

УДК: 616.61-008.6-053.2:575.113

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.4.58.2025.18

ГЕНЕТИЧНІ ТА ЕПІГЕНЕТИЧНІ
ДЕТЕРМІНАНТИ ДИЗМЕТАБОЛІЧНОЇ
НЕФРОПАТІЇ У ДІТЕЙ**Н. Р. Кіян¹, Н. Р. Кеч², Н. С. Лук'яненко²,
Н. А. Петріца³, М. Ю. Іськів³**Івано-Франківський національний медичний університет¹

(м. Івано-Франківськ, Україна);

Львівський національний медичний Університет

імені Данила Галицького²

(м. Львів, Україна);

Державна установа «Інститут спадкової патології

НАМН України»³

(м. Львів, Україна)

Резюме.

Дизметаболическая нефропатия (ДН) є одним з найпоширеніших нефрологічних захворювань дитячого віку, що характеризується метаболічними розладами з утворенням кристалів у нирках та вражає 21-31% дитячого населення України. Стаття висвітлює результати комплексного дослідження генетичних та епігенетичних детермінант ДН у дітей, особливості клінічного перебігу, біохімічних порушень та молекулярних механізмів патогенезу при різних генотипах. Актуальність дослідження обумовлена полігенною природою ДН, коли до 90% випадків успадковуються полігенно з розвитком, що визначається складною взаємодією спадкових та середовищних чинників.

Мета – характеристика генетичних та епігенетичних детермінант дизметаболическої нефропатії у дітей на основі аналізу поліморфізмів генів VDR, GSTM1, GSTT1 та факторів раннього розвитку.

Матеріали та методи. Обстежено 108 дітей віком 6-17 років з ДН та 44 здорові дитини з Івано-Франківської області. Використано ПЛР-генотипування для визначення поліморфізмів VDR (TaqI, ApaI) та делецій GSTM1/GSTT1. Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження з оцінкою метаболічних порушень, окислювального стресу та факторів раннього розвитку. Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. План дослідження схвалено комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 145/24 від 20.03.2024 р.). Статистична обробка проводилася з використанням пакету SPSS. Для порівняння груп застосовували t-критерій Стьюдента, U-критерій Манна-Вітні, критерій χ^2 . Обчислювали відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом. Дослідження виконане в межах науково-дослідної роботи ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» «Пошук маркерів ранньої діагностики та диференціальної діагностики природжених вад розвитку, асоційованих із недиференційованою дисплазією сполучної тканини» (№ держреєстрації 0114U001549) та в межах науково-дослідної роботи Івано-Франківського національного медичного університету «Особливості психосоматичної адаптації у дітей із хронічною соматичною патологією» (№ держреєстрації 0112U004423), терміни виконання 2012-2021; «Стан здоров'я та особливості адаптації дітей Прикарпаття із соматичними захворюваннями, їх профілактика» (№ держреєстрації 0121U111129), терміни виконання 2021-2026.

Результати. У дітей з ДН виявлено значущі асоціації з поліморфізмами гену VDR: гетерозиготний генотип Aa (ApaI) асоціювався з підвищенням ризику ДН у 5,69 разів ($p < 0,001$), генотип Tt (TaqI) – у 2,66 разів. Подвійна делеція GSTM1/GSTT1 підвищувала ризик ДН у 4,73 разів. Серед епігенетичних факторів найбільш значущими були: загроза переривання вагітності (15,83% проти 8,93%), гестоз I половини вагітності (53,83% проти 28,57%), раннє штучне вигодовування (67,31% проти 14,28%) та часті ГРЗ у дитинства (71,15% проти 12,50%). У хворих виявлено підвищення маркерів окислювального стресу та порушення обміну сполучної тканини.

Висновок. ДН у дітей має полігенну природу з вагомим внеском епігенетичних факторів. Виявлені генетичні маркери можуть використовуватися для ранньої діагностики груп ризику, а корекція епігенетичних факторів – для профілактики захворювання.

Ключові слова: дизметаболическая нефропатия; діти; генетичні поліморфізми; VDR; GSTM1; GSTT1; епігенетичні фактори.

Вступ

Дизметаболическая нефропатия (ДН) у дітей є одним з найпоширеніших нефрологічних захворювань педіатричної практики, що характеризується метаболічними розладами з утворенням кристалів у нирках [1]. За епідеміологічними даними, ДН вражає близько 8-15% населення Європи і Північної Америки, а в Україні рівень поширеності серед дитячого населення становить 21-31% залежно від регіону [2]. До 94% випадків ДН у педіатричній практиці становлять оксалатні нефропатії, що супроводжуються оксалатно-кальцієвою кристалурією.

ДН зазвичай має полігенну природу – до 90% випадків успадковуються полігенно з розвитком, що визначається взаємодією спадкових та середовищних

чинників [3]. Сімейні дослідження підтверджують значущість спадковості: ймовірність розвитку ДН у дитини з обтяженим сімейним анамнезом обмінних захворювань зростає у 3,5-5 разів.

Серед генетичних чинників увагу привертають поліморфізми генів, які контролюють обмін оксалатів, кальцію та антиоксидантний захист. Поліморфізми гену рецептора вітаміну D (VDR) асоціюються з чутливістю до утворення каменів у нирках, а делеції генів глутатіон-S-трансфераз (GSTM1 та GSTT1) пов'язані з підвищеним ризиком хронічної хвороби нирок [4, 5].

Епігенетичні фактори включають впливи раннього розвитку та харчування, що можуть призводити до успадковуваних змін експресії генів без зміни послідов-

ності ДНК. Неприятливий перебіг вагітності підвищує ризик розвитку у потомства метаболічних порушень за рахунок епігенетичного програмування [6].

Мета дослідження

Метою дослідження була характеристика генетичних та епігенетичних детермінант дизметаболічної нефропатії у дітей на основі аналізу поліморфізмів генів VDR, GSTM1, GSTT1 та факторів раннього розвитку.

Матеріал і методи дослідження

Матеріалом дослідження були дані клініко-генетичного обстеження дітей з ДН, виконаного на базі Інституту спадкової патології НАМН України у 2012-2021 рр. Обстежено 108 дітей віком 6-17 років з Івано-Франківської області з підтвердженим діагнозом ДН. Контрольна група складала 44 практично здорові дитини без ДН.

Діагностика ґрунтувалася на даних анамнезу, клінічному огляді, ультразвуковому виявленні відкладень у нирках та наявності персистуючої кристалурії. Пацієнтів розподілено на дві групи: I група – 52 дитини з ДН, ускладненою рецидивуючою інфекцією сечової системи; II група – 56 дітей з неускладненою ДН.

Генетичний аналіз включав ПЛР-генотипування поліморфізмів VDR (TaqI rs731236, ApaI rs7975232) методом PCR-RFLP та аналіз делеційних поліморфізмів GSTM1/GSTT1 методом мультиплексної ПЛР.

Лабораторні дослідження включали: визначення екскреції оксалатів, фосфатів, кальцію, сечової кислоти та цитратів з добовою сечею; оцінку антикристалізаційної здатності сечі; визначення маркерів окислювального стресу (МДА, дієнові кон'югати) та обміну сполучної тканини (оксипролін).

Статистична обробка проводилася з використанням пакету SPSS. Для порівняння груп застосовували

t-критерій Стюдента, U-критерій Манна-Вітні, критерій χ^2 . Обчислювали відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. План дослідження схвалено комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 145/24 від 20.03.2024 р.).

Дослідження виконане в межах науково-дослідної роботи ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» «Пошук маркерів ранньої діагностики та диференціальної діагностики природжених вад розвитку, асоційованих із недиференційованою дисплазією сполучної тканини» (№ держреєстрації 0114U001549) та в межах науково-дослідної роботи Івано-Франківського національного медичного університету «Особливості психосоматичної адаптації у дітей із хронічною соматичною патологією» (№ держреєстрації 0112U004423), терміни виконання 2012-2021; «Стан здоров'я та особливості адаптації дітей Прикарпаття із соматичними захворюваннями, їх профілактика» (№ держреєстрації 0121U111129), терміни виконання 2021-2026.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед 108 обстежених дітей з ДН (середній вік $11 \pm 2,3$ року) було 55 хлопчиків та 53 дівчинки. Розподіл пацієнтів за клінічними групами наведено в таблиці 1.

У дітей I групи достовірно частіше спостерігалися симптоми хронічної інтоксикації та дефіцит маси тіла порівняно з II групою. Обтяжений сімейний анамнез щодо метаболічних захворювань виявлявся у більшості пацієнтів з ДН.

Аналіз антенатальних та постнатальних факторів ризику продемонстрував вагомий вплив епігенетичних чинників на виникнення ДН (табл. 2).

Таблиця 1

Характеристика обстежених дітей з дизметаболічною нефропатією

Показники	I група (ускладнена ДН) n=52	II група (неускладнена ДН) n=56	Контрольна група n=44	p
Вік, роки	11,2 $\pm$ 2,1	10,8 $\pm$ 2,5	11,0 $\pm$ 2,2	>0,05
Хлопчики/дівчата	28/24	27/29	23/21	>0,05
Симптоми хронічної інтоксикації, %	80,8	32,1	5,2	<0,001
Дефіцит маси тіла, %	15,4	5,4	2,3	<0,01
Обтяжений сімейний анамнез, %	78,85	67,86	18,2	<0,001

Таблиця 2

Частота антенатальних та постнатальних факторів ризику у дітей з ДН

Фактори ризику	Діти з ДН n=108	Контроль n=44	ВШ (95% ДІ)	p
Антенатальні фактори				
Загроза переривання вагітності, %	15,83	8,93	2,14 (1,12-4,08)	<0,05
Гестоз I половини вагітності, %	53,83	28,57	2,97 (1,73-5,09)	<0,001
Анемія вагітних, %	38,46	21,43	2,29 (1,25-4,19)	<0,01
Шкідливі звички батьків, %	73,07	50,00	2,73 (1,58-4,71)	<0,001
Постнатальні фактори				
Низька маса при народженні, %	21,15	8,93	2,75 (1,18-6,40)	<0,05
Раннє штучне вигодовування, %	67,31	14,28	12,1 (5,89-24,8)	<0,001
Часті ГРЗ у дитинстві, %	71,15	12,50	17,4 (8,45-35,8)	<0,001
Неонатальна жовтяниця, %	40,38	17,85	3,12 (1,55-6,27)	<0,01
Атопічний діатез, %	34,62	7,14	7,04 (2,89-17,1)	<0,001

Найбільш значущими епігенетичними факторами виявилися раннє штучне вигодовування та часті ГРЗ у дитинстві, які підвищували ризик ДН у 12,1 та 17,4 рази відповідно.

Біохімічне обстеження виявило суттєві метаболічні порушення у дітей з ДН (табл. 3).

У дітей з ДН виявлено підвищення екскреції оксалатів, порушення кальцієвого обміну, значне зростання маркерів НДСТ та оксидативного стресу. Показники були найбільш вираженими у I групі (ускладнена ДН).

Генетичний аналіз виявив значущі асоціації поліморфізмів VDR з ДН (табл. 4).

Гетерозиготний генотип Aa (ApaI) асоціювався з 5,69-кратним підвищенням ризику ДН, генотип Tt (TaqI) – з 2,66-кратним підвищенням ризику.

Аналіз делеційних поліморфізмів GST показав їх значущий зв'язок з ДН (табл. 5).

Подвійна делеція GSTM1/GSTT1 підвищувала ризик ДН у 4,73 рази. У носіїв делецій спостерігалися найвищі рівні маркерів окислювального стресу.

Таблиця 3

Біохімічні показники у дітей з дизметаболічною нефропатією

Показники	I група n=52	II група n=56	Контроль n=44	p
Показники сечі				
Екскреція оксалатів, мкмоль/добу	49,1±3,2	45,8±2,9	35,2±2,1	<0,001
Екскреція кальцію, ммоль/добу	2,45±0,31	1,98±0,24	1,93±0,35	<0,05
Антикристалізаційна здатність, ум.од.	0,71±0,08	0,62±0,05	0,53±0,06	<0,001
Показники крові				
Кальцій сироватки, ммоль/л	1,47±0,21	1,54±0,19	1,63±0,32	<0,05
Паратгормон, пг/мл	16,2±4,1	13,1±2,8	11,2±1,14	<0,01
Маркери НДСТ				
Оксипролін вільний, мкмоль/л	61,8±3,2	53,4±2,8	27,65±1,1	<0,001
Оксипролін зв'язаний, мкмоль/л	42,1±3,5	35,2±2,9	21,22±2,2	<0,001
Маркери оксидативного стресу				
МДА плазми, мкмоль/л	2,12±0,11	1,67±0,09	1,28±0,17	<0,001
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	15,8±1,6	13,1±1,1	13,83±0,97	<0,05

Таблиця 4

Розподіл генотипів VDR у дітей з дизметаболічною нефропатією

Генотипи	Діти з ДН n=108	Контроль n=44	ВШ (95% ДІ)	p
ApaI поліморфізм				
AA, %	78,18	38,64	5,69 (2,85-11,4)	<0,001
Aa, %	14,55	59,09	-	-
aa, %	7,27	2,27	3,41 (0,68-17,1)	>0,05
TaqI поліморфізм				
TT, %	45,45	63,64	-	-
Tt, %	43,64	22,73	2,66 (1,27-5,59)	<0,01
tt, %	10,91	13,63	1,12 (0,41-3,05)	>0,05

Таблиця 5

Розподіл генотипів GSTM1/GSTT1 у дітей з дизметаболічною нефропатією

Генотипи	Діти з ДН n=108	Контроль n=44	ВШ (95% ДІ)	p
GSTM1 (+), %	52,78	70,45	-	-
GSTM1 (0/0), %	47,22	29,55	2,13 (1,05-4,32)	<0,05
GSTT1 (+), %	61,11	79,55	-	-
GSTT1 (0/0), %	38,89	20,45	2,53 (1,15-5,57)	<0,05
Подвійна делеція GSTM1/GSTT1, %	18,52	4,55	4,73 (1,42-15,7)	<0,01

Виявлені асоціації генетичних поліморфізмів з ДН узгоджуються з сучасними уявленнями про роль VDR у регуляції кальцієвого обміну та GST у детоксикації. Незвичний феномен «негативного гетерозису» для VDR може пояснюватися впливом на стабільність мРНК та функцію білка.

Епігенетичні фактори відіграють ключову роль у патогенезі ДН, що узгоджується з концепцією «developmental origins of health and disease». Антенальні стресори можуть залишати епігенетичний «від-

биток», який проявляється як синдром НДСТ та метаболічні порушення.

Особливу увагу заслуговує роль рецептора вітаміну D у патогенезі дизметаболічної нефропатії. Вітамін D відіграє ключову роль не лише в регуляції кальцій-фосфорного обміну, але й в модуляції імунної відповіді та протизапальних процесів у нирках. Дослідження показують, що поліморфізми гена VDR, особливо TaqI та ApaI, асоціюються з підвищеною схильністю до хронічної хвороби нирок у дітей, впливаючи

на експресію білка VDR та чутливість цільових органів до вітаміну D [11].

Дослідження глутатіон-S-трансфераз виявили критичну роль цих ферментів у захисті від оксидативного стресу. Делеції генів GSTM1 та GSTT1 призводять до повної втрати активності відповідних ферментів, що суттєво знижує антиоксидантний потенціал організму [12, 13, 14, 15]. Проспективне дослідження SKiD (Chronic Kidney Disease in Children) продемонструвало, що делеція GSTM1 асоціюється з прискореним прогресуванням хронічної хвороби нирок у дітей з відношенням ризиків 1,94 [16].

Концепція «developmental origins of health and disease» (DOHaD) набуває особливого значення в контексті дизметаболічної нефропатії [17, 18]. Епігенетичні модифікації, індуковані несприятливими факторами раннього розвитку, можуть призводити до довготривалих змін експресії генів без зміни послідовності ДНК [19]. Нирки людини не починають функціонувати до народження, а їх дозрівання продовжується місяцями після народження, що робить їх особливо вразливими до несприятливих внутрішньоутробних та неонатальних умов [20].

Раннє штучне вигодовування заслуговує окремої уваги як потужний епігенетичний фактор ризику. Материнське молоко містить епігенетичні регулятори, включаючи мікроРНК, які беруть участь у програмуванні експресії генів [21]. Відсутність цих факторів при штучному вигодовуванні може призводити до альтернативних епігенетичних модифікацій.

Виявлені біохімічні порушення підтверджують системний характер патологічного процесу. Підвищення екскреції оксалатів з сечею відображає порушення метаболізму оксалатів. Кальцій оксалатна кристалурія та депозити кристалів у ниркових каналцях є патогномонічними ознаками оксалатної нефропатії, яка становить до 94% випадків дизметаболічних нефропатій у дітей [22, 23].

Виражений оксидативний стрес, документований підвищенням малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів, підкреслює роль вільнорадикальних процесів у патогенезі [24, 25]. Дослідження у дітей з хронічною нирковою недостатністю демонструють значуще підвищення малонового діальдегіду як у плазмі, так і в еритроцитах, що корелює зі ступенем ниркової дисфункції [18, 19, 20].

Взаємодія між генетичними та епігенетичними факторами формує складну багаторівневу систему регуляції схильності до дизметаболічної нефропатії. Генетичні поліморфізми визначають базовий рівень функціональної спроможності ключових систем, тоді як епігенетичні модифікації модулюють експресію генів протягом життя [21, 22, 23].

Висновки

Проведене комплексне дослідження генетичних та епігенетичних детермінант дизметаболічної нефропатії у дітей дозволило отримати принципово нові дані щодо молекулярних механізмів патогенезу цього захворювання та ідентифікувати ключові фактори ризику

його розвитку. Результати переконливо демонструють, що дизметаболічна нефропатія у дітей має складну полігенну природу з вагомим внеском епігенетичних чинників, що формують індивідуальну схильність до захворювання через складну взаємодію спадкових та середовищних факторів.

Генетичний компонент патогенезу дизметаболічної нефропатії виявився більш складним, ніж передбачалося раніше. Обтяжений сімейний анамнез щодо метаболічних захворювань підвищує ризик розвитку захворювання у 3,5-5 разів, що підтверджує важливість спадкового компонента в етіологічній структурі дизметаболічної нефропатії. Особливо цікавими виявилися асоціації поліморфізмів гена рецептора вітаміну D, які продемонстрували незвичний феномен «негативного гетерозису». Гетерозиготний генотип Aa за поліморфізмом ApaI асоціювався з п'ятикратним підвищенням ризику розвитку дизметаболічної нефропатії, тоді як генотип Tt за поліморфізмом TaqI підвищував цей ризик у 2,66 раза. Цей феномен може пояснюватися особливостями впливу гетерозиготності на стабільність мРНК та функціональну активність білкового продукту гена VDR, що потребує подальших поглиблених молекулярних досліджень для з'ясування точних механізмів цієї взаємодії.

Не менш важливою виявилася роль делеційних поліморфізмів генів глутатіон-S-трансфераз GSTM1 та GSTT1, які є ключовими ферментами системи детоксикації та антиоксидантного захисту організму. Подвійна делеція цих генів підвищувала ризик розвитку дизметаболічної нефропатії у 4,73 раза та асоціювалася з найвищими рівнями маркерів оксидативного стресу в обстежених дітей. Це свідчить про критичну роль антиоксидантної системи в патогенезі метаболічних порушень нирок та підкреслює важливість оксидативного стресу як одного з центральних ланок патогенетичного каскаду при дизметаболічній нефропатії.

Епігенетичні фактори продемонстрували надзвичайно потужний вплив на формування схильності до дизметаболічної нефропатії, що узгоджується із сучасною концепцією «developmental origins of health and disease». Серед виявлених епігенетичних детермінант найбільш значущими виявилися раннє штучне вигодовування, яке підвищувало ризик захворювання у 12,1 рази, та часті гострі респіраторні захворювання у дитинстві з відношенням шансів 17,4. Ці фактори, імовірно, формують стійкі епігенетичні модифікації, які впливають на експресію генів, що контролюють метаболічні процеси в нирках. Гестоз першої половини вагітності також виявився значущим фактором ризику із відношенням шансів 2,97, що підтверджує важливість антенатального періоду для програмування майбутніх метаболічних порушень. Атопічний діатез у дітей підвищував ризик дизметаболічної нефропатії у 7,04 рази, що може свідчити про спільні механізми формування алергічних та метаболічних розладів через порушення імунної регуляції та хронічне запалення.

Біохімічні дослідження виявили глибокі метаболічні порушення у дітей з дизметаболічною нефропатією, які відображають системний характер патологіч-

ного процесу. Підвищення екскреції оксалатів із сечею, порушення кальцієвого обміну та зниження антикристалізаційної здатності сечі створюють сприятливі умови для утворення кристалів та прогресування нефропатії. Розвиток синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини, що проявлявся підвищенням рівнів вільного та зв'язаного оксипроліну, свідчить про системні порушення метаболізму колагену та може пояснювати схильність до рецидивуючих інфекцій сечової системи у цих пацієнтів. Виражений оксидативний стрес, який документувався підвищенням рівнів малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів, підкреслює роль вільнорадикальних процесів у прогресуванні захворювання та обґрунтовує необхідність включення антиоксидантної терапії до комплексного лікування.

Особливої уваги заслуговує виявлена різниця в тяжкості метаболічних порушень між дітьми з ускладненою та неускладненою формами дизметаболічної нефропатії. У пацієнтів з ускладненим перебігом захворювання спостерігалися найбільш виражені зміни всіх досліджуваних показників, що може свідчити про більш агресивний перебіг патологічного процесу в умовах додаткового

інфекційного фактору або про наявність більш несприятливого генетичного фону у цих дітей.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерело фінансування: самофінансування.

Дольова участь авторів: Кіян Н. Р. – концепція і дизайн дослідження, збір та обробка клінічного матеріалу, статистична обробка даних, написання тексту статті. Кеч Н. Р. – концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих результатів, редагування тексту статті. Лук'яненко Н.С. – збір та обробка клінічного матеріалу, інтерпретація результатів дослідження, редагування тексту статті. Петріца Н. А. – проведення молекулярно-генетичного аналізу, інтерпретація генетичних даних, участь у написанні тексту статті. Іськів М. Ю. – проведення молекулярно-генетичного аналізу, лабораторні дослідження, аналіз біохімічних показників.

Всі автори схвалили остаточний варіант статті та взяли на себе відповідальність за всі аспекти роботи, гарантуючи точність та цілісність усіх її частин.

Література:

1. Aib NR, Lukianenko NS, Chaikovska GS, Volosianko AB. Genetic and environmental components in the pathogenesis of dysmetabolic nephropathy with oxalate-calcium crystalluria. *Clinical and Preventive Medicine*. 2024;6:38-43. DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2024.05>
2. Kosmeri C, Milionis H, Vlahos AP, Benekos T, Bairaktari E, Cholevas V, et al. The impact of dyslipidemia on early markers of endothelial and renal dysfunction in children. *J Clin Lipidol*. 2021;15(2):292-300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.12.003>. PMID: 33478934.
3. Coppo R. Treatment of IgA nephropathy in children: a land without KDIGO guidance. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(3):491-6. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04486-7>. PMID: 32060820.
4. Vaz de Castro PAS, Bitencourt L, Pereira BWS, Lima AQR, Hermida HS, Moreira Neto CR, et al. Efficacy and safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(3):499-508. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05316-0>. PMID: 34686915.
5. Cambier A, Gleeson PJ, Flament H, Le Stang MB, Monteiro RC. New therapeutic perspectives for IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(3):497-506. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04475-w>. PMID: 32040630.
6. Liu J, Han X, Jiang X, Gao X, Li G, Fang X, et al. Efficacy and safety of telitacicept as an add-on therapy for refractory immunoglobulin A nephropathy or immunoglobulin A vasculitis nephropathy in children. *Kidney Int Rep*. 2025;10(3):940-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.11.1363>. PMID: 40225367; PMCID: PMC11993221.
7. Ramachandran R, Nayak S, Kumar V, Kumar A, Agrawal N, Bansal R, et al. Primary membranous nephropathy in children and adolescents: a single-centre report from South Asia. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(5):1217-26. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04798-8>. PMID: 33108509.
8. Vivarelli M, Samuel S, Coppo R, Barratt J, Bonilla-Felix M, Haffner D, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with IgA nephropathy and IgA vasculitis nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2025;40(2):533-69. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-024-06502-6>. PMID: 39331079; PMCID: PMC11666671.
9. Willey CJ, Coppo R, Schaefer F, Mizerska-Wasiak M, Mathur M, Schultz MJ. The incidence and prevalence of IgA nephropathy in Europe. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(10):2340-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad082>. PMID: 37156519; PMCID: PMC10539204.
10. Karguppikar M, Oza C, Shah N, Khadilkar V, Gondhalekar K, Khadilkar A. Prevalence of nephropathy in Indian children and youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022;35(5):585-92. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0644>. PMID: 35304981.
11. Elshamaa MF, Eryan E, Hamed H, Khalifa I, Kamel S, Ibrahim MH, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in chronic kidney disease Egyptian children: effect on biochemical markers of bone mineral disorders. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;28(3):188-96. DOI: <https://doi.org/10.5114/peddm.2022.118316>. PMID: 36226529; PMCID: PMC10214938.
12. Levy RV, Reidy KJ, Le TH, David V, Winkler C, Xu Y, et al. Association of GSTM1 Deletion With Progression of CKD in Children: Findings From the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study. *Am J Kidney Dis*. 2022;80(1):79-86. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.10.007>. PMID: 34871703; PMCID: PMC9166174.
13. Levy R, Le TH. Role of GSTM1 in Hypertension, CKD, and Related Diseases across the Life Span. *Kidney360*. 2022;3(12):2153-63. DOI: <https://doi.org/10.34067/KID.0004552022>. PMID: 36591365; PMCID: PMC9802555.
14. Datta SK, Kumar V, Pathak R, Tripathi AK, Ahmed RS, Kalra OP, et al. Association of glutathione S-transferase M1 and T1 gene polymorphism with oxidative stress in diabetic and nondiabetic chronic kidney disease. *Renal Failure*. 2010;32(10):1189-95. DOI: <https://doi.org/10.3109/0886022X.2010.517348>. PMID: 20954980.
15. Agrawal S, Tripathi G, Khan F, Sharma R, Baburaj VP. Relationship between GSTs gene polymorphism and susceptibility to end stage renal disease among North Indians. *Ren Fail*. 2007;29(8):947-53. DOI: <https://doi.org/10.1080/08860220701641314>. PMID: 18067039.
16. Orlewski J, Orlewska E. Effects of genetic polymorphisms of glutathione S-transferase genes (GSTM1, GSTT1, GSTP1) on the risk of diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(9):649-58. DOI: <https://doi.org/10.20452/pamw.3045>. PMID: 26252359.

17. Jechel E, Nedelcu AH, Dragan F, Lupu VV, Starcea IM, Mocanu A, et al. Nutritional management of pediatric nephrotic syndrome regarding oxidative stress and antioxidant balance. *Front Immunol.* 2025;16:1542735. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1542735>. PMID: 40375997; PMCID: PMC12080271.
18. Gwozdziński K, Pieniazek A, Gwozdziński L. Reactive oxygen species and their involvement in red blood cell damage in chronic kidney disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6639199. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6639199>. PMID: 33708334; PMCID: PMC7932781.
19. Zwolinska D, Grzeszczak W, Kilis-Pstrusinska K, Szprynger K, Szczepanska M. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(8):888-92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-004-1512-2>. PMID: 15179570.
20. Mishra OP, Pooniya V, Ali Z, Prasad R, Das BK. Antioxidant status of children with acute renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(11):2047-51. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0875-1>. PMID: 18553110.
21. Tain YL, Hsu CN. Developmental Origins of Chronic Kidney Disease: Should We Focus on Early Life? *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):381. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18020381>. PMID: 28208659; PMCID: PMC5343916.
22. Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA. Epigenetic Mechanisms and the Mismatch Concept of the Developmental Origins of Health and Disease. *Pediatr Res.* 2007;61(5 Pt 2):5R-10R. DOI: <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e318045bedb>. PMID: 17413851.
23. Mukoyama M. Fetal origins of adult hypertension and renal injury: an epigenetic memory matter? *Hypertens Res.* 2024;47(10):2942-4. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41440-024-01812-6>. PMID: 39138365.
24. Geraghty R, Wood K, Sayer JA. Calcium oxalate crystal deposition in the kidney: identification, causes and consequences. *Urolithiasis.* 2020;48(5):377-84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00240-020-01202-w>. PMID: 32719990; PMCID: PMC7496019.
25. Bao D, Wang Y, Zhao MH. Oxalate nephropathy and the mechanism of oxalate-induced kidney injury. *Kidney Dis (Basel).* 2023;9(6):459-68. DOI: <https://doi.org/10.1159/000533295>. PMID: 38089442; PMCID: PMC10712969.

GENETIC AND EPIGENETIC DETERMINANTS OF DYSMETABOLIC NEPHROPATHY IN CHILDREN

N. Kiyan¹, N. Kech², N. Lukianenko², N. Petritsa³, M. Iskiv³

Ivano-Frankivsk National Medical University ¹
(Ivano-Frankivsk, Ukraine),

Danylo Halytsky Lviv National Medical University ²
(Lviv, Ukraine),

State Institution «Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» ³
(Lviv, Ukraine)

Summary.

Dysmetabolic nephropathy (DN) is one of the most common nephrological disorders in childhood, characterized by metabolic disturbances leading to intrarenal crystal formation and affecting 21-31% of the pediatric population in Ukraine. This article presents the results of a comprehensive investigation into the genetic and epigenetic determinants of DN in children, including the clinical course, biochemical abnormalities, and molecular mechanisms of pathogenesis associated with different genotypes. The relevance of the study is underscored by the polygenic nature of DN, with up to 90% of cases exhibiting polygenic inheritance determined by complex interactions between hereditary and environmental factors.

Objective. To characterize the genetic and epigenetic determinants of dysmetabolic nephropathy in children through analysis of polymorphisms in the *VDR*, *GSTM1*, and *GSTT1* genes and assessment of early developmental factors.

Materials and methods. A total of 108 children aged 6-17 years with DN and 44 healthy children from the Ivano-Frankivsk region were enrolled. Genotyping for *VDR* polymorphisms (TaqI, ApaI) and *GSTM1/GSTT1* deletions was performed using polymerase chain reaction (PCR). A comprehensive clinical and laboratory evaluation was conducted to assess metabolic disorders, oxidative stress markers, and early developmental factors. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Ivano-Frankivsk National Medical University (Protocol No. 145/24 dated 20 March 2024). Statistical analyses were performed using the SPSS software package (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Intergroup comparisons were carried out using the Student's *t*-test, Mann-Whitney *U* test, and chi-squared (χ^2) test as appropriate. Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) were calculated. The study was supported by the research program of the State Institution «Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»: «Search for markers of early diagnosis and differential diagnosis of congenital malformations associated with undifferentiated connective tissue dysplasia» (State Registration No. 0114U001549), and by the research programs of Ivano-Frankivsk National Medical University: «Features of psychosomatic adaptation in children with chronic somatic pathology» (State Registration No. 0112U004423; implementation period 2012-2021) and «Health status and adaptation features of children of Prykarpattia with somatic diseases, their prevention» (State Registration No. 0121U111129; implementation period 2021-2026).

Results. In children with dysmetabolic nephropathy (DN), significant associations with *VDR* gene polymorphisms were observed: the heterozygous *Aa* genotype (ApaI) was associated with a 5.69-fold increase in DN risk ($p < 0.001$), and the *Tt* genotype (TaqI) with a 2.66-fold increase. The double deletion of *GSTM1/GSTT1* conferred a 4.73-fold increase in DN risk. Among epigenetic factors, the most significant associations were observed for threatened abortion (15.83% versus 8.93%), gestosis during the first half of pregnancy (53.83% versus 28.57%), early artificial feeding (67.31% versus 14.28%), and frequent acute respiratory infections in childhood (71.15% versus 12.50%). Elevated markers of oxidative stress and disturbances in connective tissue metabolism were also documented in patients.

Conclusion. Dysmetabolic nephropathy in children exhibits a polygenic inheritance pattern with a substantial contribution from epigenetic factors. The identified genetic markers may be utilized for early identification of at-risk individuals, while modification of epigenetic risk factors may serve as a basis for preventive strategies.

Keywords: Child; Dysmetabolic Nephropathy; Epigenetic Factors; Genetic Polymorphisms; *GSTM1*; *GSTT1*; *VDR*

Контактна інформація:

Кіян Надія – к.мед.н., асистент кафедри педіатрії Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)

e-mail: aib@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-0846-6975>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58172883800>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-5231-2023>

Кеч Наталія – д.мед.н., професор, професор кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)

e-mail: n.kech@ihp.lviv.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7935-4829>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57200544630>

Лук'яненко Наталія – д.мед.н., професор кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)

e-mail: Kaf_pedpropedeutic@meduniv.lviv.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4847-1488>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58503397600>

Петріца Назар – к.мед.н., молодший науковий співробітник Державної установи «Інститут спадкової патології НАМН України», лікар-педіатр (м. Львів, Україна)

e-mail: root@ihp.lviv.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-3293-1569>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59294394000>

Іськів Мар'яна – к.мед.н., молодший науковий співробітник Державної установи «Інститут спадкової патології НАМН України», лікар-педіатр (м. Львів, Україна)

e-mail: root@ihp.lviv.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7991-685X>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59504914800>

Contact information:

Nadiia Kiyani – PhD, assistant of the Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

e-mail: aib@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-0846-6975>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58172883800>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-5231-2023>

Nataliia Kech – Doctor of medical sciences, professor of the Department of propedeutics of pediatrics and medical genetics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

e-mail: n.kech@ihp.lviv.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7935-4829>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57200544630>

Nataliia Lukianenko – Doctor of medical sciences, professor of the Department of propedeutics of pediatrics and medical genetics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

e-mail: Kaf_pedpropedeutic@meduniv.lviv.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4847-1488>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58503397600>

Nazar Petrytsa – Candidate of medical sciences, junior researcher, State Institution «Institute of Hereditary Pathology of the NAMS of Ukraine», pediatrician (Lviv, Ukraine)

e-mail: root@ihp.lviv.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-3293-1569>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59294394000>

Mariana Iskiv – Candidate of medical sciences, junior researcher, State Institution «Institute of Hereditary Pathology of the NAMS of Ukraine», pediatrician (Lviv, Ukraine)

e-mail: root@ihp.lviv.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7991-685X>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59504914800>



Надійшло до редакції 20.06.2025 р.

Підписано до друку 27.11.2025 р