переважно нормальною або незначно зниженою ШКФ підвищений рівень сечовини в крові пов'язаний зі збільшенням смертності незалежно від оцінок ШКФ на основі креатиніну та інших біомаркерів [66].

У клінічній практиці більш ефективним для прогнозу захворювань вважається використання відносних величин. Так, велике прогностичне значення має співвідношення азоту сечовини (BUN)/креатиніну, що в першу чергу враховує вплив функціонального стану нирок на перебіг захворювання. Співвідношення BUN/креатиніну може відображати нейрогуморальну активацію (особливо підвищення рівня аргініну вазопресину), зміну ниркового кровотоку або інші патофізіологічні механізми, які не включені в звичайні прогностичні змінні.

Більш високе співвідношення BUN/креатиніну асоціювалось з гіршими наслідками при гострій серцевій недостатності, у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю у всьому спектрі фракції викиду лівого шлуночка незалежно від ШКФ та NT-proBNP [67]; та мало значну прогностичну цінність для смертності від усіх причин для цієї категорії пацієнтів [68]. Підвищений рівень сечовини крові та співвідношення BUN/креатиніну при госпіталізації є незалежними предикторами довгострокової смертності у пацієнтів з інфарктом міокарда з елевациєю сегмента ST незалежно від ШКФ при госпіталізації [69]. Високий рівень BUN/креатиніну суттєво збільшує ризик розвитку ІХС у пацієнтів з ЦД 2-го типу [70]. Цей індекс має певну специфічність і пов'язаний з початком та смертністю від ГПН у пацієнтів з COVID-19 [71].

Інший прогностичний індекс — це співвідношення BUN/альбумін, яке деякі дослідники ідентифікують як новий показник запального і харчового статусу. Його значення як незалежного прогностичного маркера було доведено для розвитку контраст-індукованої нефропатії у пацієнтів, які проходять коронарографію або черезшкірне коронарне втручання [72]. Він є найкращим параметром для прогнозування смертності та перебування у відділенні інтенсивної терапії у пацієнтів з нехронічними захворюваннями нирок [73]. Підвищений коефіцієнт BUN/альбумін був сильним та незалежним предиктором внутрішньолікарняної та 90-денної смертності від усіх причин у пацієнтів з загостренням хронічного обструктивного захворювання легень [74].

Сучасні дослідження демонструють значну роль сечовини та її продуктів у розвитку низки захворювань. В основі її патологічних впливів лежить дисфункція ферментів циклу сечовини вродженого чи набутого характеру, що реалізується через активацію оксидативного стресу, апоптозу, карбамілювання, гормональну диз-

регуляцію. Вивчення механізмів впливу цієї органічної сполуки на патофізіологічні процеси відкриває широкі перспективи в застосуванні нових фармакологічних підходів для лікування захворювань нирок, печінки, серцево-судинної та нервової систем, онкопатології. З іншого боку, ізольоване визначення рівня сечовини в крові або її співвідношення з креатиніном та альбуміном є надійними прогностичними маркерами тяжкості та смертності при різноманітній патології.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Квасницька О.Б., Гоженко А.І., Жуков В.А. Сечовина: сучасні уявлення про обмін та фізіологічну роль в організмі. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2024;2:35-44. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12509960>.
2. Гоженко А.І., Корда М.М., Смаглій В.С., Бадюк Н.С., Жуков В.А., Кліщ І.М., Корда І.В., Бомбушкар І.С., Попович І.Л. Сечова кислота, метаболізм, нейро-ендокринно-імунний комплекс: монографія. Одеса: Фенікс. 2023:266. ISBN: 978-1-4478-7002-9. doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7575158>.
3. Bombushkar I, Gozhenko A, Korda I, Badiuk N, Zukow W, Popovych I. Features of the exchange of electrolytes and nitrogenous metabolites under different options of uric acid exchange in healthy female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. Online. 2020 Apr 30;10(4):405-415. doi: [10.12775/JEHS.2020.10.04.043](https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.04.043).
4. Korda MM, Gozhenko AI, Popovych IL, Klishch IM, Bombushkar IS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow WA, Smaglyi VS. Neurotropic, hormonal and immunotropic activity of uric acid. *Monograph. Ternopil': Ukrmedknyha*. 2024:206. ISBN: 978-966-673-487-0. doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10990426>.
5. Kumar V, Gill KD. Estimation of Urea in Serum and Urine. In: Kumar V, Gill KD. *Basic Concepts in Clinical Biochemistry*. Singapore: Springer. 2018:67-70.
6. Gallego-Durán R, Ampuero J, Pastor-Ramírez H, Álvarez-Amor L, Del Campo JA, Maya-Miles D, et al. Liver injury in non-alcoholic fatty liver disease is associated with urea cycle enzyme dysregulation. *Sci Rep*. 2022;12(1):3418. doi: [10.1038/s41598-022-06614-9](https://doi.org/10.1038/s41598-022-06614-9).
7. Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter JH, eds. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment*. Berlin: Springer. 2016 [cited 2019 May 14]. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-662-49771-5?page=2#toc>.
8. Lau WL, Vaziri ND. Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(1):3-12. doi: [10.1042/CS20160203](https://doi.org/10.1042/CS20160203). PMID: 27872172.
9. Vanholder R, Gryp T, Glorieux G. Urea and chronic kidney disease: The comeback of the century? (in uraemia research). *Nephrol. Dial. Transpl.* 2018;33(1):4-12. doi: [10.1093/ndt/gfx039](https://doi.org/10.1093/ndt/gfx039).
10. Pieniązek A, Bernasinska-Słomczewska J, Gwozdziński L. Uremic Toxins and Their Relation with Oxidative Stress Induced in Patients with CKD. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6196. doi: [10.3390/ijms22126196](https://doi.org/10.3390/ijms22126196).
11. Vaziri ND, Yuan J, Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2013;37(1):1-6. doi: [10.1159/000345969](https://doi.org/10.1159/000345969).
12. Jaisson S, Pietrement C, Gillery P. Carbamylation-derived products: Bioactive compounds and potential biomarkers in chronic renal failure and atherosclerosis. *Clin. Chem*. 2011;57(11):1499-505. doi: [10.1373/clinchem.2011.163188](https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.163188).
13. Pieniązek A, Gwozdziński K. Karbamyłacja białek — mechanizm, przyczyny i skutki. *Postępy Hig Med Dosw*. 2016;70:514-21. doi: [10.5604/17322693.1202189](https://doi.org/10.5604/17322693.1202189).
14. Pieniązek A, Gwozdziński K. Changes in the conformational state of hemoglobin in hemodialysed patients with chronic renal failure. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2015;2015:783073. doi: [10.1155/2015/783073](https://doi.org/10.1155/2015/783073).
15. Pieniązek A, Gwozdziński K, Czepas J. EPR study of erythrocyte properties after in vitro treatment with urea and hydrogen peroxide. *Int. J. Sci. Res*. 2014;3:491-4.
16. Pieniązek A, Gwozdziński K. Carbamylation and oxidation of proteins lead to apoptotic death of lymphocytes. *Chem. Biol. Interact*. 2017;270:24-32. doi: [10.1016/j.cbi.2017.04.007](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.04.007).
17. Jaisson S, Lorimier S, Ricard-Blum S, Sockalingum GD, Delevallée-Forte C, Kegelaer G, et al. Impact of carbamylation on type I collagen conformational structure and its ability to activate human polymorphonuclear neutrophils. *Chem. Biol*. 2006;13(2):149-59. doi: [10.1016/j.chembiol.2005.11.005](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2005.11.005).
18. Shaykh M, Pegoraro AA, Mo W, Arruda J, Dunea G, Singh AK. Carbamylated proteins activate glomerular mesangial cells and stimulate collagen deposition. *J. Lab. Clin. Med*. 1999;133(3):302-8. doi: [10.1016/s0022-2143\(99\)90086-0](https://doi.org/10.1016/s0022-2143(99)90086-0).
19. Sirpal S. Myeloperoxidase-mediated lipoprotein carbamylation as a mechanistic pathway for atherosclerotic vascular disease. *Clin. Sci (Lond)*. 2009;116(9):681-95. doi: [10.1042/CS20080322](https://doi.org/10.1042/CS20080322).
20. D'Apolito M, Colia AL, Manca E, Pettoello-Mantovani M, Sacco M, Maffione AB, et al. Urea Memory: Transient cell exposure to urea causes persistent mitochondrial ROS production and endothelial dysfunction. *Toxins (Basel)*. 2018;10(10):410. doi: [10.3390/toxins10100410](https://doi.org/10.3390/toxins10100410).
21. D'Apolito M, Du X, Pisanelli D, Pettoello-Mantovani M, Campanozzi A, Giacco F, et al. Urea-induced ROS cause endothelial dysfunction in chronic renal failure. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):393-400. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.034](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.034).
22. Trécherel E, Godin C, Louandre C, Pettoello-Mantovani M, Sacco M, Maffione AB, et al. Upregulation of BAD, a pro-apoptotic protein of the BCL2 family, in vascular smooth muscle cells exposed to uremic conditions. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2012;417(1):479-83. doi: [10.1016/j.bbrc.2011.11.144](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.11.144).
23. Shroff R, McNair R, Figg N, Skepper J, Schurgers L, Gupta A, et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation*. 2008;118(17):1748-57. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783738](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783738).
24. Colombo G, Altomare A, Astori E, Landoni L, Garavaglia ML, Rossi R, et al. Effects of Physiological and Pathological Urea Concentrations on Human Microvascular Endothelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):691. doi: [10.3390/ijms24010691](https://doi.org/10.3390/ijms24010691).
25. D'Apolito M, Du X, Zong H, Catucci A, Maiuri L, Trivisano T, et al. Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure. *J. Clin. Investig*. 2010;120(1):203-13. doi: [10.1172/JCI37672](https://doi.org/10.1172/JCI37672).
26. Koppe L, Nyam E, Vivot K, Manning Fox JE, Dai X-Q, Nguyen BN, et al. Urea impairs cell glycolysis and insulin secretion in chronic kidney disease. *J. Clin. Investig*. 2016;126(9):3598-612. doi: [10.1172/jci86181](https://doi.org/10.1172/jci86181).
27. d'Apolito M, Colia AL, Manca E, Pettoello-Mantovani M, Sacco M, Maffione AB, et al. Urea Memory: Transient Cell Exposure

to Urea Causes Persistent Mitochondrial ROS Production and Endothelial Dysfunction. *Toxins (Basel)*. 2018;10(10):410. doi: 10.3390/toxins10100410.

28. Guo C, Cai Q, Li Y, Li F, Liu K. A cross-sectional National Health and Nutrition Examination survey-based study of the association between systemic immune-inflammation index and blood urea nitrogen levels in United States adolescents. *Sci Rep*. 2024;14(1):13248. doi: 10.1038/s41598-024-64073-w.

29. Vilstrup H, Eriksen PL, Kjærsgaard K, Sørensen M, Thomsen KL, Ott P. Down the road towards hepatic encephalopathy. Urea synthesis — the liver workhorse of nitrogen metabolism. *Metab Brain Dis*. 2024;40(1):49. doi: 10.1007/s11011-024-01437-1.

30. Lopes FF, Lamberty Faverzani J, Hammerschmidt T, Aguiar Delgado C, Ferreira de Oliveira J, Wajner M, et al. Evaluation of oxidative damage to biomolecules and inflammation in patients with urea cycle disorders. *Arch Biochem Biophys*. 2023;736:109526. doi: 10.1016/j.abb.2023.109526.

31. Aagaard NK, Thugersen T, Gruft T, Greisen J, Vilstrup H. Alcohol acutely down-regulates urea synthesis in normal men. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28(5):697-701. doi: 10.1097/01.alc.0000125355.31808.dc.

32. Glavind E, Aagaard NK, Grønbaek H, Møller HJ, Orntoft NW, Vilstrup H, Thomsen KL. Alcoholic Hepatitis Markedly Decreases the Capacity for Urea Synthesis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158388. doi: 10.1371/journal.pone.0158388.

33. Thomsen KL, Eriksen PL, Kerbert AJ, De Chiara F, Jalan R, Vilstrup H. Role of ammonia in NAFLD: An unusual suspect. *JHEP Rep*. 2023;5(7):100780. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100780.

34. De Chiara F, Heebull S, Marrone G, Montoliu C, Hamilton-Dutoit S, Ferrandez A, et al. Urea cycle dysregulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(4):905-15. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.023.

35. Lin H, Wong GL, Zhang X, Yip TC, Liu K, Tse YK, et al. U-shaped relationship between urea level and hepatic decompensation in chronic liver diseases. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(1):77-90. doi: 10.3350/cmh.2021.0188.

36. Greisen J, Grofte T, Hansen PO, Jensen TS, Vilstrup H. Acute non-traumatic pain increases the hepatic amino- to urea-N conversion in normal man. *J Hepatol*. 1999;31(4):647-55. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80344-4.

37. Thomsen KL, Nielsen SS, Aagaard NK, Sandahl TD, Grunbaek H, Frystyk J, et al. Tumor necrosis factor-alpha acutely up-regulates urea synthesis in vivo in rats — a hepatic component of inflammatory catabolism? *Scand J Clin Lab Invest*. 2010;70(3):151-7. doi: 10.3109/00365511003599537.

38. Nielsen SS, Grofte T, Tygstrup N, Vilstrup H. Effect of lipopolysaccharide on in vivo and genetic regulation of rat urea synthesis. *Liver Int*. 2005;25(1):177-83. doi: 10.1111/j.1478-3231.2005.01039.x.

39. Wang R, Xu Y-X, Xu F, Wang C-H, Zhao L-H, Wang L-H, et al. Increased blood urea nitrogen levels and compromised peripheral nerve function in patients with type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2025 Apr;16(4):101966. doi: 10.4239/wjd.v16.i4.101966.

40. Lundsgaard C, Hamberg O, Thomsen OO, Nielsen OH, Vilstrup H. Increased hepatic urea synthesis in patients with active inflammatory bowel disease. *J Hepatol*. 1996;24(5):587-93. doi: 10.1016/s0168-8278(96)80145-0.

41. Heindorff HA. The hepatic catabolic stress response. Hormonal regulation of urea synthesis after surgery. *Dan Med Bull*. 1993;40(2):224-34.

42. Scholefield M, Church SJ, Philbert S, Xu J, Patassini S, Cooper GJS. Human dementia with Lewy bodies brain shows widespread urea elevations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2024 Jul;124:107017. doi: 10.1016/j.parkreldis.2024.107017.

43. Al-Thani NA, Stewart GS, Costello DA. The Role of the Urea Cycle in the Alzheimer's Disease Brain. *J Neurochem*. 2025 Mar;169(3):e70033. doi: 10.1111/jnc.70033.

44. Zhao Y, Chen Y, Wei L, Ran J, Wang K, Zhu S, et al. p53 inhibits the Urea cycle and represses polyamine biosynthesis in glioma cell lines. *Metab Brain Dis*. 2023 Apr;38(4):1143-53. doi: 10.1007/s11011-023-01173-y.

45. Chen S, Tang Q, Hu M, Song S, Wu X, Zhou Y, et al. Loss of Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Potentiates Hepatocellular Carcinoma Metastasis by Reducing Aspartate Level. *Adv Sci*. 2024 Dec;11(45):e2402703. doi: 10.1002/adv.202402703.

46. Gao P, Mei Z, Liu Z, Zhu D, Yuan H, Zhao R, et al. Association between serum urea concentrations and the risk of colorectal cancer, particularly in individuals with type 2 diabetes: A cohort study. *Int J Cancer*. 2024;154(2):297-306. doi: 10.1002/ijc.34719.

47. Morris Jr SM. Regulation of enzymes of the urea cycle and arginine metabolism. *Annu Rev Nutr*. 2002;22:87-105. doi: 10.1146/annurev.nutr.22.110801.140547.

48. Vilstrup H. Synthesis of urea after stimulation with amino acids: relation to liver function. *Gut*. 1980;21(11):990-5. doi: 10.1136/gut.21.11.990.

49. Sandahl TD, Aagaard NK, Thomsen KL, Grofte T, Greisen J, Christiansen JS, et al. Effects of insulin-like growth factor-I administration on in vivo regulation of urea synthesis in normal subjects and patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2011;31(1):132-7. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02362.x.

50. Hansen BA, Poulsen HE. The capacity of urea-N synthesis as a quantitative measure of the liver mass in rats. *J Hepatol*. 1986;2(3):468-74. doi: 10.1016/s0168-8278(86)80058-7.

51. Vilstrup H, Hansen BA, Almdal TP. Glucagon increases hepatic efficacy for urea synthesis. *J Hepatol*. 1990;10(1):46-50. doi: 10.1016/0168-8278(90)90072-y.

52. Hamberg O. Regulation of urea synthesis by diet protein and carbohydrate in normal man and in patients with cirrhosis. Relationship to glucagon and insulin. *Dan Med Bull*. 1997;44(3):225-41.

53. Hamberg O, Andersen V, Sonne J, Larsen S, Vilstrup H. Urea synthesis in patients with chronic pancreatitis: relation to glucagon secretion and dietary protein intake. *Clin Nutr*. 2001;20(6):493-501. doi: 10.1054/clnu.2001.0476.

54. Okun JG, Conway S, Schmidt KV, Schumacher J, Wang X, de Guia R, et al. Molecular regulation of urea cycle function by the liver glucocorticoid receptor. *Mol Metab*. 2015;4(10):732-40. doi: 10.1016/j.molmet.2015.07.006.

55. Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Bugianesi E, Magalotti D, Zoli M, et al. Effects of systemic prostaglandin E1 on hepatic amino acid-nitrogen metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1998;27(3):815-21. doi: 10.1002/hep.510270325.

56. Ivarsen P, Greisen J, Vilstrup H. Acute effects of moderate dehydration on the hepatic conversion of amino nitrogen into urea nitrogen in healthy men. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(4):339-44.

57. Faust F, Schubert S. Protein synthesis is the most sensitive process when potassium is substituted by sodium in the nutrition of sugar beet (*Beta vulgaris*). *Plant Physiol Biochem*. 2016;107:237-47. doi: 10.1016/j.plaphy.2016.06.009.

58. Mikkelsen ACD, Thomsen KL, Vilstrup H, Aamann L, Jones H, Mookerjee RP, et al. Potassium deficiency decreases the capacity for urea synthesis and markedly increases ammonia in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;320(4):G474-83. doi: 10.1152/ajpgi.00136.2020.
59. Wendt R, Fenves AZ, Geisler BP. Use of Urea for the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2023 Oct;6(10):e2340313. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.40313.
60. Martínez González Á, Rodeiro Escobar P, Llópiz Castedo J, Díaz Vázquez M, Sánchez Juanas Fde L, Villar Carballo M, et al. Effectiveness of urea administration for the treatment of hyponatremia in heart failure. *Med Clin (Barc)*. 2024;162(2):56-9. doi: 10.1016/j.medcli.2023.08.001.
61. Schwartz E, Willcutts K, Chung M, Brody R, Jewell ST, Byham-Gray L. Oral Urea Supplementation in the Treatment of Acute Hyponatremia among Hospitalized Adults: A Systematic Review. *J Am Nutr Assoc*. 2023;42(3):314-326. doi: 10.1080/07315724.2022.2036267.
62. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC, et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Arch Intern Med*. 2011;171(7):669-76. doi: 10.1001/archinternmed.2011.126.
63. Duan S, Li Y, Yang P. Predictive value of blood urea nitrogen in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Jul;10:1189884. doi: 10.3389/fcvm.2023.1189884.
64. Posth S, Anteskog ET, Brabrand M. Elevated level of urea is a good predictor for 30-day all-cause mortality in acutely admitted medical patients. *Acute Med*. 2021;20(3):174-81.
65. Beier K, Eppanapally S, Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, et al. Elevation of blood urea nitrogen is predictive of long-term mortality in critically ill patients independent of "normal" creatinine. *Crit Care Med*. 2011;39(2):305-13. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181ffe22a.
66. Kirtane AJ, Leder DM, Waikar SS, Chertow GM, Ray KK, Pinto DS, et al. Serum blood urea nitrogen as an independent marker of subsequent mortality among patients with acute coronary syndromes and normal to mildly reduced glomerular filtration rates. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(11):1781-6. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.068.
67. Tolomeo P, Butt JH, Kondo T, Campo G, Desai AS, Jhund PS, et al. Independent prognostic importance of blood urea nitrogen to creatinine ratio in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(2):245-56. doi: 10.1002/ehf.3114.
68. Zhou Y, Zhao Q, Liu Z, Gao W. Blood urea nitrogen/creatinine ratio in heart failure: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024 May;19(5):e0303870. doi: 10.1371/journal.pone.0303870.
69. Aronson D, Hammerman H, Beyar R, Yalonetsky S, Kapelevich M, Markiewicz W, et al. Serum blood urea nitrogen and long-term mortality in acute ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2008;127(3):380-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.05.013.
70. Liu F, Ma G, Tong C, Zhang S, Yang X, Xu C, et al. Elevated blood urea nitrogen-to-creatinine ratio increased the risk of Coronary Artery Disease in patients living with type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocrin Disord*. 2022 Feb 28;22(1):50. doi: 10.1186/s12902-022-00954-3.
71. Zhong X, Wang X, Feng X, Yu H, Chen Z, Chen X. The blood urea nitrogen-to-creatinine ratio is associated with acute kidney injury among COVID-19 patients. *Ren Fail*. 2025 Mar;47(1):2442049. doi: 10.1080/0886022X.2024.2442049.
72. Pan Q, Peng Y, Ni H, Lin L, Luo B, Huang X, et al. Blood-urea-nitrogen-to-serum-albumin ratio in predicting the value of patients with contrast-induced nephropathy for coronary heart disease. *Int Urol Nephrol*. 2024;56(6):2075-83. doi: 10.1007/s11255-023-03915-4.
73. Gundpatil DB, Somani BL, Saha TK, Banerjee M. Serum Urea: Albumin Ratio as a Prognostic Marker in Critical Patients with Non-Chronic Kidney Disease. *Indian J Clin Biochem*. 2014;29(1):97-100. doi: 10.1007/s12291-012-0274-z.
74. Zeng Z, Ke X, Gong S, Huang X, Liu Q, Huang X, et al. Blood urea nitrogen to serum albumin ratio: a good predictor of in-hospital and 90-day all-cause mortality in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2022 Dec;22(1):476. doi: 10.1186/s12890-022-02258-7.

Отримано/Received 07.05.2025

Рецензовано/Revised 21.06.2025

Прийнято до друку/Accepted 03.07.2025

Information about authors

O. Kvasnytska, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: olgakvasnytska370@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8031-9975>
 A. Gozhenko, MD, DSc, PhD, Professor, Director of the Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of MHU, Odesa, Ukraine; e-mail: prof.gozhenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7413-4173>
 D. Ivanov, MD, DSc, PhD, Professor, Kyiv, Ukraine; Head of the Ukrainian Association of Nephrologists, Head of the Ukrainian Association of Pediatric Nephrologists, ISN International Society of Nephrology; e-mail: ivanovdd@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>
 O. Popadynets, International European University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5415-2542>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.B. Kvasnytska¹, A.I. Gozhenko², D.D. Ivanov³, O.O. Popadynets⁴

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Odesa, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴International European University, Kyiv, Ukraine

The role of urea in pathological conditions

Abstract. Modern research shows the significant role of the urea and its products in the development of a number of diseases. Its pathological effects are based on dysfunction of the urea cycle enzymes of congenital or acquired nature, realized through the activation of oxidative stress, apoptosis, carbamylation, hormonal dysregulation. Studying the mechanisms of action of this organic compound on pathophysiological processes opens up broad pros-

pects for the application of new pharmacological approaches to the treatment of kidney, liver, cardiovascular and nervous diseases, and oncopathology. On the other hand, isolated determination of the blood urea level or its ratio with creatinine and albumin are reliable prognostic markers of severity and mortality in various pathologies.

Keywords: urea; pathology; apoptosis; carbamylation

Сучасний підхід до лікування циститів у практиці сімейного лікаря: ефективність, безпечність і запобігання рецидивам

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) — це неспецифічні інфекційні процеси, які вражають сечовидільну систему. Згідно зі статистичними даними, у США вони є причиною понад 8 млн щорічних відвідувань лікарів і понад 100 тис. госпіталізацій на рік. При цьому патологія приблизно в 50 разів частіше зустрічається в жінок і становить у цілому близько 5 % усієї захворюваності населення. У структурі всіх урологічних захворювань близько 20 % припадає на гострий цистит. У 30–50 % випадків він може переходити в хронічну форму, що супроводжується частими рецидивами, які викликають страждання пацієнтів і значно знижують якість їхнього життя.

Основний клас препаратів, що призначається при інфекціях сечовивідних шляхів, — антибактеріальні засоби. Однак, з огляду на невпинне зростання антибіотикорезистентності, при неускладнених циститах, безсимптомній бактеріурії, у складі комплексної терапії, а також для профілактики рецидивів хронічних ІСШ може використовуватись альтернативна терапія препаратами рослинного походження.

14 лютого 2025 року за підтримки ГО «Українська асоціація медичної освіти» та Видавничого дому «Заславський», медичного порталу www.mif-ua.com відбувся медичний форум «Global General Practice (GGP). Session 2», у рамках якого розглядалися сучасні підходи до диференціальної діагностики головного болю, вестибулярного нейроніту, використання бета-блокаторів у лікуванні артеріальної гіпертензії, стратегії діагностики та лікування запаморочення, функціональних біліарних розладів і циститів.

З доповіддю «Сучасний підхід до лікування циститів та запобігання рецидивам у практиці сімейного лікаря» виступила Мар'яна Миколаївна Селюк — професор кафедри терапії Української військово-медичної академії (м. Київ, Україна).

На сьогодні гострий неускладнений цистит за поширеністю і призначенням антибактеріальних засобів посідає перше місце серед усіх урологічних захворювань. За частотою ІСШ поступаються тільки респіраторним захворюванням.

Цистит — це запалення слизової оболонки сечового міхура. Частота різних видів циститу варіює в широких межах і залежить від етіології та особливостей популя-

ції пацієнтів. В Україні поширеність гострого циститу становить 314 випадків, а хронічного — 175 випадків на 100 тис. населення. За статистичними даними, приблизно половина жінок у своєму житті хворіють на ІСШ, у 25 % ці захворювання мають рецидивуючий характер.

Більшість випадків неускладненої інфекції сечовивідних шляхів викликається грамнегативними мікроорганізмами із сімейства *Enterobacteriaceae*, причому основним збудником є *Escherichia coli*. За даними різних авторів, частка *E.coli* в неускладненій інфекції сечовивідних шляхів становить 75–90 %; значно рідше виділяють *Enterococcus* spp. — 11 %, *Klebsiella pneumonia* — 8 %, *Candida* spp. — 7 %, *Staphylococcus aureus* — 3 %, *Proteus mirabilis* — 2 %.

До факторів ризику ІСШ належать: локальне переохолодження ділянки попереку, таза, ніг; недотримання правил інтимної гігієни; несвоєчасні походи до туалету; схильність до запорів (кишечник, розташований впритул до сечового міхура, тисне, викликаючи порушення кровообігу, дисфункцію та запалення); недоліковані інфекції сечостатевої сфери, запалення органів малого тазу, дисбактеріоз піхви; анатомічні дефекти уретри; надмірно бурхлива сексуальна активність; постійний стрес; вживання гострої їжі та прянощів.

Безпосередніми причинами циститу є наявність патогенних мікроорганізмів, порушення уродинаміки, дистрофія, розлади місцевого кровообігу (ішемія) стінок сечового міхура, порушення ритму сечовипускання. Однак головною причиною виникнення циститу є інфікування внутрішнього шару слизової оболонки сечового міхура. Виділяють висхідний шлях зараження (з уретри) або низхідний (із сечоводів). Також збудник може заноситися разом із кров'ю чи лімфою з інших вогнищ хронічного запалення (при ангіні, пневмонії). Крім того, умовно-патогенна мікрофлора, яка завжди є в організмі, може розмножуватись на тлі низького імунітету або потрапляти ззовні під час хірургічних маніпуляцій. Незахищені сексуальні контакти можуть призводити до зараження інфекціями, які передаються статевим шляхом, що також сприяє виникненню гострих циститів.

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (EAU-2023), для класифікації інфекцій сечови-

відних шляхів застосовується концепція неускладнених і ускладнених ІСШ з різними модифікаціями (рис. 1).

Неускладнені ІСШ — це гостра, спорадична або рецидивуюча нижня (неускладнений цистит) і/або верхня (неускладнений пієлонефрит) інфекція сечовивідних шляхів, що стосується виключно невагітних жінок без відомих анатомічних і функціональних відхилень у сечовивідних шляхах або супутніх захворювань. Ускладнені ІСШ — усі інфекції сечовивідних шляхів, які не визначені як неускладнені в пацієнта з підвищеною імовірністю ускладненого перебігу, тобто в усіх чоловіків, вагітних жінок, пацієнтів з відповідними анатомічними або функціональними аномаліями сечовивідних шляхів, постійними сечовими катетерами, захворюваннями нирок і/або з іншими супутніми імунодефіцитними захворюваннями, цукровим діабетом.

Рецидивуючі ІСШ — це рецидиви неускладнених і/або ускладнених ІСШ із частотою від трьох епізодів інфекції на рік або двох епізодів за останні 6 місяців.

Катетер-асоційовані ІСШ виникають у людини, сечовивідні шляхи якої в даний час катетеризовані або у якої був встановлений катетер протягом останніх 48 годин.

Уросепсис визначається як загрозна для життя дисфункція органів, спричинена дисрегульованою реакцією хазяїна на інфекцію, що походить із сечовивідних шляхів і/або чоловічих статевих органів.

Клінічними симптомами гострого циститу є дискомфорт, печіння, біль під час сечовипускання; неприємні відчуття внизу живота над лобком; підвищення температури; біль у попереку; зміна кольору сечі. Опитувальник ACSS дозволяє оцінювати тяжкість симптомів гострого циститу. Лабораторна діагностика передбачає проведення аналізу сечі за тест-смужкою. Дослідження культури сечі рекомендується при підозрі на гострий пієлонефрит, за наявності симптомів, що не усунуті або повторюються протягом 4 тижнів після завершення лікування, у жінок з атипичними симптомами або вагітних жінок.

Безсимптомна бактеріурія (ББУ) — це виявлення бактерій у середній порції сечі в кількості $\geq 10^5$ КУО/мл за повної відсутності клінічних симптомів, з можливою лейкоцитурією (2 зразки з інтервалом 24 години). ББУ вражає до 0,5 % чоловіків, 1–4 % дівчат і 10 % жінок. У закладах довготривалого догляду безсимп-

томна бактеріурія виявляється в 30 % чоловіків і 50 % жінок. Також до поширення безсимптомної бактеріурії призводять цукровий діабет, метаболічний синдром і функціональні порушення сечовивідної системи. Золотим стандартом виявлення ББУ є бактеріологічне дослідження — забарвлення сечі за Грамом з підрахунком кількості бактерій на предметному склі (> 1 у полі зору). Також використовують аптечні експрес-смужки (нітрати+ і лейкоцити+).

Лікування циститів має бути ефективним, безпечним і повинно запобігати рецидивам. Дієтичними рекомендаціями при циститі є вживання морсів, овочевих, фруктових соків, компотів (із брусниці, журавлини), хлоридно-кальцієвої мінеральної води, трав'яного чаю, неміцного зеленого чи чорного чаю без цукру, свіжих фруктів (виноград, груші) або овочів (гарбуз, спаржа, селера, петрушка, огірки, морква).

Антибактеріальна терапія рекомендована на підставі того, що клінічний успіх значно більший у жінок, які отримували антибіотики, порівняно з прийомом плацебо. При виборі антибактеріальної терапії слід керуватися: спектром і культуральною чутливістю етіологічних уропатогенів; ефективністю щодо конкретних показань згідно з результатами клінічних досліджень; переносимістю та побічними реакціями; можливими несприятливими екологічними наслідками; вартістю.

EAU-2023 підкреслює, що амінопеніциліни й фторхінолони більше не показані для емпіричної терапії ІСШ через високу резистентність *E.coli* в усьому світі та негативні екологічні наслідки. Рекомендовано застосовувати пеніциліни, цефалоспорины, фосфоміцин, нітрофурантоїн і сульфаніаміди. Для профілактики рецидивів ІСШ, у першу чергу гострого циститу, слід мінімізувати застосування антибіотиків. Рекомендовано вживання достатньої кількості рідини, ретельна інтимна гігієна, уникнення переохолодження і прийом фітопрепаратів.

Нефродол® (від фармацевтичної компанії «Салютаріс») — це лікарський засіб, до складу якого входить: трави золототисячника (*Herba Centaurii*) 18 мг, кореня любистку (*Radix Levistici*) 18 мг, листя розмарину (*Folia Rosmarini*) 18 мг.

Активними компонентами, що містить листя розмарину, є розмаринова кислота, карнозна кислота, урсолова кислота, карназол, розманол, олеанова кислота, генкванін, апігенін і лутеолін. Розмаринова кислота здатна пригнічувати бактеріальну флору та медіатори запалення, карназол і розманол чинять спазмолітичну дію, флавоноїди генкванін і лутеолін мають виражений протизапальний ефект.

У дослідженні R.S. Borges et al. (2019) оцінювали антимікробну активність *Rosmarinus officinalis* проти двох грампозитивних і двох грамнегативних штамів бактерій. Було виявлено, що зона інгібування коливається від 9,18 мм для

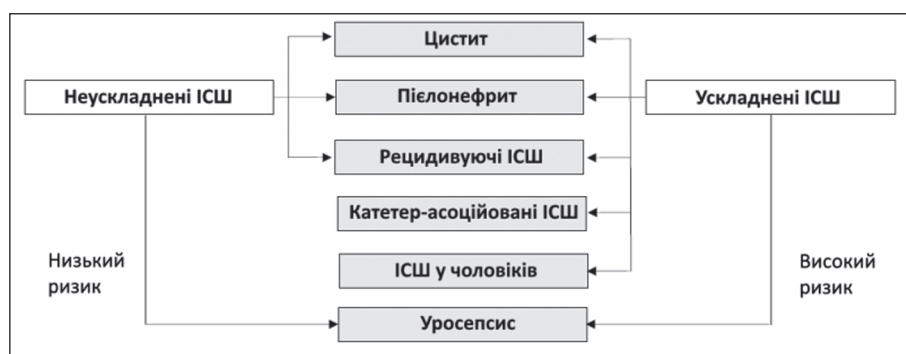


Рисунок 1. Класифікація неускладнених і ускладнених ІСШ (EAU-2023)

Staphylococcus agalactiae до 18,51 мм для *Escherichia coli*. Автори дослідження дійшли висновку, що *Rosmarinus officinalis* чинить помітну антимікробну дію.

Також у спектрі біологічної активності *Rosmarinus officinalis* виділяють його протизапальні й протинабрякові властивості, обумовлені дією 1,8-цинеолу, α -пінену, камфори, лимонену і мірцену.

Крім антибактеріальної, протизапальної та протинабрякової дії *Rosmarinus officinalis* чинить протигрибковий ефект, антипроліферативну й спазмолітичну дію, захищає від ішемічно-перфузійного ушкодження нирок.

До активних компонентів кореня любистку (*Radix Levistici*) належать фталіди й ефірні олії. За рахунок спазмолітичної дії фталіди допомагають подолати больовий синдром і полегшують сечовипускання. Діуретичний ефект фталідів перешкоджає реабсорбції води в нирках. Ефірні олії чинять спазмолітичну дію та покращують кровообіг. Крім того, любисток має антибактеріальні властивості та здатний посилювати дію антибактеріальних препаратів.

Новий фталід, а саме 7-метокси-3-пропілденефталід, був виділений з коренів *Levisticum officinalis* WDS Koch, широко відомого як любисток. Він призначається в традиційній медицині з огляду на його спазмолітичну й сечогінну дію. Антибактеріальну активність цієї сполуки любистку оцінювали *in vitro* проти *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* (резистентний до ванкоміцину клінічний штам) як грампозитивних бактерій і проти *Escherichia coli* і *Pseudomonas aeruginosa* як грамнегативних бактерій. Результати дослідження показали, що ця сполука була активною

проти *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* і стійкої до ванкоміцину *Enterococcus faecium* зі значенням MIC 16,04 і 128 мкг/мл відповідно (Mean M. et al., 2020).

Активними компонентами трави золототисячника є фенолкарбонові й коричні кислоти, флавоноїди, ксантони, алкалоїд генціанін. Глікозиди світямарин і сверозид пригнічують ріст бактерій, перешкоджають їх просуванню вгору (висхідна інфекція). Фенолкарбонові кислоти дають осмотичний ефект і перешкоджають зворотному всмоктуванню води та солей натрію, тим самим забезпечують сечогінну дію.

Усі природні компоненти, що входять до складу препарату Нефродол®, мають більшу спорідненість до клітин людини, ніж ізольовані хімічно чисті речовини, вони краще пристосовуються до біохімічних процесів в організмі людини. Компоненти препарату Нефродол® чинять комплексну дію за рахунок як біологічно активних, так і супутніх речовин. При цьому всі вони є безпечними, навіть при тривалому застосуванні.

Отже, рослинний препарат Нефродол® зменшує вираженість больового синдрому, долає запалення та спазми, має помірний сечогінний ефект, сприяє видаленню мікроорганізмів із сечових шляхів, зменшує ризик рецидивів і має приємну ціну.

Нефродол® може бути рекомендований дорослим та дітям з 12 років по 2 таблетки 3 рази на добу (загальна добова доза — 6 таблеток). Таблетки слід ковтати не розжовуючи, з достатньою кількістю рідини. Тривалість лікування визначає лікар індивідуально. Нефродол® дозволено застосовувати в період вагітності.

Підготувала Тетяна Чистик ■

N.D. Filipets¹, D.D. Ivanov², O.V. Gerush¹, O.O. Filipets¹, O.H. Kmet¹,
N.M. Fundiur¹, K.V. Slobodian¹

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Gamma-aminobutyric acid as an element of the mechanisms of cerebro-renal interactions

Abstract. *The presence of many common aspects in autoregulatory mechanisms and processes of ensuring the constancy of the internal environment determines the uniqueness of the cerebro-renal system. Gamma-aminobutyric acid (GABA), in addition to the key coordinating role in brain activity and its metabolism, has inherent regulatory effects in non-neuronal tissues. Given the fact that there is a relationship between GABA levels and the functional and metabolic state of other organs and systems, the aim of the work is to focus on scientific information regarding local GABAergic systems, the location of their components in the nephron and the renal effects of GABA under different conditions. In addition to the fact that GABA has therapeutic potential against acute kidney injury and chronic kidney disease, pharmacological modulators of GABA can provoke nephrotoxicity. The reasons for the diversity of renal responses under the influence of GABA and agents with agonist activity are multifactorial in nature, which should be taken into account, and within the framework of GABAergic strategies, effective and safe therapeutic approaches should be sought and applied.*

Keywords: *gamma-aminobutyric acid; cerebro-renal system; mechanisms of interrelationship*

The nervous system and the kidneys interact to maintain normal body homeostasis. In pathological processes, disruption of these relationships can lead to impaired renal function and sodium ion processing, resulting in fluid and electrolyte imbalance. Increasing evidence suggests the importance of interactions between the nervous system and the kidneys, given the high prevalence of acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD) in patients with cerebrovascular diseases [1]. The presence of many common anatomical and physiological aspects determines the uniqueness of the cerebro-renal system. In addition to the need for a stable and constantly high blood volume and local autoregulation of blood flow, there is a close connection between the brain and the kidneys both in normal and pathological conditions. Nerve impulses from the central nervous system (CNS) regulate renal blood flow, glomerular and tubular processes. The kidneys interact with the CNS through thinly myelinated and unmyelinated nerve fibers to regulate sodium ion processing [2].

Among neurohumoral regulators of homeostasis, one of the most common neurotransmitters in mammals is gamma-aminobutyric acid (GABA), which is distributed in most brain regions and in 40 % of inhibitory synapses in adult vertebrates [3]. Components of the GABAergic system have structural, molecular, and functional differences and are present in neuronal and non-neuronal tissues, modulate physiological processes, and participate in the pathogenesis of a number of diseases [4].

The aim of the work is to focus on scientific information regarding local GABAergic systems, in particular the location of its components in the nephron, and the renal effects of GABA under different conditions of renal function.

GABA is a natural amino acid that acts as the primary inhibitory neurotransmitter in the CNS. Performing its biological function at the interneuronal synapse, GABA binds to postsynaptic receptors that modulate ion channels, hyperpolarize the cell, and inhibit action potential transmission [5]. GABA signaling in the CNS has been extensively

studied. GABA, GABA_A, and GABA_B receptors, despite their differences in physiological, biochemical, functional, and pharmacological properties, are the main inhibitory receptors in the CNS and they regulate neuronal excitability when GABA is released into the postsynaptic nerve terminal [6]. GABA is functionally opposite to the major excitatory neurotransmitter glutamate (glutamic acid, Glu), which, like GABA, is the most abundant neurotransmitter in the CNS. GABA-mediated neuronal activity occurs due to the coordinated and dynamically regulated balance between inhibitory (mainly GABAergic) and excitatory (mainly glutamatergic) effects mediated by GABA receptors and Glu receptors (NMDA receptors). Proper GABA/Glu balance is essential for the normal functioning of most complex brain processes, and imbalance has been implicated in neurodevelopmental pathology, neurodegenerative/neurological, psychiatric diseases, and acute neurological disorders [7, 8].

The biological significance of GABA is not limited to maintaining excitatory/inhibitory balance. In addition to the fact that GABA is a key coordinator of brain activity and its metabolism, the GABA system has regulatory functions in other, non-neuronal tissues and organs. It is now known that GABA levels are interconnected with the physiological state of metabolic organs and the pathogenesis of metabolic diseases. GABA is synthesized in significant quantities in the islets of the pancreas [9]. GABA released from β -cells can have both autocrine and paracrine effects in human islets of Langerhans. The result of the action of GABA through GABA_A receptors on α -cells of the pancreas is the production of glucagon, on β -cells — insulin secretion [10].

Disturbances in GABA signaling have significant consequences in several physiological processes in the liver, as well as liver diseases. Today, there is a sufficient number of scientific reports that GABAergic innervation of the liver not only exists, but may also play an important role in the regulation of liver development and function. Activation of GABAergic processes can protect the liver from toxic damage to hepatocytes, and GABA production by hepatocytes plays a key role in the regulation of blood glucose and feeding behavior in obesity; therefore, reducing GABA in the liver improves insulin sensitivity [11].

GABA has been reported to affect cardiovascular regulation through central and peripheral GABAergic mechanisms. A systematic review and meta-analyses show that oral GABA reduces blood pressure in patients with high normal blood pressure and stage 1 hypertension [12]. GABA_A receptor activation/inhibition affects post-infarction ventricular remodeling by modulating monocyte/macrophage subsets [13]. Atrioventricular node pacemaker cells have been shown to have an intrinsic GABAergic system [14]. Along with GABAergic vesicles, GABA metabolic enzymes, receptors, and transporters have been identified in atrioventricular node pacemaker cells. In the same study, the authors suggest that the endogenous GABAergic system, by ensuring consistent atrioventricular contraction, plays a key role in the conduction of impulses from the atria to the ventricles.

AKI is known to modulate the CNS, and the end result is an increase in central sympathetic influences, which ex-

acerbates kidney damage [15]. In CKD, renal denervation modulates sympathetic outflow also through GABAergic mechanisms [16]. Stimulation of GABA_B receptors in the CNS mediates the preventive effect of GABA in AKI due to inhibition of increased renal sympathetic activity during renal ischemia/reperfusion [17]. Functional relationship between the kidneys and the CNS through GABA was confirmed by research [18], where it was established that afferent renal nerves are involved in GABAergic changes in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. Renal afferents are known to play a crucial role in the regulation of renal function, being activated by changes in pressure, fluid composition and oxygen levels in the kidneys. It is suggested that an increase in GABAergic inputs to the paraventricular nucleus occurs to attenuate sympathetic excitation in renovascular hypertension in rats, carrying information from the kidneys to the CNS.

It is worth noting that sympathetic activation increases the expression of the renin-angiotensin system, the synthesis of its components and the release into the circulatory system [19, 20]. When the renin-angiotensin system, which controls blood pressure and sodium homeostasis, is overactivated, its sodium-retaining effect is mediated by intrarenal and extrarenal, including central, mechanisms [21]. Evidence for the involvement of GABA in the integrated effects of the renin-angiotensin system in the kidneys, cardiovascular system, and CNS comes from studies indicating the dependence of GABAergic synaptic inputs in the CNS on the activity of angiotensin II [22].

Thus, the role of the GABAergic system in renal function has been practically established. The hypothesis of the existence of a renal GABAergic system has received evidence from the study on the effects of GABA on the prevention of renal pathology and the identification of GABA components in the kidneys. Studies in rats with hypertension and CKD showed that GABA_B receptor expression in the CNS was increased, central GABA levels were reduced in the cerebrospinal fluid, and peripheral GABA levels were increased in serum. Renal denervation in CKD restored glutamate decarboxylase (GAD) activity, similar to the effect observed with baclofen (a GABA_B receptor agonist), and systemic administration of gabapentin (a GABA analog) reduced blood pressure. It has been shown that improving GABA system dysfunction prevents the development and reduces the severity of cardiorenal syndrome in rats with CKD [23].

Of particular note is the information about the specificity of the distribution of GABA components in the nephron. An understanding of the peculiarities of the localization of the renal components of the GABAergic system provides an understanding of the functional significance of this amino acid in renal processes, the mechanisms of interaction between the nervous system and the kidneys through the GABA system, which is of great importance for the progress of knowledge in the field of the theory of diseases based on the patterns of pathology development [24].

Studies on the expression of the GABAergic system in non-neuronal tissues have shown that each of its components is present in the kidneys. Analysis of the presence of

GABA-like immunoreactivity (GABA-LI) in the rat kidney using light and electron microscopy revealed GABA-positive structures in vibratome sections of the medulla and cortex [25]. The specific distribution of GABA in the tubular epithelium demonstrated the functional significance of this amino acid in the transport processes in the tubules. Thus, the distribution of GABA-LI was heterogeneous: the inner strip of the outer medulla was most strongly and almost uniformly labeled, while GABA-LI in the cortical substance was mostly limited to only a few tubules. GABA-positive structures included epithelial cells of the thin and thick ascending parts of the loop of Henle, connecting tubules and collecting tubules. In GABA-positive connecting tubules and collecting tubules, immunoreactivity was present in the cytoplasm of approximately half of the epithelial cells. As shown by electron microscopy in this study, the labeled cells in the collecting tubules were light (principal) cells.

Analysis of GABA-related RNA template molecules by RT-PCR revealed a unique set of GABA receptor subunits and subtypes in the kidneys of Wistar-Kyoto rats [26]. Thus, in the renal cortex, as in the cerebral cortex of Wistar-Kyoto rats, the expression of GABA_A receptor subunits, $\alpha 1$, $\beta 3$, δ , ϵ , π , was detected, mainly in the apical region of the cortical tubules. Immunofluorescence study of protein localization showed that the $\alpha 1$ subunit is widely distributed in the proximal tubules; $\beta 3$ subunits were observed in the proximal tubules, in particular in tall cells and cells with a structure similar to a brush border, as well as in the distal tubules. The staining of the π subunit was mainly in the distal tubules and to a lesser extent in the proximal tubules. At the same time, immunoblotting showed that the kidneys can express similar or higher amounts of $\beta 3$, $\rho 1$ subunits than the brain. Both subtypes of GABA_B receptors, R1 and R2, and the $\rho 1$ and $\rho 2$ subunits of the GABA_C receptor were also found in the rat kidney cortex. At the same time, GAD enzymes involved in the synthesis of GABA, GAD67 and GAD65, the GABA transporter, GAT2, and the GABA-transaminase enzyme that metabolizes GABA were expressed in the rat kidney, which, according to these scientists, suggests the existence of a local renal GABAergic system with an autocrine/paracrine mechanism.

It is worth noting that 90 % of the renal cortex is made up of renal tubules, which play an important role in homeostasis and are the structures with the greatest energy needs of the kidneys. Tubular segments (proximal and distal segments, nephron loop, collecting tubules) have unique reabsorption properties, most pronounced in the cells of the proximal convoluted tubules. Under normal conditions, all glucose, amino acids, 65 % of sodium ions and water are reabsorbed in the proximal segment; sodium, potassium and chloride ions are reabsorbed together through a symporter in the thick ascending limb of the loop of Henle; in the distal segment, as in the collecting tubules, primary active transport of sodium ions occurs on the basolateral membrane and secondary — on the apical membrane [27]. The energy supply of tubular reabsorption is carried out by Na⁺/K⁺-ATPase, which is able to modulate the sensitivity and expression of neurotransmitter receptors, in particular GABA and NMDA; therefore, it participates in the control of the

functions of membrane neurotransmitter receptors [28]. In turn, modulation of Na⁺/K⁺-ATPase activity by endo- and exogenous ligands alters transtubular transport in the kidneys, suggesting a relationship between this pump and the renal GABA system.

Given the presence of the GABAergic system in the kidneys, a study was conducted on the influence of the GABA/glutamate system on the vasoactive response from renal microvessels [29]. The results demonstrate for the first time that activation of endogenous GABA and NMDA receptors in the kidneys significantly alters microvascular diameter with important consequences for renal blood flow. The GABA- and Glu-mediated effects on renal capillaries revealed in this study were surprisingly similar to their central regulatory effects on the CNS capillaries. It was noted that since dysregulation of renal blood flow is associated with CKD, alterations in the GABA system may have a significant impact on long-term renal function.

The important role of GABA in renal physiology and pathology is evidenced by the results of studies on its renoprotective effects. GABA-enriched salt has a protective effect against the negative impact of high salt intake in patients with cisplatin-induced nephrotoxicity, which is characterized by suppression of hematological and biochemical toxicity, renal cell apoptosis, and renal inflammation [30]. GABA administration significantly improved the markedly elevated blood urea nitrogen and creatinine levels and decreased creatinine clearance in the progression of glycerol-induced renal failure, and fractional excretion of sodium ions was also reduced [31].

The first study to investigate the immunomodulatory mechanisms of GABA in renal failure demonstrated the effects of GABA on renal inflammation both *in vivo* and *in vitro*. GABA regulates renal inflammation by significantly reducing serum inflammatory markers, induction of monocyte migration, and the number and infiltration of macrophages, which are crucial for the initiation of renal inflammation. The results suggested that GABA has a protective effect against renal injury [32]. The use of a combination of amikacin and GABA without/with loading on chitosan nanoparticles confirmed the protective effects of GABA against amikacin nephrotoxicity, as it improves renal function, oxidative stress and demonstrates a significant homeostatic role mediated by the suppression of inflammatory cytokines of the Th1, Th2 and Th17 types [33].

Recent studies have revealed a novel role for GABA in combating oxidative stress under high glucose conditions. In Mongolian sheep kidney cells, GABA markedly increased cell viability and effectively mitigated oxidative damage induced by high glucose stress through upregulation of antioxidant genes and regulation of metabolic pathways, suggesting a potential mechanism for adaptation to extreme conditions [34]. The antioxidant effects of GABA are linked to its impact on mitochondria [35, 36]. The kidneys, especially the cells of the proximal tubules, are rich in mitochondria, so nephrotoxicity of drugs is manifested, in particular, by mitochondrial damage [37]. GABA type A receptor-associated protein is a protein that plays a role in stabilizing GABA_A receptors and is involved in mitophagy.

By removing dysfunctional mitochondria from renal tubular epithelial cells, reducing local inflammation and oxidative damage, activation of mitophagy is protective in AKI [38].

Of particular note are reports of nephrotropic effects of pharmacological neuromodulators that act through the GABAergic system. Piracetam, a nootropic drug, a cyclic derivative of GABA, improves markers of renal function such as urea and creatinine, reduces histological damage, the presence of inflammatory cells in the renal tubules, and inhibits apoptosis in cisplatin-induced nephrotoxicity [39]. At the same time, the use of GABA analogues for adequate control of postoperative pain was associated with a risk (higher for gabapentin compared to pregabalin) of decreased kidney function and the development of CKD [40]. Use of the tranquilizer diazepam, which increases GABA receptor sensitivity, is associated with an increased risk of AKI in children [41]. Valproic acid, whose anticonvulsant activity is provided by inhibition of the enzyme GABA-transaminase and GABA reuptake in brain tissues, can cause obvious damage to the renal tubules, which is associated with proximal tubular mitochondrial toxicity [42]. The renal effects of new-generation anticonvulsants with anxiolytic activity, neurosteroids (ganaxolone), which, like their endogenous analogues, activate extrasynaptic GABA_A receptors, have not yet been studied. However, their need for complex molecules to enhance biopharmaceutical properties such as β -cyclodextrin raises the risk of nephrotoxicity, especially in renal disease [43].

As noted above, GABA receptor subunits are widely represented in the renal tubules, which probably causes a similar damaging effect of other drugs with nephrotoxicity (antimicrobials, cytostatics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs), mainly in the proximal segment of the nephron. The presence of GABA receptors in vascular smooth muscle receptors determines the vascular mechanisms of renal effects. The following should be noted here: not only components of the GABAergic system can be targets; the pharmacological action of GABA analogues, like any drugs, has a multifactorial dependence; the function of GABA receptors in the kidneys has not been definitively determined; the activity of GABA receptor subunits is specific and depends on their structure and function; the direct and indirect mechanisms of GABA in the norm and pathophysiology of the kidneys remain completely unknown. At the same time, taking into account the broad relationships of GABA in the functional and metabolic continuum of the body, its diverse reactions in non-neuronal tissues, and the spectrum of protective effects, research on the renal GABA system, the search and application of effective and safe approaches to pathogenetic therapy of kidney pathology remain relevant for GABAergic strategies.

References

1. Tanaka S, Okusa MD. Crosstalk between the nervous system and the kidney. *Kidney Int.* 2020 Mar;97(3):466-476. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.032.
2. Rajamani K. The Cerebro-Renal System — Anatomical and Physiological Considerations. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021 Sep;30(9):105541. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105541.
3. Ochoa-de la Paz LD, Gulas-Cañizo R, Ruiz-Leyja ED, Sánchez-Castillo H, Parodi J. The role of GABA neurotransmitter in the human central nervous system, physiology, and pathophysiology. *Revista Mexicana de Neurociencia.* 2021;22(2):67-76. doi: 10.24875/rmn.20000050.
4. Ngo DH, Vo TS. An Updated Review on Pharmaceutical Properties of Gamma-Aminobutyric Acid. *Molecules.* 2019 Jul 24;24(15):2678. doi: 10.3390/molecules24152678.
5. Jewett BE, Sharma S. Physiology, GABA. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513311/>.*
6. Ghit A, Assal D, Al-Shami AS, Hussein DEE. GABA_A receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *J Genet Eng Biotechnol.* 2021 Aug 21;19(1):123. doi: 10.1186/s43141-021-00224-0.
7. Kmet OG, Filipets ND, Kmet TI, Hrachova TI, Vepriuk YM, Vlasova KV. Pharmacological correction of cognitive disorders in experimental neurodegeneration caused by 2 type diabetes mellitus. *Problems of Endocrine Pathology.* 2019;70(4):52-59. doi: 10.21856/j-PEP.2019.4.07.
8. Sears SM, Hewett SJ. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance. *Exp Biol Med (Maywood).* 2021 May;246(9):1069-1083. doi: 10.1177/1535370221989263.
9. Wan Y, Wang Q, Prud'homme GJ. GABAergic system in the endocrine pancreas: a new target for diabetes treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015 Feb 3;8:79-87. doi: 10.2147/DMSO.S50642.
10. Hagan DW, Ferreira SM, Santos GJ, Phelps EA. The role of GABA in islet function. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Sep 29;13:972115. doi: 10.3389/fendo.2022.972115.
11. Geisler CE, Ghimire S, Bruggink SM, Miller KE, Weninger SN, et al. A critical role of hepatic GABA in the metabolic dysfunction and hyperphagia of obesity. *Cell Rep.* 2021 Jun 29;35(13):109301. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109301.
12. Yoshida K, Sunao S, Shingo T. Blood pressure-lowering effect of oral intake of gamma-aminobutyric acid (GABA) — an updated systematic review with meta-analysis. *Jpn Pharmacol Ther.* 2024;52(8):901-926.
13. Bu J, Huang S, Wang J, Xia T, Liu H, et al. The GABA A Receptor Influences Pressure Overload-Induced Heart Failure by Modulating Macrophages in Mice. *Front Immunol.* 2021 May 31;12:670153. doi: 10.3389/fimmu.2021.670153.
14. Liang D, Zhou L, Zhou H, Zhang F, Fang G, et al. A GABAergic system in atrioventricular node pacemaker cells controls electrical conduction between the atria and ventricles. *Cell Res.* 2024 Aug;34(8):556-571. doi: 10.1038/s41422-024-00980-x.
15. Wang Y, Liu S, Liu Q, Lv Y. The Interaction of Central Nervous System and Acute Kidney Injury: Pathophysiology and Clinical Perspectives. *Front Physiol.* 2022 Mar 4;13:826686. doi: 10.3389/fphys.2022.826686.
16. Nishihara M, Takesue K, Hirooka Y. Renal denervation enhances GABA-ergic input into the PVN leading to blood pressure lowering in chronic kidney disease. *Auton Neurosci.* 2017 May;204:88-97. doi: 10.1016/j.autneu.2016.09.018.
17. Kobuchi S, Tanaka R, Shintani T, Suzuki R, Tsutsui H, et al. Mechanisms underlying the renoprotective effect of GABA against ischaemia/reperfusion-induced renal injury in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015 Mar;42(3):278-86. doi: 10.1111/1440-1681.

18. Milanez MIO, Veiga AC, Martins BS, Pontes RB, Bergamaschi CT, et al. Renal Sensory Activity Regulates the γ -Aminobutyric Acidergic Inputs to the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus in Goldblatt Hypertension. *Front Physiol.* 2020 Dec 15;11:601237. doi: 10.3389/fphys.2020.601237.
19. Filipets N, Gozhenko A, Ivanov D, Filipets O, Gabunia L. Regulatory mechanisms for maintaining homeostasis of sodium ions. *Kidneys.* 2022;11(3):175-180. doi: 10.22141/2307-1257.11.3.2022.378.
20. Filipets ND, Ivanov DD, Gozhenko AI. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers as the main pathogenetic approach of drug nephroprotection. *Kidneys.* 2019;8(1):34-39. doi: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157794.
21. Filipets ND. Local renin-angiotensin system in cerebro-renal continuum (review). *Actual Problems of Transport Medicine.* 2019;1(55):41-47. doi: 10.5281/zenodo.2612929.
22. Li DP, Pan HL. Angiotensin II attenuates synaptic GABA release and excites paraventricular-rostral ventrolateral medulla output neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005 Jun;313(3):1035-45. doi: 10.1124/jpet.104.082495.
23. Chen HH, Cheng PW, Ho WY, et al. Renal Denervation Improves the Baroreflex and GABA System in Chronic Kidney Disease-induced Hypertension. *Sci Rep.* 2016;6:38447. doi: 10.1038/srep38447.
24. Gozhenko AI. Theory of disease: monograph. Odessa: Phoenix; 2017. 236 p.
25. Párducz A, Dobó E, Wolff JR, Petrusz P, Erdő SL. GABA-immunoreactive structures in rat kidney. *J Histochem Cytochem.* 1992 May;40(5):675-80. doi: 10.1177/40.5.1573248.
26. Takano K, Yatabe MS, Abe A, Suzuki Y, Sanada H, et al. Characteristic expressions of GABA receptors and GABA producing/transporting molecules in rat kidney. *PLoS One.* 2014 Sep 4;9(9):e105835. doi: 10.1371/journal.pone.0105835.
27. Ogbouiro I, Tuma F. Physiology, Renal. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538339/>.
28. Pivovarov AS, Calahorra F, Walker RJ. Na⁺/K⁺-pump and neurotransmitter membrane receptors. *Invert Neurosci.* 2018 Nov 28;19(1):1. doi: 10.1007/s10158-018-0221-7.
29. Wildman SS, Dunn K, Van Beusecum JP, Inscho EW, Kelley S, et al. A novel functional role for the classic CNS neurotransmitters, GABA, glycine, and glutamate, in the kidney: potent and opposing regulators of the renal vasculature. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2023 Jul 1;325(1):F38-F49. doi: 10.1152/ajprenal.00425.2021.
30. Lee H, Ji SY, Hwangbo H, Kim MY, Kim DH, et al. Protective Effect of Gamma Aminobutyric Acid against Aggravation of Renal Injury Caused by High Salt Intake in Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 3;23(1):502. doi: 10.3390/ijms23010502.
31. Kim HY, Yokozawa T, Nakagawa T, Sasaki S. Protective effect of gamma-aminobutyric acid against glycerol-induced acute renal failure in rats. *Food Chem Toxicol.* 2004 Dec;42(12):2009-14. doi: 10.1016/j.fct.2004.06.021.
32. Huang HY, Hsu T, Lin BF. Gamma-aminobutyric acid decreases macrophages infiltration and suppresses inflammatory responses in renal injury. *Journal of Functional Foods.* 2019;60:103419. doi: 10.1016/j.jff.2019.103419.
33. Madbouly N, Ooda A, Nabil A, Nasser A, Ahmed E, Ali F, et al. The renoprotective activity of amikacin-gamma-amino butyric acid-chitosan nanoparticles: a comparative study. *Inflammopharmacology.* 2024 Aug;32(4):2629-2645. doi: 10.1007/s10787-024-01464-5.
34. Su R, Chang L, Zhou T, Meng F, Zhang D. Effects of GABA on Oxidative Stress and Metabolism in High-Glucose Cultured Mongolian Sheep Kidney Cells. *Int J Mol Sci.* 2024 Sep 18;25(18):10033. doi: 10.3390/ijms251810033.
35. Kmet OG, Filipets ND, Rohovyi YuYe, Hrachova TI, Vepriuk YM, Vlasova KV. Assessment of carbacetam effect with cerebral mitochondrial dysfunction of rats with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrine Pathology.* 2020;73(3):16-24. doi: 10.21856/j-PEP.2020.3.02.
36. Kmet O, Filipets N, Yaremii I, Kmet T, Vepriuk Y, Hrachova T. Experimental assessment of carbacetam effect on the cerebral mitochondria under conditions of scopolamine-induced Alzheimer's disease. *Arch Balk Med Union.* 2020;55(1):14-21. doi: 10.31688/ABMU.2020.54.5.01.
37. Gai Z, Gui T, Kullak-Ublick GA, Li Y, Visentin M. The Role of Mitochondria in Drug-Induced Kidney Injury. *Front Physiol.* 2020 Sep 4;11:1079. doi: 10.3389/fphys.2020.01079.
38. Su L, Zhang J, Gomez H, Kellum JA, Peng Z. Mitochondria ROS and mitophagy in acute kidney injury. *Autophagy.* 2022;19(2):401-414. doi: 10.1080/15548627.2022.2084862.
39. El-Dessouki AM, Alzokaky AA, Raslan NA, Ibrahim S, Salama LA, Yousef EH. Piracetam mitigates nephrotoxicity induced by cisplatin via the AMPK-mediated PI3K/Akt and MAPK/JNK/ERK signaling pathways. *Int Immunopharmacol.* 2024 Aug 20;137:112511. doi: 10.1016/j.intimp.2024.112511.
40. He Y, Mo L, Li J, Lu D, Niu J, et al. Association of perioperative initiation of gabapentin versus pregabalin with kidney function: a target trial emulation study. *Front Med (Lausanne).* 2024 Dec 10;11:1488773. doi: 10.3389/fmed.2024.1488773.
41. Zhang M, Huang L, Zhu Y, et al. Diazepam exposure associated with an increased risk of acute kidney injury in children: an observational cohort study. *BMC Pediatr.* 2025;25:159. doi: 10.1186/s12887-025-05494-y.
42. Anguissola G, Leu D, Simonetti GD, et al. Kidney tubular injury induced by valproic acid: systematic literature review. *Pediatr Nephrol.* 2023;38:1725-173. doi: 10.1007/s00467-022-05869-8.
43. Reddy DS. Neurosteroids as Novel Anticonvulsants for Refractory Status Epilepticus and Medical Countermeasures for Nerve Agents: A 15-Year Journey to Bring Ganaxolone from Bench to Clinic. *J Pharmacol Exp Ther.* 2024 Jan 17;388(2):273-300. doi: 10.1124/jpet.123.001816.

Received 10.05.2025
 Revised 26.06.2025
 Accepted 10.07.2025

Information about authors

N.D. Filipets, MD, PhD, Professor, Department of Pharmacology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8582-6685>
 D.D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nephrology and Extracorporeal Technologies, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>
 O.V. Gerush, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacy, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9100-0070>

O.O. Filipets, PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Psychiatry and Medical Psychology named after S.M. Savenko, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9566-4277>

O.H. Kmet, MD, PhD, Professor, Department of Pharmacology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0336-1103>

N.M. Fundiur, PhD, Associate Professor, Department of Hygiene and Ecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5336-0355>

K.V. Slobodian, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7872-6731>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Authors' contribution. Filipets N.D. — concept and design of the work, search and processing of the material, writing the text; Ivanov D.D., Gerush O.V., Filipets O.O. — search and processing of the material, writing the text; Kmet O.H. — writing the text; Fundiur N.M., Slobodian K.V. — literature analysis.

Філіпець Н.Д.¹, Іванов Д.Д.², Геруш О.В.¹, Філіпець О.О.¹, Кметь О.Г.¹, Фундіур Н.М.¹, Слободян К.В.¹

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Гамма-аміномасляна кислота як ланка механізмів цереброренальних взаємозв'язків

Резюме. Наявність багатьох спільних аспектів в авторегуляторних механізмах і процесах забезпечення сталості внутрішнього середовища зумовлює унікальність цереброренальної системи. Гамма-аміномасляний кислоти (ГАМК), окрім ключової координаторної ролі в активності мозку і його метаболізмі, притаманні регуляторні впливи в ненейрональних тканинах. Беручи до уваги те, що існує взаємозв'язок між рівнями ГАМК і функціональним та метаболічним станом інших органів і систем, метою роботи є зосередження уваги на наукових відомостях щодо локальних ГАМКергічних систем, розташування їхніх компонентів у нефроні та ренальних

впливів ГАМК за різних умов. Поруч із тим, що ГАМК має терапевтичний потенціал проти гострого пошкодження і хронічної хвороби нирок, фармакологічні модулятори ГАМК можуть спровокувати нефротоксичність. Причини різноманітності ниркових реакцій під впливом ГАМК і агентів з агоністичною активністю мають багатофакторну природу, що слід брати до уваги, а в межах ГАМКергічних стратегій потрібно шукати та застосовувати ефективні й безпечні терапевтичні підходи.

Ключові слова: гамма-аміномасляна кислота; цереброренальна система; механізми взаємозв'язків

Іськів М.Ю.^{1,2}, Добрик Д.С.³, Глогусь В.С.¹

¹ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна

²ВПНЗ «Львівський медичний університет», м. Львів, Україна

³ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів, Україна

Нефрологічні аспекти синдрому Барде — Бідля у педіатричній практиці: клінічний випадок і літературні дані

Резюме. Синдром Барде — Бідля (СББ) — це автосомно-рецесивна ціліопатія, яка характеризується пігментним ретинітом, ожирінням і пов'язаними з ним ускладненнями, постаксіальною полідактилією, когнітивними порушеннями, гіпогонадотропним гіпогонадизмом та/або сечостатевидами вадами, а також вадами розвитку нирок та/або захворюванням паренхіми нирок. Традиційно діагностика СББ відбувалася на основі клінічних проявів захворювання з подальшим підтвердженням діагнозу за допомогою генетичного тестування. Однак клінічні ознаки СББ мають різний час маніфестації, що може відтермінувати діагностичний процес. Середній вік встановлення діагнозу СББ становить 8–9 років, проте наявність вроджених аномалій нирок у поєднанні з іншими ознаками, які можна виявити пренатально або при народженні, як-от полі- або синдактилія, дають підстави для включення СББ у діагностичний пошук суттєво раніше. Окрім того, наявність аномалії нирок і сечостатевої системи призводить до виникнення хронічної хвороби нирок (ХХН). У частини пацієнтів ХХН може прогресувати до ниркової недостатності, що є основною причиною смертності серед пацієнтів із СББ. У статті наведені дані щодо можливих ознак СББ, ролі ураження нирок у діагностиці СББ, а також інші синдроми, клінічні прояви яких потребують диференціації з СББ. Також розглянутий клінічний приклад пацієнта з СББ, який проявлявся полідактилією, дистрофією сітківки, надмірною масою тіла, іншими вродженими вадами й ураженням нирок, що дало можливість запідозрити та встановити діагноз СББ у віці 3 років. Хоча СББ не має специфічного лікування, раннє виявлення дає можливість залучити мультидисциплінарну команду до ведення пацієнта та знизити ризики виникнення тяжких ускладнень, таких як ХХН.

Ключові слова: синдром Барде — Бідля; ціліопатії; нирки; ниркова недостатність; діти

Вступ

Спадкові захворювання, що призводять до розвитку аномалій або дегенеративних змін, як-от полікістоз нирок, нефронофтиз, пігментний ретиніт та інших, відносять до ціліопатій — сучасного поняття, яке описує хвороби, спричинені порушенням функції війкоподібних клітинних органел, відомих як цилії. Одним із представників ціліопатій є синдром Барде — Бідля (СББ) (Bardet-Biedl syndrome (BBS), OMIM 209900). Це мультисистемна автосомно-рецесивна ціліопа-

тія, що характеризується переважно пігментною дистрофією сітківки [1], ожирінням і пов'язаними з ним ускладненнями [2], постаксіальною полідактилією [3], когнітивними порушеннями [4], гіпогонадотропним гіпогонадизмом та/або сечостатевидами вадами [2], а також вадами розвитку нирок та/або захворюванням паренхіми нирок [5, 6]. Це захворювання, спричинене біалельними патогенними варіантами із втратою функції щонайменше у 26 генах переважно групи BBS [7]. Мутації у *BBS1* — *BBS18* становлять близько 70–80 % ви-

падків у всьому світі, 50 % діагнозів у західних країнах зумовлені мутаціями у генах *BBS1*, *BBS2* та *BBS10* [8].

Клінічні ознаки та діагностика. Традиційно за відсутності доступних методів молекулярної генетичної діагностики СББ діагностувався за сукупністю наявних клінічних ознак. Клінічні прояви СББ поділяються на основні та другорядні. Форсайт і Білз [9] рекомендують встановлювати клінічний діагноз СББ за наявності 4 основних проявів або 3 основних і 2 додаткових ознак.

До основних ознак належать пігментна дистрофія сітківки, ожиріння центрального генезу, постаксіальна полідактилія, когнітивні порушення, гіпогонадізм і порушення сечостатевої системи, захворювання нирок. До другорядних ознак — інші неврологічні та психіатричні відхилення, порушення нюху, аномалії ротової порожнини та зубів, серцево-судинні або торакальні аномалії, аномалії шлунково-кишкового тракту й ендокринні або метаболічні порушення.

Однак застосування цих критеріїв має певні обмеження. Виникнення багатьох клінічних симптомів відбувається у різні вікові періоди, відповідно, чутливість запропонованих діагностичних критеріїв є низькою, особливо у ранньому віці. Необхідно періодично переглядати клінічні прояви у пацієнтів із підозрою на діагноз СББ. Також для СББ характерна значна варіабельність клінічних проявів, у метааналізі 2019 р. [7] було описано, що деякі особи, які є гомозиготами або складними гетерозиготами за патогенними варіантами генів, асоційованих із СББ, не відповідають запропонованим критеріям.

Серед ознак СББ одними з ключових є ураження нирок і сечовивідних шляхів, оскільки вони є однією з основних причин смертності пацієнтів з СББ. Ураження нирок при СББ включають структурні аномалії, ураження паренхіми, а також можливі ураження сечовивідних шляхів, такі як везикоуретеральний рефлюкс [6]. Серед структурних аномалій зустрічаються підковоподібна, ектопічна, подвійна або відсутня нирка, а також диспластичне кістозне ураження нирок, яке може варіювати від поодиноких однобічних до множинних двобічних кіст.

Порушення функції й аномалії розвитку нирок є провідними причинами захворюваності та смертності у пацієнтів із СББ, проте їхня тяжкість залежить від конкретних варіантів мутацій [10].

Під час пренатальної діагностики можна виявити нефромегалію із підвищеною ехогенністю нирок і кістозними змінами, які часто можна сплутати з автосомно-рецесивним полікістозом нирок [11]. Також описуються випадки ранньої смертності, пов'язаної з виникненням водянки плода та критичного порушення функції нирок [6].

Менше ніж у 10 % дітей із СББ виникає тяжка ниркова недостатність, а приблизно третина хворих має легкі форми хронічної хвороби нирок (ХХН) [5]. І хоча ниркова недостатність може виникнути у будь-якому віці, серед дітей її маніфестація переважно відбувається протягом першого року життя [5].

Гіпостенурія, тобто знижена здатність концентрувати сечу, що призводить до поліурії та полідипсії, спо-

стерігається на всіх стадіях ХХН при СББ, її наявність може бути потенційним раннім маркером несприятливого прогнозу для функції нирок [12, 13].

Інші супутні захворювання, також характерні для СББ, зокрема артеріальна гіпертензія та цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), можуть впливати на прогресування ХХН. Також у дорослих у 5–10 % випадків можуть виникати урологічні ускладнення, включаючи нейрогенний сечовий міхур і обструкцію відтоку сечі з сечового міхура [5].

Диференційна діагностика. СББ має спільні риси з іншими синдромами як за генотипом, так і за фенотипом, особливо у контексті ураження нирок. Наприклад, синдром Меккеля часто призводить до внутрішньоутробної смерті через тяжкі вади органів. Для цього захворювання характерні потиличне менінгоенцефалоцеле, дисплазія нирок, гіпоплазія легень, situs inversus і полідактилія [14]. На легшому кінці спектра один варіантний алель із втратою функції гена *SERP290* може спричинити нефронофтиз у дорослому віці. Нефронофтиз — часта причина термінальної стадії ниркової недостатності, що характеризується наявністю кіст у кортикомедулярній зоні нирок.

Ще одна ціліопатія, яка клінічно нагадує СББ, — синдром Альстрьома, автосомно-рецесивне захворювання, викликане варіантами гена *ALMS1*. *ALMS1* кодує білок базального тільця війок, і з часом його відсутність призводить до втрати війок, особливо у проксимальних каналцях нирок [15]. При СББ утворення війок майже не порушується, однак порушується їхня функція. Також у пацієнтів із синдромом Альстрьома може спостерігатися дистрофія сітківки, раннє ожиріння, гіпогонадізм і порушення функції нирок, що також характерно для СББ. Для пацієнтів із синдромом Альстрьома не характерні полідактилія або когнітивні порушення. Однак у них можуть фіксуватися нейро-сенсорна втрата слуху, низький зріст, дилатаційна кардіоміопатія і вищий ризик ЦД2.

Мета: продемонструвати клінічний випадок СББ в Україні, а також звернути увагу лікарів-педіатрів і лікарів-нефрологів на клінічні ознаки СББ та інших ціліопатій у дітей.

Клінічний випадок

У відділення педіатрії надійшов хлопчик 5 років зі скаргами батька на хронічні запори (на момент надходження запор тривав 10 днів), відставання у психомоторному розвитку (не говорить, має порушення координації) та надмірну масу тіла.

В анамнезі життя: хлопчик народився від II вагітності з гестаційними віком 36 тиж., масою 2800 г, довжиною 51 см. Оцінка за шкалою Апгар 7/8 балів. Матері дитини 42 роки, українка за національністю, батькові — 45 років, кавказької національності (назвав себе мусульманином). В обох батьків це другий шлюб. У матері старша дитина 15 років, здорова. У батька на батьківщині 2 дітей, 14 та 10 років, здорові. Під час вагітності мати перенесла загрозу викидня та ГРВІ у третьому триместрі.

При народженні у хлопчика були виявлені полідактилія (шостий палець на кисті та стопі), синдактилія (зрощення III та IV пальців на лівій кисті та лівій стопі), двобічний крипторхізм. Також із раннього віку відзначалися звуження очних щілин, виражений лордоз, деформації голови. Оскільки дитина не отримувала вітамін D із профілактичною метою, деформації кісткової системи розцінювалися як можливі прояви рахіту.

У хлопчика відставання у психомоторному розвитку — самостійно почав сидіти в 11 місяців, ходити у 18 місяців, досі не говорить. Від народження часті запори. З 2-го року життя у дитини швидке збільшення маси тіла, у 3 роки вона досягла 19 кг, що відповідає 99-му перцентилу.

На 3-му році клінічно було запідозрено СББ. Було проведено молекулярно-генетичне дослідження, за результатами якого у дитини виявлено мутації в екзоні 2 гена *BBS10* c.271dupT і c.583G>A (p.G180E) у компауд-гетерозиготному стані, успадковані від батька та матері, які є здоровими носіями, що дало змогу встановити діагноз СББ.

Під час об'єктивного обстеження на момент надходження у відділення фіксуються такі ознаки: дисморфізм обличчя (гіпертелоризм, глибоко розташовані маленькі очі), аномалії розташування зубів (хлопчик має труднощі з пережовуванням їжі), виражений лордоз, ознаки хірургічної корекції пальців верхніх і нижніх кінцівок; маса тіла становить 25,4 кг, що перевищує 99-й перцентиль; під час огляду хлопчик не встановлює контакт, не відповідає на звернення, є порушення координації. З боку легень та серця при фізикальному обстеженні змін не виявлено. Живіт через здуття та надмірний шар жирової клітковини не піддавався глибокій пальпації.

Дитині було проведено загальний і біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, УЗД внутрішніх органів; дитина була оглянута дитячим ендокринологом, дитячим офтальмологом, дитячим урологом і дитячим нефрологом.

Показники загального аналізу крові та сечі, а також біохімічного аналізу крові були в межах норми. Під час УЗД внутрішніх органів було виявлено зміни: полікістоз нирок, гепатомегалія, дифузні зміни підшлункової залози; щитоподібна залоза — 3,6 мм³, гомогенна.

Дитячим ендокринологом був встановлений діагноз ожиріння II ст., затримка статевого розвитку, нормоглікемія, незначна дисліпідемія. Дитячим офтальмологом під час огляду було виявлено порушення пігментації сітківки у вигляді крапчатості, рефлексії у ділянці макули нечіткі. Дитячим урологом було описано наявність мікропенісу та двобічного крипторхізму. Дитячий нефролог встановив діагноз ХХН I ст. без порушення функції, полікістоз обох нирок.

Обговорення

СББ — це рідкісне генетичне захворювання, яке ще рідше зустрічається на території України. Висока варіабельність за генотипом і фенотипом проявів ускладнює діагностику цього захворювання. Середній вік встанов-

лення діагнозу СББ у дітей становить 8–9 років [16]. Це зумовлено поступовим виникненням основних проявів захворювання, як-от надмірна маса тіла, затримка розумового розвитку та пігментна дистрофія сітківки. Проте наявність інших ознак, які можуть проявлятися як вроджені вади розвитку, зокрема полідактилія, дають підстави запідозрити СББ у більш ранньому віці. До таких проявів належать аномалії нирок і сечовивідної системи. У роботі Simonini та співавт. зазначається, що у 94,7 % пацієнтів із циліопатіями було виявлено підвищену ехогенність нирок, а у плодів із СББ найбільш поширеною основною аномалією нирок був гідронефроз [17]. Автори зазначають, що порушення сечостатевої системи переважають при СББ. Наявність збільшених, гіперехогенних нирок, які імітують сонографічну картину полікістозу нирок, може бути одним із діагностичних маркерів СББ, що було також продемонстровано у дослідженнях Maу та співавт. [18].

Nowak-Ciolek, Szczepanska та співавт. представили когорту з восьми дітей з СББ [19]. Найбільш поширеними симптомами були захворювання нирок, виявлені у всіх дітей, і полідактилія, зафіксована у 6 пацієнтів. Автори зазначають, що початкові ознаки ураження нирок і сечостатевої системи були виявлені ще під час пренатальної діагностики, однак лише незначній кількості хворих було встановлено діагноз на такій ранній стадії. Водночас у жодного пацієнта не було виявлено полідактилію пренатально. Середній вік постановки діагнозу становив 22 місяці. На момент звернення до лікаря порушення функції нирок спостерігалися у семи пацієнтів, полідактилія — у шести пацієнтів з ожирінням, а затримка психомоторного розвитку — у двох.

Atmiş зі співавт. у 2019 р. описали когорту з 23 дітей з СББ з аномаліями нирок [20]. Медіана віку на момент постановки діагнозу становила 84 місяці. У всіх 23 дітей були виявлені аномалії сечовивідних шляхів за даними УЗД. Ці аномалії включали полікістоз (34,8 %), підвищену гіперехогенність нирок (34,8 %), гіпоплазію принаймні однієї нирки (21,7 %) і гідронефроз принаймні однієї нирки (17,4 %). Міхурово-сечовідний рефлюкс і нейрогенний сечовий міхур виявлені в 11,1 і 22,2 % пацієнтів (за даними цистоуретрограми) відповідно, протеїнурія — у 39 %, гіпертензія — у 21,7 %. У шести з 23 дітей (26 %) у цій когорті були доведені мутації у генах *BBS*. П'ятеро з них (83,3 %) мали гомозиготні мутації в гені *BBS10*, а одна з них мала гомозиготну мутацію в гені *BBS2*. У всіх 23 дітей був пігментний ретиніт, у 22 із них (95,6 %) були труднощі з навчанням/когнітивні порушення, а у 17 (82,6 %) — ожиріння. Ураження нирок зараз визнається кардинальною ознакою та найважливішим фактором, що спричиняє смертність при СББ.

Китайські дослідники Wang і співавт. провели комплексний аналіз 4 підтверджених випадків СББ у дітей віком 8–10 років, що спостерігалися у нефрологічному відділенні Пекінської дитячої лікарні [21]. У випадках 1, 2 та 3 в анамнезі була поліурія та полідипсія, у випадку 4 захворювання розпочалося з набряків та олігурії. У всіх спостерігалися незначні зміни в рутинному ана-

лізі сечі. У випадках 3 і 4 спостерігалася невелика або середня протеїнурія. У жодної дитини не було мікроскопічної гематурії. У всіх спостерігався різний ступінь ураження нирок, у випадках 1 та 3 було встановлено ХХН ІІІ ст., у випадку 4 — ХХН V ст. з потребою у діалізі. У всіх випадках спостерігалися очевидні аномалії УЗД сечовивідних шляхів, у 3 з них були хронічні дифузні ураження з утворенням кіст обох нирок. В однієї дитини була дисплазія правої нирки та зрослена нирка.

У нашого пацієнта 5 років є всі основні прояви СББ: полідактилія, пігментна дистрофія сітківки, когнітивні порушення, ожиріння, гіпогонадізм та ураження нирок. Серед другорядних ознак — порушення координації, захворювання кишечника та печінки. І хоча перші ознаки СББ були виявлені одразу після народження, вік встановлення діагнозу був 3 роки, коли відбулася маніфестація інших ознак СББ, як-от надмірна маса тіла та когнітивні порушення. Варто зауважити, що у хлопчика була виявлена мутація гена *BBS10*. Така мутація частіше асоціюється з ураженнями нирок і полідактилією [1], а також вищим індексом маси тіла у віці 2—11 років, що було характерно в описаному нами випадку [22]. Незважаючи на ураження нирок, у представленого пацієнта на цей момент немає ознак розвитку ХХН.

Унікальність такого випадку — у його маніфестації в Україні. Дитина успадкувала два рецесивні гени СББ від батька кавказької національності (для жителів кавказького регіону характерні дефекти в гені *BBS10*) та жінки європейської національності — українки. Однак у попередніх шлюбах в обох батьків були здорові діти.

Висновки

СББ охоплює широкий спектр клінічних ознак, які додатково варіюються залежно від генотипу захворювання. Розпізнавання ранніх ознак, таких як полідактилія та синдактилія, вроджені вади сечостатевої системи й ураження нирок або їх структурні аномалії, мають насторожувати клініцистів щодо можливого діагнозу СББ до моменту маніфестації інших клінічних ознак. Рання діагностика та відповідне клінічне спостереження дають можливість вчасно реагувати на прогресування клінічних ознак захворювання, таких як виникнення ниркової недостатності, що є основною причиною смертності пацієнтів із СББ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Отримання фінансової винагороди за участь у дослідженні або написання рукопису не було. Джерела фінансування досліджень від фармацевтичних компаній, зацікавлених у продажу дослідницьких препаратів, не було, всі дослідження та лікування пацієнта, описаного в рукописі, проводилися за власний кошт. Будь-якого фінансування від організацій, зацікавлених у певних результатах досліджень, під час написання рукопису не було.

Список літератури

1. Denniston AK, Beales PL, Tomlins PJ, Good P, Langford M, Foggensteiner L, et al. Evaluation Of Visual Function And Needs In Adult Patients With Bardet-Biedl Syndrome. *Retina*. 2014;34(11):2282-9. URL: <https://journals.lww.com/00006982-201411000-00016>.
2. Mujahid S, Hunt KF, Cheah YS, Forsythe E, Hazlehurst JM, Sparks K, et al. The Endocrine and Metabolic Characteristics of a Large Bardet-Biedl Syndrome Clinic Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(5):1834-41. URL: <https://academic.oup.com/jcem/article/103/5/1834/4834028>.
3. Schaefer E, Lauer J, Durand M, Pelletier V, Obringer C, Claussmann A, et al. Mesoaxial polydactyly is a major feature in Bardet-Biedl syndrome patients with LZTFL1 (BBS17) mutations. *Clin Genet*. 2014;85(5):476-81. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cge.12198>.
4. Kerr EN, Bhan A, Héon E. Exploration of the cognitive, adaptive and behavioral functioning of patients affected with Bardet-Biedl syndrome. *Clin Genet*. 2016;89(4):426-33. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cge.12614>.
5. Forsythe E, Sparks K, Best S, Borrows S, Hoskins B, Sabir A, et al. Risk Factors for Severe Renal Disease in Bardet-Biedl Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(3):963-70. URL: <https://journals.lww.com/00001751-201703000-00027>.
6. Putoux A, Attie-Bitach T, Martinovic J, Gubler MC. Phenotypic variability of Bardet-Biedl syndrome: focusing on the kidney. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(1):7-15. URL: <http://link.springer.com/10.1007/s00467-010-1751-3>.
7. Niederlova V, Modrak M, Tsyklauri O, Huranova M, Stanek O. Meta-analysis of genotype-phenotype associations in Bardet-Biedl syndrome uncovers differences among causative genes. *Hum Mutat*. 2019;40(11):2068-87. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.23862>.
8. M'hamedi O, Ouertani I, Chaabouni-Bouhamed H. Update on the Genetics of Bardet-Biedl Syndrome. *Mol Syndromol*. 2014;5(2):51-6. URL: <https://karger.com/article/doi/10.1159/000357054>.
9. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(1):8-13. URL: <https://www.nature.com/articles/ejhg2012115>.
10. Zacchia M, Di Iorio V, Trepiccione F, Caterino M, Capasso G. The Kidney in Bardet-Biedl Syndrome: Possible Pathogenesis of Urine Concentrating Defect. *Kidney Dis*. 2017;3(2):57-65. URL: <https://karger.com/article/doi/10.1159/000475500>.
11. Bergmann C. Early and Severe Polycystic Kidney Disease and Related Ciliopathies: An Emerging Field of Interest. *Nephron*. 2019;141(1):50-60. URL: <https://karger.com/article/doi/10.1159/000493532>.
12. Harnett JD, Green JS, Cramer BC, Johnson G, Chafe L, McManamon P, et al. The Spectrum of Renal Disease in Laurence-Moon-Biedl Syndrome. *N Engl J Med*. 1988;319(10):615-8. URL: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198809083191005>.
13. Zacchia M, Blanco FVD, Torella A, Raucchi R, Blasio G, Onore ME, et al. Urine concentrating defect as presenting sign of progressive renal failure in Bardet-Biedl syndrome patients. *Clin Kidney J*. 2021;14(6):1545-51. URL: <https://academic.oup.com/ckj/article/14/6/1545/6024906>.
14. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. Schwartz RS, editor. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1533-43. URL: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1010172>.

15. Li G, Vega R, Nelms K, Gekakis N, Goodnow C, McNamara P, et al. A Role for Alström Syndrome Protein, *Alms1*, in Kidney Ciliogenesis and Cellular Quiescence. *PLoS Genet.* 2007;3(1):e8. URL: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pgen.0030008>.

16. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet.* 1999;36(6):437-46. URL: <https://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmg.36.6.437>.

17. Simonini C, Floeck A, Strizek B, Mueller A, Gembruch U, Geipel A. Fetal ciliopathies: a retrospective observational single-center study. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;306(1):71-83. URL: <https://link.springer.com/10.1007/s00404-021-06265-7>.

18. Mary L, Chennen K, Stoetzel C, Antin M, Leuvrey A, Nourison E, et al. Bardet-Biedl syndrome: Antenatal presentation of forty-five fetuses with biallelic pathogenic variants in known Bardet-Biedl syndrome genes. *Clin Genet.* 2019;95(3):384-97. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cge.13500>

19. Nowak-Ciolek M, Ciolek M, Tomaszewska A, Hildebrandt F, Kitzler T, Deutsch K, et al. Collaborative effort: managing Bardet-

Biedl syndrome in pediatric patients. Case series and a literature review. *Front Endocrinol.* 2024;15. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2024.1424819/full>.

20. Atıms B, Karabay-Bayazit A, Melek E, Bişgin A, Anarat A. Renal features of Bardet-Biedl syndrome: A single center experience. *Turk J Pediatr.* 2019;61(2):186-92. URL: <https://turkijpediatr.org/article/view/673>.

21. Wang H, Fu Q, Shen Y, Liu X, Zhou N, Liang Y, et al. Clinical features of Bardet-Biedl syndrome with renal abnormalities as initial manifestations. *Zhonghua er ke za zhi = Chinese J Pediatr.* 2014;52(8):611-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25224240>.

22. Pomeroy J, Krentz AD, Richardson JG, Berg RL, VanWormer JJ, Haws RM. Bardet-Biedl syndrome: Weight patterns and genetics in a rare obesity syndrome. *Pediatr Obes.* 2021 Feb 22;16(2). URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijpo.12703>.

Отримано/Received 03.08.2025

Рецензовано/Revised 16.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 31.08.2025 ■

Information about authors

Mariana Iskiv, PhD in Medicine, Pediatrician, Medical Geneticist, Research Fellow, Department of Clinical Genetics, Institute of Hereditary Pathology of NAMSU, Lviv, Ukraine; e-mail: iskivmarjana20@gmail.com; phone: +380 (96) 139-49-80; Assistant, Department of Pediatrics and Social Medicine, Private Higher Education Institution "Lviv Medical University", Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7991-685X>

Dmytro Dobryk, PhD in Medicine, Pediatrician-Neonatologist, Assistant, Department of Pediatrics 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: dobrikds@gmail.com; phone: +380 (67) 308-22-43; <https://orcid.org/0000-0003-1257-5541>

Valentyna Hlohus, Pediatrician, Medical Geneticist, Junior Research Fellow, Department of Epidemiology of Congenital and Hereditary Pathology, Institute of Hereditary Pathology of NAMSU, Lviv, Ukraine; e-mail: valentynakrs@gmail.com; phone: +380 (98) 069-26-07; <https://orcid.org/0009-0005-0349-0986>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. There was no financial reward for participating in the study or writing the manuscript. There were no sources of research funding from pharmaceutical companies interested in selling research drugs, all research and treatment of the patient described in the manuscript was carried out at their own expense. Any funding from organizations interested in certain research results is a big deal when writing the manuscript.

M.Yu. Iskiv^{1,2}, D.S. Dobryk³, V.S. Hlohus¹

¹Institute of Hereditary Pathology of NAMSU, Lviv, Ukraine

²Private Higher Education Institution "Lviv Medical University", Lviv, Ukraine

³Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Nephrological aspects of Bardet-Biedl syndrome in pediatric practice: a clinical case and literature review

Abstract. Bardet-Biedl syndrome (BBS) is an autosomal recessive ciliopathy characterized by retinitis pigmentosa, obesity and related complications, postaxial polydactyly, cognitive impairments, hypogonadotropic hypogonadism and/or genitourinary anomalies, as well as developmental defects and/or parenchymal diseases of the kidneys. Traditionally, diagnosis of BBS has relied on the presence of clinical manifestations, with subsequent confirmation through genetic testing. However, clinical features of BBS manifest at various ages, which may delay diagnostic processes. The average age of BBS diagnosis is 8–9 years, but the presence of congenital renal anomalies together with other features, such as polydactyly or syndactyly, which can be detected prenatally or at birth, provides grounds for including BBS in the differential diagnosis much earlier. Additionally, the presence of renal and genitourinary anomalies

results in chronic kidney disease (CKD). In some patients, CKD may progress to renal failure, which is the main cause of mortality among individuals with BBS. This article presents data on possible manifestations of BBS, the role of kidney injury in its diagnosis, as well as other syndromes and clinical features that require differentiation from BBS. A clinical case is also described of a patient with BBS presenting with polydactyly, retinal dystrophy, overweight, other congenital anomalies, and, notably, renal involvement, which enabled suspicion and diagnosis of BBS at the age of 3 years. Although BBS has no specific treatment, early detection allows for the involvement of a multidisciplinary team in patient management and may reduce the risk of severe complications, such as CKD.

Keywords: Bardet-Biedl syndrome; ciliopathies; kidneys; kidney failure; children

Для нотаток

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА ГІГІЄНА МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

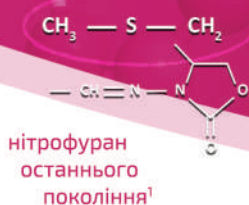
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

Посібник містить вкрай необхідну інформацію для кожного медичного працівника незалежно від напрямку його діяльності. Книга буде надійним помічником у разі виникнення конфліктних або непередбачуваних ситуацій у щоденній практичній діяльності.

AKSIMED.UA



(044) 390-0055



МАКМІРОР

ніфуратель, таб. 200 мг

ЗНАЙДІТЬ ВИХІД З ЛАБІРИНТУ ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ¹⁻⁴

- Широкий спектр дії (трихомонада, мікоплазма, бактеріальна флора)²⁻⁴
- Мінімальний рівень резистентності патогенів²⁻⁴
- Добре проникає в тканину передміхурової залози³⁻⁴



Коротка характеристика лікарського засобу МАКМІРОР, таблетки, вкриті оболонкою. Р/С № UA/5045/01/01, наказ МОЗ України № 07 від 05.01.2017 р. **Склад:** 1 таблетка містить ніфуратель 200 мг. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті оболонкою. **Показання:** вульвовагінальні інфекції, викликані чутливими до препарату збудниками (патогенними мікроорганізмами, трихомонадами, грибами, дріжджами, хламідіями, грибами роду *Candida*). Заворовання сечостатевої системи (цистит, уретрит, пієлонефрит, пієліт). **Протипоказання:** відома індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Вульвовагінальні інфекції. **Дорослі:** 1 таблетка 3 рази на добу після їжі для лікування жінки і її партнера при можливості. Для місцевого лікування використовують Макмірор комплекс, капсули вагінальні м'які або Макмірор комплекс, крем вагінальний. **Важливо:** пацієнтам, які використовують для лікування тільки таблетки, необхідно збільшити дозу до 4 таблеток на добу. Необхідно утримуватися від сексуальних контактів під час лікування, в іншому випадку необхідно використовувати Макмірор комплекс, крем вагінальний перед кожним статевим актом. **Діти від 10 років і старші:** рекомендована доза становить 10 мг на 1 кг на добу, розділена на 2 прийми. Приймають препарат після їди. **Тривалість лікування становить в середньому 10 днів. Інфекції сечовивідних шляхів. Дорослі:** рекомендована доза препарату залежить від тяжкості захворювання і становить 3-6 таблеток на добу (тобто по 200-400 мг) на прийом 3 рази на день після їди. Курс лікування становить в середньому 1-2 тижні. **Діти від 6 років і старші:** рекомендована доза становить 10-20 мг на 1 кг маси тіла на добу, розділена на 2 прийми. Приймають після їжі. Таблетки Макмірор при необхідності можна застосовувати для продовження курсу лікування або повторного циклу лікування інфекцій сечовивідних шляхів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту: рідко (<1/10 000): нудота, гірота в роті, діарея; дуже рідко (<1/10 000): блювання, диспепсія. Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини. Можливі алергічні реакції: дуже рідко (<1/10 000): висипання на шкірі, кропив'янка, свербіж. Порушення з боку нервової системи: периферичні нейропатії. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Клінічно значуща взаємодія препарату з іншими лікарськими засобами не встановлена. **Фармакологічні властивості. Фармакокінетика.** Діючою речовиною Макмірор є похідне нітрофурану — ніфуратель. Дослідження *in vivo* / *in vitro* продемонстрували широкий спектр дії проти мікроорганізмів, що викликають інфекції сечостатевої системи, також властива антипротозойна і протигрибкова активність. Ніфуратель є протибактеріальним засобом для грамнегативних і грампозитивних аеробних і анаеробних бактерій. Ніфуратель не діє на *Lactobacillus* spp. Ніфуратель не викликає перехресну резистентність мікроорганізмів до інших препаратів. За 30 років не виявлено жодного випадку резистентності до ніфурателю. **Фармакокінетика.** Ніфуратель швидко метаболізується практично у всіх тканинах організму. Період напіврозпаду становить $2,75 \pm 0,8$ години. Приблизно 0,5 % ніфурателю виводиться з сечею в незміненому вигляді. Інша частина виводиться у вигляді метаболітів. Ніфуратель не виявлений у внутрішньочеревній циркуляції. Для отримання детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для фахівців охорони здоров'я і поширення під час семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.

1. Dubini F. Antimicrobial activity of Nitafurated. *Giornale Italiano di Chemioterapia*, 1985.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Макмірор. Затверджено наказом МОЗ України, Р/С № UA/5045/01/01, наказ МОЗ України № 07 від 05.01.2017.
3. Князєв А.В. Оптимізація лікування хронічного простатиту і вторинної передпротозойної энцефаліти. Журнал «Урологія», № 4, 2019.
4. Князєв А.В. Современные методы лечения эректильной дисфункции у молодых мужчин. Журнал «Репродуктивное здоровье» и «Жизнь», № 4, 2020.

Схема лікування хронічного простатиту^{3, 4}

Лікування	1-7-й день лікування	Наступні 10 днів лікування
Левефлоксацин	0,5 г 1 раз в день	
Орнідазол	0,5 г 3 рази в день	
Ніфуратель (Макмірор)		2 табл. 3 рази в день



Інформація про лікарський засіб. Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.

Виробник лікарського засобу:
Доппель Фармацевтіці С.р.л. Віа Волтурно, 48 — Квінто Де Стампі — 20089 Роццано (МІ) — Італія.

Doppelherz
FARMA

04119, м. Київ,
вул. Юрія Іллєнка, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26,
факс: (044) 538-01-27