

DOI: 10.21802/artm.2025.3.35.52
УДК 616.61-002-074:577.1

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЗАПАЛЬНИХ І ФІБРОТИЧНИХ МАРКЕРІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ Й СЕЧІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ ТА НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ: ДАНІ ПОПЕРЕЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

І.С. Михалойко¹, Р.І. Яцишин¹, І.Я. Михалойко²

¹Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є.М. Нейка, м. Івано-Франківськ, Україна

²Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра хірургічних хвороб, м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: 0000-0002-7943-9029, Scopus ID: 57218870565, e-mail: iralishn@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1262-5609, Scopus ID: 56841572600, e-mail: yatsyshyn25@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6288-1806, Scopus ID: 57218870564, e-mail: muxalojko@i.ua

Резюме. Метою цього дослідження було здійснити порівняльний аналіз рівнів прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α) і фібротичного маркера (TGF- β ₁) у сироватці крові й сечі пацієнтів із первинним гломерулонефритом (ГН), асоційованим із нефротичним синдромом (НС), а також дослідити їх зв'язки з клінічними параметрами активності хвороби (зокрема добовою протеїнурією) та морфологічними характеристиками ураження ниркової тканини.

У поперечному обсерваційному дослідженні взяли участь 85 пацієнтів з діагнозом ГН із НС, які перебували на стаціонарному лікуванні в Івано-Франківській обласній клінічній лікарні протягом 2022–2024 років, а також 20 практично здорових добровольців, які сформували контрольну групу. Визначення концентрацій цитокінів IL-6, TNF- α і TGF- β ₁ у біологічних рідинах (сироватці крові й сечі) проводилося за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА). Застосований статистичний аналіз включав оцінку міжгрупових відмінностей і вивчення кореляцій між вмістом маркерів та клініко-морфологічними показниками.

У пацієнтів із ГН і НС зафіксовано статистично значуще підвищення концентрацій усіх досліджуваних маркерів як у сироватці крові, так і в сечі порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Сечові рівні IL-6 і TNF- α виявили достовірну позитивну кореляцію з добовою протеїнурією ($r = 0,472$ і $r = 0,546$ відповідно; $p < 0,05$), у той час як їх системні рівні не мали подібних зв'язків. Концентрація TGF- β ₁ у сечі тісно корелювала з хронічними морфологічними змінами в нирках ($r = 0,783$; $p < 0,01$), що підтверджує її роль як потенційного неінвазивного маркера фіброзу. Загалом сечові рівні IL-6, TNF- α і TGF- β ₁ продемонстрували вищу інформативність щодо активності й тяжкості ураження ниркової тканини під час ГН із НС, ніж відповідні показники у сироватці. Отримані результати свідчать про перспективність застосування цих маркерів у клінічній практиці для неінвазивного моніторингу запалення та прогресування фіброзу під час хронічних гломерулярних захворювань.

Ключові слова: гломерулонефрит, нефротичний синдром, цитокіни, біомаркери сечі, запалення, фіброз.

Вступ. Гломерулонефрит (ГН), що перебігає з нефротичним синдромом (НС), становить суттєву клінічну проблему, оскільки є однією з провідних причин розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН), може прогресувати до термінальної стадії ниркової недостатності [1]. Попри досягнення в розкритті імунологічних і структурних механізмів ураження клубочків, низка ключових патогенетичних ланок залишається недостатньо з'ясованою, що обмежує можливість персоналізованої діагностики й терапії [2].

Низка досліджень підтверджує ключову роль прозапальних і фібротичних цитокінів у патогенезі та прогресуванні гломерулонефриту, зокрема інтерлейкіну-6 (IL-6), фактора некрозу пухлини – α (TNF- α) і трансформуючий фактор росту – β ₁ (TGF- β ₁) залучені до формування запальної реакції, порушення цілісності клубочкового фільтра й активації фіброзу [3]. Підвищені концентрації цих медіаторів виявляються як у сироватці крові, так і в сечі пацієнтів із різними варіантами ГН, однак питання їх клінічної інформативності залишається предметом дискусії [4].

Так, IL-6 у сечі демонструє високу прогностичну значущість у пацієнтів з IgA-нефропатією,

однак його діагностична цінність під час інших форм гломерулонефриту залишається недостатньо вивченою [5]. TNF- α розглядається як один із потенційних медіаторів порушення функції подоцитів, проте переконливі дані щодо його ролі як циркулюючого біомаркера наразі відсутні [6]. У свою чергу, TGF- β ₁, незважаючи на добре описану участь у механізмах фіброзотворення, має обмежену доказову базу щодо наявності достовірних клінічних асоціацій між його рівнями в сечі та ступенем морфологічного ураження ниркової тканини [7].

Слід зазначити, що більшість наявних досліджень зосереджуються переважно на оцінці біомаркерів лише в одному біологічному середовищі – або в сироватці крові, або в сечі, – без проведення паралельного порівняльного аналізу їх рівнів в обох середовищах [8]. Водночас інтерпретація концентрацій цитокінів часто здійснюється без урахування морфологічних характеристик ГН, що значно обмежує клінічну релевантність отриманих даних [9].

У цьому контексті актуалізується потреба у всебічному дослідженні, яке б забезпечило одночасне визначення рівнів IL-6, TNF- α і TGF- β ₁ у сироватці

крові й сечі в пацієнтів із ГН, що супроводжується НС. Такий інтегрований підхід дає змогу не лише ідентифікувати перспективні діагностичні та прогностичні біомаркери, але й поглибити розуміння патогенетичних процесів, що зумовлюють розвиток і прогресування захворювання.

Метою дослідження є порівняльна оцінка рівнів IL-6, TNF- α і TGF- β 1 у біологічних рідинах пацієнтів із ГН і НС, а також аналіз їх можливих асоціацій з клінічними показниками активності хвороби.

Об'єкт і методи дослідження. Було проведено поперечне обсерваційне дослідження за участю 85 пацієнтів з первинним гломерулонефритом, асоційованим із нефротичним синдромом, які перебували на стаціонарному лікуванні в Івано-Франківській обласній клінічній лікарні (Україна) у 2022–2024 роках. Дослідницький протокол відповідав вимогам міжнародних етичних стандартів, зокрема положенням Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації («Етичні принципи медичних досліджень за участю людини») та «Універсальної декларації з біоетики і прав людини» ЮНЕСКО. Протокол був схвалений локальним комітетом з етики Івано-Франківського національного медичного університету. Усі учасники надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб, репрезентативних за ключовими демографічними параметрами.

Загалом було обстежено 85 пацієнтів, серед яких 68 чоловіків (80,0 %; 95 % ДІ: 71,5–88,5) і 17 жінок (20,0 %; 95 % ДІ: 12,5–28,5). Медіана віку пацієнтів становила 45 (41; 49) років.

До критеріїв включення належали: вік 18 років і старше, нещодавно (протягом останнього місяця) виявлений нефротичний синдром, а також збережена функція нирок – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) понад 60 мл/хв/1,73 м².

Пацієнтів виключали з дослідження у разі відмови від участі, наявності системних захворювань сполучної тканини, васкулітів, цукрового діабету 1-го або 2-го типу, перенесених серцево-судинних подій, хронічної серцевої недостатності III–IV функціонального класу за NYHA, гострих інфекційних захворювань, злоякісних новоутворень, печінкової недостатності або психічних розладів.

Діагнози ГН і НС встановлювали згідно з клінічними критеріями відповідно до рекомендацій KDIGO 2021 року [10]. Усі пацієнти пройшли повне клініко-лабораторне обстеження, включаючи інструментальні та діагностичні методи дослідження.

Гістологічні варіанти ГН серед обстежених пацієнтів розподілялися наступним чином: мембранозний ГН – 24 випадки (28,2 %; 95 % ДІ: 19,3–38,6 %), мезангіопроліферативний ГН – 19 випадків (22,4 %; 95 % ДІ: 14,2–32,3 %), фокально-сегментарний гломерулосклероз – 17 випадків (20,0 %; 95 % ДІ: 12,1–29,9 %), хвороба мінімальних змін – 13 випадків (15,3 %; 95 % ДІ: 8,4–24,8 %), мембранопроліферативний ГН – 12 випадків (14,1 %; 95 % ДІ: 7,5–23,3 %).

ШКФ розраховували за допомогою формули СКД-ЕРІ. Добова втрата білка (ДВБ) визначалася колориметричним методом (Dialab, Австрія).

Маркери запалення та фіброзу визначали як у сироватці крові, так і в сечі. До запальних цитокінів, що підлягали аналізу, відносили IL-6 і TNF- α , а TGF- β 1 розглядали як маркер фібротичної активності.

Рівень IL-6 визначали за допомогою «сендвіч» ІФА-набору (MyBioSource, США) з діапазоном виявлення 7,8–500 пг/мл і чутливістю менше, ніж 2,9 пг/мл. TNF- α визначали аналогічним методом із застосуванням набору того ж виробника з діапазоном 15,6–1000 пг/мл і чутливістю нижче 7 пг/мл. TGF- β 1 вимірювали за допомогою «сендвіч» ІФА-набору (MyBioSource, США), який мав діапазон виявлення 31,25–2000 пг/мл і чутливість 18,75 пг/мл.

Для статистичного аналізу використовували програмне забезпечення STATISTICA 8 (StatSoft, серійний номер STA862D175437Q). Частоту якісних показників подавали у вигляді абсолютних (n) та відносних (%) значень разом із 95 % довірчим інтервалом (ДІ) у форматі «n (%; 95 % ДІ)».

Під час аналізу кількісних даних характер розподілу значень показників визначали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для кількісних даних із нормального розподілом результати подавали у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M \pm SD). У разі ненормального розподілу використовували медіану та міжквартильний розмах – Me (Q25–Q75).

Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом між двома незалежними групами проводили за допомогою t-критерію Стьюдента. Для даних із відхиленням від нормального розподілу використовували критерій Манна-Уїтні. Для порівняння якісних ознак у двох незалежних групах застосовували точний критерій Фішера.

Кореляційний аналіз для кількісних показників із нормальним розподілом проводили з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона, а для даних із ненормальним розподілом – коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Аналізували також зв'язки між порядковими або інтервальними якісними показниками та кількісними змінними. Статистичну значущість кореляційних коефіцієнтів визначали окремо. Критичний рівень значущості (p) для перевірки статистичних гіпотез у цьому дослідженні встановлено на рівні 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Початкові рівні основних запальних (IL-6, TNF- α) і фібротичного (TGF- β 1) маркерів у сироватці крові та сечі пацієнтів наведено в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1 у пацієнтів із гломерулярними ураженнями зафіксовано достовірно вищі рівні всіх досліджуваних біомаркерів порівняно з контролем, що свідчить про активну імунзапальну та фібротичну відповідь як на системному, так і на місцевому рівні.

Концентрації IL-6 у сироватці крові були значно підвищеними в основній групі і становили 92,5 (71,9–118,3) пг/мл, водночас у контрольній групі – лише 23,1 пг/мл (18,3–29,6), $p=0,023$. Аналогічна тенденція спостерігалася в сечі: 59,4 пг/мл (38,5–84,5) проти 8,3 пг/мл (7,1–9,5), $p=0,007$. Ці дані свідчать про активне залучення IL-6 до патогенезу НС і гломерулярного ураження.

Таблиця 1

Початкові рівні запальних і фібротичних маркерів у сироватці крові та сечі досліджуваних груп

Показник	Контрольна група (n=20)	Досліджувана група (n=85)
IL-6 у сироватці, пг/мл Me (Q25-Q75)	23,1 (18,3; 29,6)	92,5 (71,9; 118,3) p=0,023
IL-6 у сечі, пг/мл Me (Q25-Q75)	8,3 (7,1; 9,5)	59,4 (38,5; 84,5) p=0,007
TNF- α у сироватці, пг/мл Me (Q25-Q75)	27,8 (25,3; 29,7)	119,5 (92,3; 135,5) p=0,016
TNF- α у сечі, пг/мл Me (Q25-Q75)	16,6 (15,1; 19,3)	55,6 (34,8; 68,5) p=0,012
TGF- β_1 у сироватці, пг/мл Me (Q25-Q75)	68,4 (51,7; 75,9)	274,3 (232,2; 318,5) p<0,001
TGF- β_1 у сечі, пг/мл Me (Q25-Q75)	35,8 (31,5; 38,4)	865,5 (725,3; 987,4) p<0,001

Примітка: p – статистична різниця показників між досліджуваною групою та групою контролю.

TNF- α , ще один важливий медіатор запалення, також виявився суттєво підвищеним: у сироватці хворих – 119,5 пг/мл (92,3–135,5) проти 27,8 пг/мл (25,3–29,7) у контрольній групі, $p=0,016$; у сечі – 55,6 пг/мл (34,8–68,5) проти 16,6 пг/мл (15,1–19,3) відповідно, $p=0,012$. Це підтверджує гіперактивність прозапальних механізмів на тлі ГН.

Ще більшою була різниця у рівнях TGF- β_1 – ключового регулятора фіброгенезу. У пацієнтів досліджуваної групи концентрації TGF- β_1 у сироватці становили 274,3 пг/мл (232,2–318,5) проти 68,4 пг/мл (51,7–75,9) у здорових осіб ($p<0,001$), а в сечі – 865,5 пг/мл (725,3–987,4) проти 35,8 пг/мл (31,5–38,4) відповідно, ($p<0,001$). Такий значний розрив може свідчити про активацію фібротичних процесів уже на ранніх етапах захворювання, навіть за збереженої клубочкової фільтрації.

Загалом отримані результати підтверджують, що у хворих із ГН і НС має місце як системне, так і

локальне (ниркове) запалення, яке поєднується з активацією фіброгенезу.

Проведений кореляційний аналіз виявив цікаві закономірності у взаємозв'язку між рівнями досліджуваних біомаркерів і добовою ДВБ у пацієнтів із ГН та НС, зокрема не було виявлено статистично значущих кореляцій між ДВБ і концентраціями прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α) або фібротичного маркера (TGF- β_1) у сироватці крові. Це може свідчити про те, що системні рівні цих медіаторів не завжди точно відображають локальну активність патологічного процесу в нирках.

Натомість у сечі виявлено прямі кореляційні зв'язки середньої сили між ДВБ і рівнями IL-6 ($r=0,472$, $p<0,05$) та TNF- α ($r=0,546$, $p<0,05$), що підтверджує роль локального запального процесу в механізмах ушкодження клубочкового бар'єра та формування протеїнурії (рис. 1, рис. 2).

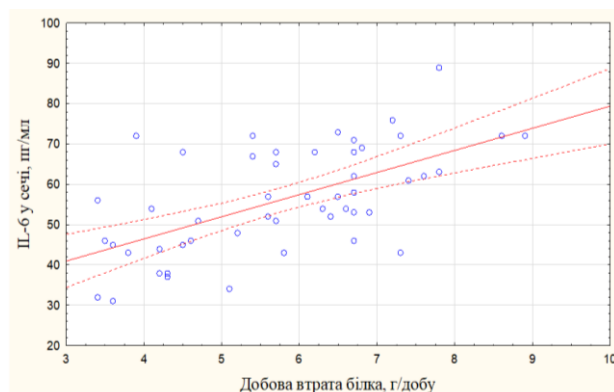


Рис. 1. Кореляційні зв'язки між рівнями IL-6 у сечі і ДВБ

Окрім цього, TGF- β_1 у сечі демонстрував слабкий позитивний кореляційний зв'язок із добовою протеїнурією ($r=0,256$, $p<0,05$), що може вказувати на початкову активацію фібротичних змін на тлі прогресування нефротичного ураження.

Таким чином, результати підтверджують більшу діагностичну інформативність локальних (сечових) маркерів запалення порівняно із системними.

Додатково у межах дослідження було проаналізовано взаємозв'язок між рівнем фібротичного

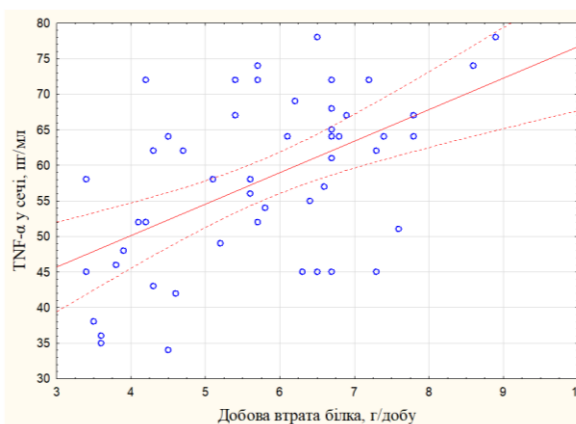


Рис. 2. Кореляційні зв'язки між рівнями TNF- α у сечі і ДВБ

маркера TGF- β_1 і морфологічними характеристиками ураження ниркової тканини. Результати показали, що рівень TGF- β_1 у сечі достовірно і сильно корелює із загальним балом хронічного ураження нирок ($r=0,783$, $p<0,01$), який включає ступінь інтерстиціального фіброзу, тубулярної атрофії та глобального склерозу клубочків (рис. 3). Цей сильний прямий кореляційний зв'язок вказує на потенційну роль TGF- β_1 як маркера прогресуючого фіброзу та хронічних змін у нирковій паренхімі.

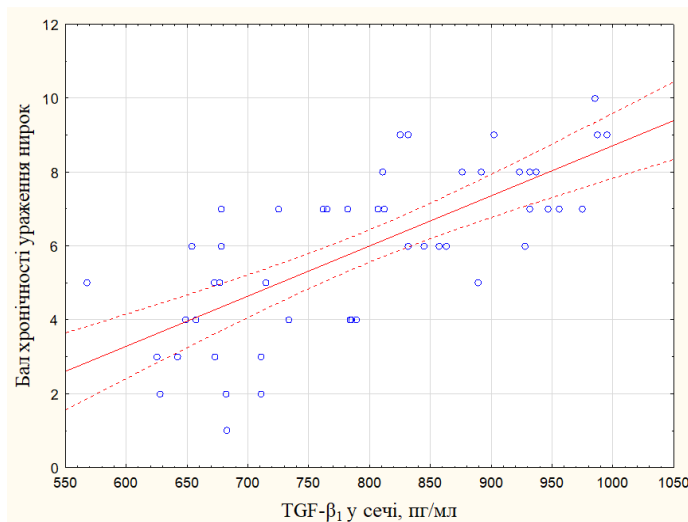


Рис. 3. Кореляційні зв'язки між рівнями TGF- β_1 у сечі і балом хронічності ураження нирок

Нами встановлено, що у пацієнтів із первинним ГН, який супроводжується НС, спостерігається значне підвищення рівнів прозапальних (IL-6, TNF- α) і фібротичного (TGF- β_1) маркерів у сироватці крові та сечі порівняно з контрольною групою практично здорових осіб. Ці зміни відображають активацію як системної, так і локальної імунозапальної відповіді, а також потенційне залучення фібротичних механізмів у патогенез захворювання вже на ранніх етапах.

Водночас проведений кореляційний аналіз виявив, що системні рівні досліджуваних цитокінів у сироватці не демонструють статистично значущого зв'язку з ДВБ. Це може бути пояснено як коротким періодом напівжиття цитокінів у крові, так і тим, що їхня локальна продукція в нирках не завжди відображається на системному рівні. Натомість у сечі було виявлено помірну позитивну кореляцію між добовою протеїнурією та рівнями IL-6 ($r=0,472$; $p<0,05$) і TNF- α ($r=0,546$; $p<0,05$), що підтверджує їх участь у місцевому запаленні й пошкодженні фільтраційного бар'єра.

Аналогічні результати описано у роботах Magno et al. та Trachtman et al., у яких також встановлено підвищення IL-6 і TNF- α у сечі пацієнтів з активним ГН. Згідно з даними цих авторів, саме сечові рівні цитокінів краще відображають активність місцевого запалення, ніж їх концентрації в крові [11, 12].

Щодо TGF- β_1 , то його рівні в сечі достовірно і сильно корелювали з морфологічним балом хронічного ураження ниркової тканини ($r=0,783$; $p<0,01$), що включає оцінку ступеня інтерстиціального фіброзу, тубулярної атрофії та глобального склерозу клубочків у біоптаті ниркової тканини. Це узгоджується з результатами дослідження Goumenos et al., які описали аналогічну асоціацію між TGF- β_1 у сечі і вираженням фіброзу в біоптатах пацієнтів із хронічним ГН [13, 14]. Водночас слабкий зв'язок між TGF- β_1 у сечі та добовою протеїнурією ($r=0,256$; $p<0,05$) може свідчити, що цей маркер переважно відображає хронічні процеси, а не поточну активність захворювання.

Обмеження. Критично оцінюючи отримані результати, варто відзначити, що у порівнянні з деякими іншими дослідженнями ми виявили дещо

нижчу силу кореляції між сечовими маркерами та протеїнурією. Це може бути зумовлено гетерогенністю включених гістологічних варіантів ГН, особливостями вибірки, а також застосованим крос-секційним дизайном дослідження. До того ж обмеженням слід вважати невеликі підгрупи за гістотипами, що не дозволило провести розгорнутий аналіз для кожного варіанта ГН окремо. Подальші багаточетрові дослідження з більшими вибірками і тривалішим динамічним спостереженням необхідні для підтвердження та розширення отриманих висновків.

Висновки:

1. Пацієнти з первинним гломерулонефритом та нефротичним синдромом мають достовірно підвищені рівні прозапальних (IL-6, TNF- α) і фібротичного (TGF- β_1) маркерів як у сироватці крові, так і в сечі порівняно з практично здоровими особами, що свідчить про активацію системної та локальної імунозапальної відповіді.

2. Концентрації IL-6 і TNF- α у сечі достовірно корелюють із добовою втратою білка, що підкреслює їх діагностичну значущість як неінвазивних маркерів активності запального процесу під час нефротичного синдрому. Натомість сироваткові рівні цих цитокінів не мали достовірного зв'язку з протеїнурією.

3. TGF- β_1 у сечі продемонстрував сильний позитивний кореляційний зв'язок із морфологічними ознаками хронічного ураження ниркової тканини, що підтверджує його потенціал як маркера фібротичних змін і хронологізації процесу. Його слабка асоціація з рівнем добової протеїнурії вказує на те, що TGF- β_1 може відображати довготривалі ушкодження незалежно від поточної активності захворювання.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References:

- Dudar I, Mykhaloiko I. The role of hemostatic disorders in the progression of chronic kidney disease. *Ukr J Nephrol Dial.* 2019; 4(64):49-55. Available from: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(64\).2019.07](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(64).2019.07)
- Tepus M, Tonoli E, Verderio EAM. Molecular profiling of urinary extracellular vesicles in chronic kidney disease and renal fibrosis. *Front Pharmacol.* 2023;

- 13:1041327. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1041327>
3. Gu YY, Liu XS, Huang XR, Yu XQ, Lan HY. Diverse Role of TGF- β in Kidney Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 28:123. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00123>
 4. Pukajlo-Marczyk A, Zwolinska D. The Role of TNF- α in the Pathogenesis of Idiopathic Nephrotic Syndrome and Its Usefulness as a Marker of the Disease Course. *Journal of Clinical Medicine.* 2024; 13(7):1888. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm13071888>
 5. Zhao W, Feng S, Wang Y, Wang C, Ren P, Zhang J, Yu L, Zhang C, Bai L, et al. Elevated Urinary IL-6 Predicts the Progression of IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2022; 8(3):519-530. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.12.023>
 6. Nagaram S, Charles P, Nandeesh H, Stephen N, Parameswaran S, Chinnakali P, Nachiappa Ganesh R. Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 2: A Promising Predictive Biomarker for Renal Dysfunction in Membranous Glomerulonephritis. *Cureus.* 2024; 16(4):e58506. <https://doi.org/10.7759/cureus.58506>
 7. Rende U, Guller A, Goldys EM, Pollock C, Saad S. Diagnostic and prognostic biomarkers for tubulointerstitial fibrosis. *J Physiol.* 2023; 601(14):2801-2826. Available from: <https://doi.org/10.1113/jp284289>
 8. Idasiak-Piechocka I, Miedziaszczyk M, Woźniak A, Pawliczak E, Kaczmarek E, Oko A. Interleukin-6 and epidermal growth factor as noninvasive biomarkers of progression in chronic glomerulonephritis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2023; 325(5):1267-1275. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00058.2023>
 9. Yoon SY, Kim JS, Jung SW. Clinical significance of urinary inflammatory biomarkers in patients with IgA nephropathy. *BMC Nephrol.* 2024; 25:142. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12882-024-03574-2>
 10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021; 100:S1-S276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021
 11. Magno AL, Herat LY, Carnagarin R, Schlaich MP, Matthews VB. Current Knowledge of IL-6 Cytokine Family Members in Acute and Chronic Kidney Disease. *Biomedicines.* 2019; 7(1):19. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines7010019>
 12. Trachtman H, Modi ZJ, Ju W, Lee E, Chinnakotla S, Massengill S, Sedor J, Mariani L, Zhai Y, et al. Precision Medicine Proof-of-Concept Study of a TNF Inhibitor in FSGS and Treatment-Resistant Minimal Change Disease. *Kidney 360.* 2025; 6(2):284-295. Available from: <https://doi.org/10.34067/kid.0000000635>
 13. Goumenos D, Kalliakmani P, Tsakas S. Urinary Transforming Growth Factor-beta 1 as a marker of response to immunosuppressive treatment, in patients with crescentic nephritis. *BMC Nephrol.* 2005; 6:16. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2369-6-16>
 14. Tsakas S, Goumenos DS. Accurate measurement and clinical significance of urinary transforming growth factor-beta1. *Am J Nephrol.* 2006; 26(2):186-93. Available from: <https://doi.org/10.1159/000093178>

UDC 616.61-002-074:577.1

COMPARATIVE ASSESSMENT OF INFLAMMATORY AND FIBROTIC MARKERS IN SERUM AND URINE OF PATIENTS WITH GLOMERULONEPHRITIS AND NEPHROTIC SYNDROME: A CROSS-SECTIONAL STUDY

I.S. Mykhaloiko¹, R.I. Yatsyshyn¹, I.Ya. Mykhaloiko²

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Internal Medicine №1, Clinical Immunology and Allergology named by Ye.M. Neyko, Ivano-Frankivsk, Ukraine

²Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Surgical Diseases, Ivano-Frankivsk, Ukraine

ORCID ID: 0000-0002-7943-9029,

Scopus ID: 57218870565,

e-mail: iralish@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1262-5609,

Scopus ID: 56841572600,

e-mail: yatsyshyn25@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6288-1806,

Scopus ID: 57218870564,

e-mail: muxalojko@i.ua

Abstract. The aim of this cross-sectional study was to comparatively assess the levels of key pro-inflammatory (interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)) and fibrotic (transforming growth factor-beta1 (TGF- β 1)) cytokines in both serum and urine of patients with primary glomerulonephritis (GN) associated with nephrotic syndrome (NS), and to evaluate their associations with clinical indicators of disease activity—particularly daily proteinuria—as well as histological features of chronic kidney injury.

A total of 85 adult patients with newly diagnosed GN and NS who were hospitalized at the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital between 2022 and 2024 were enrolled in the study, along with 20 demographically matched healthy volunteers serving as controls. All patients underwent comprehensive clinical, laboratory, and histopathological evaluation. The concentrations of IL-6, TNF- α , and TGF- β 1 were measured in both serum and urine samples using standardized sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits. Statistical analysis included comparisons between study and control groups, as well as correlation assessments between biomarker levels and clinical-histological parameters, such as daily protein loss and the chronicity index of renal biopsies.

Patients with GN and NS showed significantly elevated levels of IL-6, TNF- α , and TGF- β 1 in both serum and urine compared to healthy controls ($p < 0.05$), indicating activation of both systemic and localized inflammatory and fibrotic responses. Importantly, urinary IL-6 and TNF- α levels demonstrated moderate positive correlations with daily proteinuria ($r = 0.472$ and $r = 0.546$, respectively; $p < 0.05$), while their serum levels did not show significant associations. Urinary TGF- β 1 exhibited a weak but statistically significant correlation with proteinuria ($r = 0.256$; $p < 0.05$) and a strong correlation with the histological chronicity score of kidney tissue damage ($r = 0.783$; $p < 0.01$), which incorporates parameters such as interstitial fibrosis, tubular atrophy, and global glomerulosclerosis.

These findings highlight the diagnostic and prognostic utility of urinary cytokines as non-invasive biomarkers. Urinary IL-6 and TNF- α may be particularly useful for assessing local inflammatory activity and glomerular barrier dysfunction, while urinary TGF- β_1 appears to reflect longer-term fibrotic remodeling of renal parenchyma. The superiority of urinary biomarkers over their serum counterparts underscores their potential for integration into clinical protocols for disease monitoring in GN and NS.

This study adds to the growing body of evidence supporting urinary cytokines as meaningful indicators of disease activity and chronic progression in glomerular

diseases. Nevertheless, limitations such as the cross-sectional design, relatively small sample sizes in histological subgroups, and lack of follow-up data must be acknowledged. Future prospective, multicenter investigations with longitudinal follow-up are needed to validate these findings and further explore the role of urinary cytokines in predicting disease trajectory and response to therapy in patients with GN and nephrotic syndrome.

Keywords: glomerulonephritis, nephrotic syndrome, cytokines, urinary biomarkers, inflammation, fibrosis.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 04.08.2025 р.

Стаття прийнята до друку 26.08.2025 р.