

УДК 616-007-053.1

DOI: 10.22141/2307-1257.8.2.2019.166665

Пішак В.П.¹, Ризничук М.О.², Хмара Т.В.²¹Національна академія педагогічних наук України, м. Київ, Україна²Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Органи сечової системи: розвиток, уроджена патологія

For cite: *Роскі*. 2019;8(2):94-99. doi: 10.22141/2307-1257.8.2.2019.166665

Резюме. Згідно з останньою інформацією щодо вроджених вад розвитку, на чинники спадкового генезу припадає 23–40 % випадків, 50–51 % мають мультифакторне походження, а 2–5 % зумовлені тератогенним впливом. У загальній структурі вродженої патології вади сечової системи становлять від 30 до 50 % і займають провідні місця залежно від територіальних особливостей. У статті розглянуто ембріональний розвиток нирок та коротко проаналізована класифікація аномалій сечової системи. Механізми тонких процесів нефрогенезу на молекулярному рівні підпорядковані роботі структурних генів, чинників транскрипції, росту та інших активних речовин. Головна роль належить генам *homeobox F13* і *O14* (*HOXA13* і *HOXD14*), які регулюють активність груп структурних генів. Механізм успадкування даних генів, як правило, мультифакторний або зчеплений зі статтю, а найчастіше — полігенний. Виокремлено чинники ризику розвитку вад сечової системи в загальному та наведено чинники ризику аномалій сечової системи в Чернівецькій області залежно від територіальних особливостей. У гірських районах Чернівецької області ризик розвитку вроджених вад сечової системи підвищувався у вагітних віком до 20 років, при третій вагітності, за наявності маловоддя і фетоплацентарної недостатності. У передгірських районах часті аномалії сечової системи виявлені пренатальним скринінгом у вагітних віком від 20 до 24 років, при другій вагітності, яка супроводжувалась фетоплацентарною недостатністю та обвиттям пуповиною шиї плода. Ризик розвитку аномалій сечової системи в рівнинних районах зростав у вагітних віком до 20 років, при третій вагітності. Така вагітність часто супроводжувалась маловоддям і обвиттям пуповиною шиї плода. Часто аномалії сечової системи діагностувалися у плодів чоловічої статі незалежно від місця проживання вагітної. У розвитку патології сечовидільної системи відіграють роль чинники, що діють у перинатальному періоді, а саме хронічна фетоплацентарна недостатність, маловоддя, гестози різного ступеня, інфекції органів сечовиділення, які у матері під час вагітності призводять до хронічної гіпоксії плода, що в подальшому супроводжується формуванням уроджених вад розвитку сечової системи.

Ключові слова: вади розвитку; сечова система; плоди; діти; чинники ризику; огляд

Вступ

Порушення процесів, що регулюють органогенез на молекулярному рівні, призводить до формування спадкової та вродженої патології. Серед новонароджених частота вроджених і спадкових захворювань становить в популяції близько 5 % і є надзвичайно серйозною медичною і соціальною проблемою. Згідно з останньою інформацією щодо вроджених вад розвитку, на чинники спадкового генезу припадає

23–40 % випадків, 50–51 % мають мультифакторне походження, а 2–5 % зумовлені тератогенним впливом [1].

У загальній структурі вродженої патології вади сечової системи становлять від 30 до 50 % і займають перше [2], друге [3] чи третє [4] місця.

Вади розвитку органів сечовидільної системи становлять 9,3–24 % від загальної кількості виявлених вад плода [5, 6].

© «Нирки» / «Почки» / «Kidneys» (Роскі), 2019

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для кореспонденції: Ризничук Мар'яна Олександрівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії та медичної генетики, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; факс: (0372) 55-37-54; e-mail: ryznychuk.mariana@gmail.com

For correspondence: Mariana Ryznychuk, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; fax: (0372) 55-37-54; e-mail: ryznychuk.mariana@gmail.com

Ембріогенез сечової системи регулюється шляхом взаємодії трьох груп чинників: генетичних, внутрішніх (ферментні системи, гормони) та чинників зовнішнього середовища. Відомо, що існує чітка генетична програма для стадій складного процесу ембріонального розвитку.

Ембріональний розвиток сечової системи

У зародка людини послідовно відбувається закладка трьох генерацій нирки — пронефросу, мезонефросу та метанефросу.

Видільна система людини розвивається з нефрогенної хорди в проміжній мезодермі на 3-му тижні ембріонального періоду. Розвиток відбувається від простої системи агломерулярних канальців (протонефридів). Ниркові канальці утворюються зі спеціальних зачатків, нефротомів або сегментних ніжок, у передніх і середніх сегментах тіла, а також несегментованої мезодерми, метанефрогенного тяжу в каудальному відділі зародка. Протонефриди відкриваються лійкою у первинну порожнину тіла (целом), а протилежним кінцем — у парну протонефральну протоку. Це пронефрос (переднирка, передня або головна нирка), розвиток якого триває до 5-го тижня вагітності і зазнає регресу. Структури переднирки не диференціюються на сформовані нефрони, не виконують екскреторної функції у людини. Основна її роль полягає в забезпеченні росту мезонефральної протоки, а сама вона зазнає апоптозу.

Наприкінці 4-го тижня внутрішньоутробного розвитку (зародки 4,0–5,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД)) в каудальному відділі шляхом диференціювання триває формування простих гломерулонефронів — це мезонефрос (первинна нирка, тіло Вольфа, тулубна нирка). На відміну від нефрону пронефросу мезонефральні гломерули містять судини, які утворені артеріальними гілками, що відходять від аорти, а в клітинах проксимального звивистого канальця утворюється щіткова облямівка.

Мезонефроси протягаються від рівня III шийного до I крижового сегментів. У зародків 8,0–9,0 мм ТКД відбувається інтенсивний ріст первинних нирок, у них налічують близько 56 мезонефральних клубочків, розмежованих прошарками ущільнених мезенхімальних клітин.

Мезонефральний гломерулонефрон здатний до вибіркової фільтрації, екскреції азотистих продуктів обміну в гіпотонічну сечу, а також реабсорбції солей, глюкози, води. Проте видільна функція мезонефросу несуттєва. Основна роль полягає в утворенні мезонефральної протоки та формуванні сечовивідного тяжа, з якого виникає сечовивідна система вторинної нирки. Крім того, мезонефрос причетний до розвитку гонад.

Мезонефрос зберігається впродовж життя у круглоротих, деяких риб і земноводних. У вищих хребетних і людини первинна нирка і мезонефральна протока Вольфа пізніше частково редукуються.

Особливістю зародків 11,0–12,0 мм ТКД є початок редукції первинних нирок. Цю стадію ембріогенезу розглядають як один із критичних періодів розвитку.

Метанефрос (вторинна, постійна, тазова нирка) функціонує у ссавців і людини, плазунів і птахів. Ця структура утворюється з двох зачатків: 1) виросту мезонефральної протоки Вольфа, яка дає початок сечоводам, нирковим мискам, великим і малим нирковим чашечкам, сосочковим протокам і збірним канальцям; 2) нефрогенної (мезенхімальної) тканини (метанефрогенної бластемі), з якої виникають епітеліальні клітини капсули клубочка Шумлянського — Боумена, проксимального канальця, петлі Генле і дистального канальця [7].

У людини основна гістоархітектоніка нирки завершується до 32–36 тиж. ембріонального розвитку, в результаті чого виникає 10–12 генерацій нефронів. Після 36-го тижня гестації нові нефрони не утворюються, але триває процес фізіологічного дозрівання [6].

Постійна нирка починає функціонувати з 12-го тижня ембріогенезу. Сеча надходить в амніотичну порожнину і змішується з амніотичною рідиною. Плід заковтує цю рідину, і вона надходить у травний канал для повторного виділення через нирки в амніотичну рідину. Упродовж плодового періоду видільну функцію виконує плацента.

Згідно з існуючою класифікацією вад сечових шляхів розрізняють [7]:

1. Аномалії нирок (форми, кількості, розташування, величини, структури, мікроструктури, ниркових судин, ниркової миски).
2. Аномалії сечоводів (форми, кількості, розташування, структури).
3. Аномалії сечового міхура (розвитку, положення, кількості, структури).
4. Аномалії сечівника (розвитку, кількості, структури).
5. Поєднані аномалії.

Роль генетичних чинників у розвитку сечової системи

Останнім часом доведено, що механізми тонких процесів нефрогенезу на молекулярному рівні підпорядковані роботі структурних генів, чинників транскрипції, росту та інших активних речовин. Головна роль належить генам *homeobox F13* і *O14 (HOXA13* і *HOXD14)*, які регулюють активність груп структурних генів. Так, просторові трансформаційні процеси метанефросу координуються та регулюються роботою близько 200 генів [8, 9]. Молекулярною основою початку розвитку метанефросу є секреція метанефрогенною бластемою гліального нейротропного фактора (GDNF), який зв'язується з рецептором протоонкогена *C-ret* на епітелії сечовивідного тяжа [9]. Порушення в системі *GDNF* і його рецепторів спричиняють тяжкі вади розвитку нирок (аплазію чи агенезію). Мутації *BF-2* зумовлюють летальні вади розвитку нирок, оскільки цей ген контролює перетворення мезенхімних клітин у тубулярний епітелій.

Механізм успадкування даних генів, як правило, мультифакторний або зчеплений зі статтю, а найчастіше це поліморфізм генів. Багато генів до кінця не ви-

вчені, тому що типування подібних генів під час рутинного дослідження не проводяться.

Провідну роль в ембріогенезі сечової системи відіграють гомеобоксні гени, які кодуєть фактори транскрипції. Діючи за генетичною програмою і/або у відповідь на зовнішні впливи, чинники транскрипції активують або пригнічують роботу певних генів.

У ранньому розвитку метанефросу провідну роль відіграє ланцюжок взаємодій генів *WT1/PAX2/GDNF/GFR α 1*. Більшість чинників, що впливають на ініціювання метанефрогенезу, є чинниками транскрипції та експресуються в мезенхімі метанефросу.

Ген-супресор 1 пухлини Вільмса (Wilms tumor factor — *WT1*) у нормі бере участь у процесі ущільнення мезенхімальних клітин [10].

Мутація гена *WT1* у людини може призвести до виникнення пухлин нирок у дитячому віці [11], а також викликати синдроми із аномаліями сечової системи (*WAGR* (пухлина Вільмса/аніридія/аномалії сечової системи/розумова відсталість), синдроми Деніса — Драша і Фрайзера) [12].

Ген *GDNF* стимулює відокремлення зачатків сечоводу, а пізніше регулює розгалуження зачатка сечоводу [12]. У мишей з інактивованими алелями *GDNF* розвивається ниркова агенезія.

Система *RET9/GFR α 1* (glial cell-line-derived neurotrophic factor receptor-1)/*GDNF* ініціює розвиток сечоводу і стимулює ріст його зачатка у напрямку до мезенхіми. Ріст зачатка сечоводу і формування його просвіту регулюється геном *SALL1* (sal like 1) [13]. Гетерозиготні *SALL1*-мутації у людини ведуть до розвитку синдрому Таунса — Брокса, а інактивація цього гена у мишей призводить до пригнічення росту зачатка сечоводу та відсутності його просвіту.

Місце розташування зачатка сечоводу щодо вольфового каналу визначає фактор транскрипції *FOXC1* (forkhead box C1) [14]. У нокаутних з даного гена мишей формується подвоєння сечоводів і нирок [15]. Індукція стадії ущільнення або конденсації мезенхіми відбувається завдяки чиннику росту фібробластів *FGF2* (fibroblast growth factor) [16, 17].

Строма є важливим джерелом сигналізації в нирковому органогенезі. Експресія сигналів з регулювання метанефрогенезу з боку клітин стромы здійснюється за рахунок гена *FOXD1* (Forkhead box D1). Інактивація гена *FOXD1* в експерименті призводить до розвитку дефектів у системі збиральних трубочок і нефронів [18].

Гомеобоксний ген *LIM1* експресується у вольфовому каналі, зачатку сечоводу та індуктує епітеліальне перетворення нефрогенної зони мезенхіми. Пригнічення дії цього гена в мезенхімі блокує формування нефронів на стадії ниркових клубочків, а це призводить до гіпоплазії нирки [19].

Індуктором розвитку ниркових трубочок є ген *SHH* (Sonic hedgehog), який експресується зачатком сечоводу та стимулює проліферацію епітелію.

WNT — велике сімейство чинників транскрипції, що контролює хід тубулогенезу [20]. В експерименті на мишах при інактивації *Wnt4* мезенхіма спочатку

ущільнюється, однак подальшого переходу мезенхіми в епітеліальну тканину не відбувається, і каналці не формуються [21]. Значну роль у формуванні ниркових каналців відіграє ген *PKHD1*, продуктом експресії якого є рецептороподібний білок фіброцистин, або полідуктин. При зниженні експресії гена *PKHD1* відбувається порушення тубуломорфогенезу, в той час як мутація цього гена призводить до автосомно-рецесивного полікістозу нирок [22].

Останнім часом зареєстроване підвищення частоти (подвоєння кількості) гіпоспадії [23]. Молекулярними дослідженнями профілів генної експресії в статевих горбиках при розвитку уретральної трубки виділено три надрегульованих гени — *ATF3*, *CTGF* і *CYR61*, причетних до мультифакторної етіології гіпоспадії [24].

Окремі чинники ризику розвитку вад сечової системи

Чинниками розвитку аномалій сечової системи у дітей є біологічні, медичні, екологічні та соціальні [25].

Істотне значення у формуванні здоров'я дитини відводиться соціальному чиннику (матеріальний достаток, повнота сім'ї, рівень освіченості батьків).

Наявність шкідливих звичок в одного або обох батьків (тютюнопаління, алкоголізм, наркоманія). Куріння негативно діє на плід, запускаючи процеси хронічної гіпоксії та недостатності надходження поживних речовин [26]. Алкоголізм жінки під час вагітності провокує розвиток фетального алкогольного синдрому плода, в результаті чого страждає повноцінний кровотік паренхіми, імунологічна реактивність, механізми уродинаміки [27].

Наявність професійної шкідливості у майбутніх батьків відіграє вагомий роль у формуванні ембріо- і фетопатій (вплив солей важких металів, радіації, іонізуючого випромінювання, ксенобіотиків тощо) [28].

При аналізі чинників ризику неоднозначна роль відводиться біологічним чинникам. Це вік майбутніх батьків на момент зачаття, наявність хронічної соматичної патології (анемія, захворювання нирок, органів дихання, захворювання серцево-судинної системи і шлунково-кишкового тракту тощо), наявність інфекцій в обох батьків.

Формування патології нирок у дітей раннього віку залежить від впливу інфекційних чинників починаючи з періоду внутрішньоутробного розвитку. Серед етіологічних причин внутрішньоутробного інфікування провідне значення відводиться інфекціям TORCH-комплексу [25, 29, 30].

Проживання батьків в екологічно несприятливій зоні, навантаження екотоксикантами, наявність обмінних нефропатій і тубулоінтерстиціальних захворювань сечової системи у родичів, гестоз I половини вагітності також є вагомими чинниками розвитку вад сечової системи [31].

Для виникнення аномалій органів сечової системи особливо небезпечними є тератогенні впливи під час ембріонального та раннього фетального періодів внутрішньоутробного розвитку [32].

Безумовно, в розвитку патології сечовидільної системи відіграють роль чинники, що діють в перинатальному періоді. Так, ряд дослідників довели, що хронічна фетоплацентарна недостатність, маловоддя, гестози різного ступеня, інфекції органів сечовиділення у матері під час вагітності призводять до хронічної гіпоксії плода, що в подальшому сприяє формуванню вроджених вад розвитку сечової системи [3, 33, 34]. Найчастіше відзначається поєднання цих чинників (2 і понад), практично у 80 % випадків [35–37].

При вивченні чинників розвитку та поширеності вад розвитку сечової системи у плодів та дітей Чернівецької області виявлено, що в новонароджених аномалії сечової системи займають п'яте місце (2,19 %) серед усіх вад. Частота даної патології вірогідно зростала за досліджуваній період з 0,42 % (2004 р.) до 4,22 % (2008 р.). Чернівецька область адміністративно-територіально поділена на рівнинну, передгірську та гірську зони. Згідно з цим поділом, у гірських районах ризик розвитку вроджених вад сечової системи підвищувався у вагітних віком до 20 років (відношення шансів (OR) = 1,8; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,2–14,6), при третій вагітності (OR = 2,4; 95% ДІ 0,2–26,8). Також чинниками ризику були маловоддя (OR = 13,3; 95% ДІ 1,2–143,5) і фетоплацентарна недостатність (OR = 7,5; 95% ДІ 0,7–78,4). Часто аномалії сечової системи діагностувалися у плодів чоловічої статі (OR = 11,2; 95% ДІ 0,6–220,2). У передгірських районах часті аномалії сечової системи виявлені пренатальним скринінгом у вагітних віком від 20 до 24 років (OR = 2,1; 95% ДІ 0,7–6,4), при другій вагітності (OR = 3,2; 95% ДІ 1,1–9,5), яка супроводжувалась фетоплацентарною недостатністю (OR = 1,0; 95% ДІ 0,3–2,9) і обвиттям пуповиною шиї плода (OR = 1,5; 95% ДІ 0,4–5,9). Ризик розвитку вад сечової системи вірогідно зростав у хлопчиків (OR = 1,3; 95% ДІ 0,4–3,8). Ризик розвитку аномалій сечової системи в рівнинних районах зростав у вагітних віком до 20 років (OR = 1,1; 95% ДІ 0,4–2,9), при третій вагітності (OR = 1,6; 95% ДІ 0,4–6,1), наявності плода чоловічої статі (OR = 1,2; 95% ДІ 0,5–3,1). Така вагітність часто супроводжувалась маловоддям (OR = 4,6; 95% ДІ 1,5–14,4) і обвиттям пуповиною шиї плода (OR = 5,1; 95% ДІ 1,0–24,5) [7].

Висновки

Постійна нирка починає функціонувати з 12-го тижня ембріогенезу.

Механізми тонких процесів нефрогенезу на молекулярному рівні підпорядковані роботі структурних генів, чинників транскрипції, росту та інших активних речовин. Головна роль належить генам *homeobox F13* і *O14 (HOXA13 і HOXD14)*, які регулюють активність груп структурних генів. Механізм успадкування даних генів, як правило, мультифакторний або зчеплений зі статтю, а найчастіше — полігенний.

У розвитку патології сечовидільної системи відіграють роль чинники, що діють у перинатальному періоді, а саме хронічна фетоплацентарна недостатність, мало-

воддя, гестози різного ступеня, інфекції органів сечовиділення, які у матері під час вагітності призводять до хронічної гіпоксії плода, що в подальшому супроводжується формуванням уроджених вад розвитку сечової системи.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Verzilina IN, Agarkov NM, Churnosov MI. Prevalence and structure of congenital anomalies in newborn children of Belgorod. *Pediatrics*. 2009;87(2):151-153. (in Russian).
2. Dementieva DM, Mikhailova YuN, Bezrodnova SM, Minaev SV. Congenital malformations in children as criterion of region ecological trouble (by the example of congenital gastrointestinal, kidney and urinary system malformations). *Astrakhan Medical Journal*. 2011;6(3):259-260. (in Russian).
3. Zelentsova VL, Shilko VI, Varaksin AN, Arkhipova MM, Malahova GL. Congenital malformations of development of organs of urino-genetal system in the framework of preventive nephrology. *Ekologia celoveka*. 2010;(1):38-41. (in Russian).
4. Lanovenko OG. Dynamics of congenital development disorders prevalence in Ukrainian regions and their structure in Kherson region. 2017;(4):175-179. doi: 10.26693/jmbs02.04.175. (in Russian).
5. Ailamazian EK, Baranov VS. Prenatal'naia diagnostika nasledstvennykh i vrozhdennykh boleznei [Prenatal diagnosis of hereditary and congenital diseases]. Moscow: MEDpress-inform; 2006. 416 p. (in Russian).
6. Papaian AV, Stiazhkina NS. Neonatal'naia nefrologiia: rukovodstvo [Neonatal nephrology: a guide]. SPb: Piter; 2002. 448 p. (in Russian).
7. Pishak VP, Ryznychuk MO, Hmara TV. Anomalii' sechostat-evoi' systemy: vid teorii' do praktyky [Anomalies of the genitourinary system: from theory to practice]. Chernivtsi; 2015. 417 p. (in Ukrainian).
8. Kanwar YS, Carone FA, Kumar A, Wada J, Ota K, Wallner EI. Role of extracellular matrix, growth factors and proto-oncogenes in metanephric development. *Kidney Int*. 1997 Sep;52(3):589-606. doi: 10.1038/ki.1997.372.
9. Burrow CR. Regulatory molecules in Kidney development. *Pediatr Nephrol*. 2000 Mar;14(3):240-53.
10. Repin BC, Rzhaininova AA, Shamenkov DA. Embrional'nye stvolovye kletki: fundamental'naia biologii i meditsina [Embryonic stem cells: fundamental biology and medicine]. Moscow; 2002. 225 p. (in Russian).
11. Saxen L. Organogenesis of the Kidney. In: Barlow PW, Green PB, White CC, editors. *Developmental and Cell Biology Series 19*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1987. 19 p.
12. Sánchez MP, Silos-Santiago I, Frisén J, He B, Lira SA, Barbacid M. Renal agenesis and the absence of enteric neurons in mice lacking GDNF. *Nature*. 1996 Jul 4;382(6586):70-3. doi: 10.1038/382070a0.
13. Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R, et al. A human homologue of the *Drosophila eyes absent* gene underlies branchio-oto-renal (BOR) syndrome and identifies a novel gene family. *Nat Genet*. 1997 Feb;15(2):157-64. doi: 10.1038/ng0297-157.
14. Xu PX, Adams J, Peters H, Brown MC, Heaney S, Maas R. *Eya1*-deficient mice lack ears and kidneys and show abnormal ap-

optosis of organ primordial. *Nat Genet.* 1999 Sep;23(1):113-7. doi: 10.1038/12722.

15. Miyazaki Y, Oshima K, Fogo A, Hogan BL, Ichikawa I. Bone morphogenetic protein 4 regulates the budding site and elongation of the mouse ureter. *J Clin Invest.* 2000 Apr;105(7):863-73. doi: 10.1172/JCI8256.

16. Michos O, Gonçalves A, Lopez-Rios J, et al. Reduction of BMP4 activity by gremlin 1 enables ureteric bud outgrowth and GDNF/WNT11 feedback signalling during kidney branching morphogenesis. *Development.* 2007 Jul;134(13):2397-405. doi: 10.1242/dev.02861.

17. Vainio S, Lin Y. Coordinating early kidney development: lessons from gene targeting. *Nat Rev Genet.* 2002 Jul;3(7):533-43. doi: 10.1038/nrg842.

18. Karavanova ID, Dove LF, Resau JH, Perantoni AO. Conditioned medium from a rat ureteric bud cell line in combination with bFGF induces complete differentiation of isolated metanephric mesenchyme. *Development.* 1996 Dec;122(12):4159-67.

19. McCright B, Gao X, Shen L, et al. Defects in development of the kidney, heart and eye vasculature in mice homozygous for a hypomorphic Notch2 mutation. *Development.* 2001 Feb;128(4):491-502.

20. Kuure S, Sainio K, Vuolteenaho R, et al. Crosstalk between Jagged1 and GDNF/Ret/GFRalpha1 signalling regulates ureteric budding and branching. *Mech Dev.* 2005 Jun;122(6):765-80. doi: 10.1016/j.mod.2005.03.006.

21. Chen Y, Kobayashi A, Kwan KM, Johnson RL, Behringer RR. Gene expression profiles in developing nephrons using Lim1 metanephric mesenchyme-specific conditional mutant mice. *BMC Nephrol.* 2006 Feb 7;7:1. doi: 10.1186/1471-2369-7-1.

22. Itäranta P, Lin Y, Peräsäari J, Roël G, Destrée O, Vainio S. Wnt-6 is expressed in the ureter bud and induces kidney tubule development in vitro. *Genesis.* 2002 Apr;32(4):259-68.

23. Yamada G, Satoh Y, Baskin LS, Cunha GR. Cellular and molecular mechanisms of development of the external genitalia. *Differentiation.* 2003 Oct;71(8):445-60. doi:10.1046/j.1432-0436.2003.7108001.x.

24. Liu B, Agras K, Willingham E, Vilela ML, Baskin LS. Activating transcription factor 3 is estrogen-responsive in utero and up-regulated during sexual differentiation. *Horm Res.* 2006;65(5):217-22. doi: 10.1159/000092402.

25. Novikov PV. Rare (orphan) hereditary and congenital diseases in children: current problems and tasks. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2011;6(1):34-44. (in Russian).

26. Lyalyukova EA, Orlova NI, Aksenova SI. Abdominal vascular structural and functional features in patients with connective tissue dysplasia. *Journal of radiology and nuclear medicine.* 2012;(4):21-25. (in Russian).

27. Mukhin NA, Fomin VV, Shilov EM, et al., authors; Mukhin NA, editor. *Nefrologiia: natsional'noe rukovodstvo [Nephrology: national guidance].* Moscow: GEOTAR; 2009. 720 p. (in Russian).

28. Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VV, et al. National recommendations. Chronic illness of kidneys: main principles of screening, diagnostics, preventive maintenance and approaches to treatment. *Clinical Nephrology.* 2012;(4):4-26. (in Russian).

29. Georgaki-Angelaki H, Lycopoulou L, Stergiou N, et al. Membranous nephritis associated with acquired cytomegalovirus infection in a 19-month-old baby. *Pediatr Nephrol.* 2009 Jan;24(1):203-6. doi: 10.1007/s00467-008-0966-z.

30. Breuer C, Hinsch A, Hiort J, Oh J, Hirsch HH, Dalquen P. Co-incident BK and Epstein-Barr virus replication in a 3-year-old immunocompetent boy. *Clin Nephrol.* 2014 Oct;82(4):278-82. doi: 10.5414/CN107940.

31. Zelentsova VL, Arkhipova MM, Sergeeva LM, Myshinskaya OI. Environmental, social and hygienic problems of maintaining the health of children. *Vestnik Ural'skogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2016;(1-2):69-71. (in Russian).

32. Ordzhinikidze NV, Potapova SI, Elokina TB. Abnormal development of the kidneys in pregnant women (literature review). *Problemy reproduktivnoy.* 2004;(3):51-56. (in Russian).

33. Zelentsova VL, Myshinskaya OI. Fetal hypoxia - the risk of development of congenital malformations of the urinary organs. *Vestnik Ural'skogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2015;(2-3):198-201. (in Russian).

34. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, et al. Wt1 is required for early kidney development. *Cell.* 1993 Aug 27;74(4):679-91.

35. Safina EV, Zelentsova VL. Nephropathy in young children, the factors of their early implementation (review). *Ural Medical Journal.* 2017;(149):90-95. (in Russian).

36. Ignatova MS. *Detskaia nefrologiia: rukovodstvo dlia vrachei [Pediatric nephrology: a guide for doctors].* 3rd ed. Moscow: MIA; 2011. 83-105 pp. (in Russian).

37. Pichel JG, Shen L, Sheng HZ, et al. Defects in enteric innervation and kidney development in mice lacking GDNF. *Nature.* 1996 Jul 4;382(6586):73-6. doi: 10.1038/382073a0.

Отримано 15.02.2019 ■

Пишак В.П.¹, Ризничук М.А.², Хмара Т.В.²

¹Национальная академия педагогических наук Украины, г. Киев, Украина

²Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Органы мочевыделительной системы: развитие, врожденная патология

Резюме. Согласно последней информации о врожденных пороках, на факторы наследственного генеза приходится 23–40 % случаев, 50–51 % имеют мультифакторное происхождение, а 2–5 % обусловлены тератогенным воздействием. В общей структуре врожденной патологии пороки мочевой системы составляют от 30 до 50 % и занимают ведущие места в зависимости от территориальных особенностей. В статье рассмотрено эмбриональное развитие почек и кратко про-

анализирована классификация аномалий мочевой системы. Механизмы тонких процессов нефрогенеза на молекулярном уровне подчинены работе структурных генов, факторов транскрипции, роста и других активных веществ. Главная роль принадлежит генам *homeobox F13* и *O14 (HOXA13* и *HOXD14)*, которые регулируют активность групп структурных генов. Механизм наследования данных генов, как правило, мультифакторный или сцепленный с полом, а чаще всего —

полигенный. Выделены факторы риска развития пороков мочевой системы в общем и представлены факторы риска аномалий мочевой системы в Черновицкой области в зависимости от территориальных особенностей. В горных районах Черновицкой области риск развития врожденных пороков мочевой системы повышался у беременных в возрасте до 20 лет, при третьей беременности, при наличии маловодия и фетоплацентарной недостаточности. В предгорных районах частые аномалии мочевой системы обнаружены пренатальным скринингом у беременных в возрасте от 20 до 24 лет, при второй беременности, которая сопровождалась фетоплацентарной недостаточностью и обвитием пуповиной шеи плода. Риск развития аномалий мочевой системы в равнинных районах возрастал у беременных в возрасте до 20 лет, при третьей

беременности. Такая беременность часто сопровождалась маловодием и обвитием пуповиной шеи плода. Часто аномалии мочевой системы диагностировались у плодов мужского пола независимо от места проживания беременной. В развитии патологии мочевыделительной системы играют роль факторы, действующие в перинатальном периоде, а именно хроническая фетоплацентарная недостаточность, маловодие, гестоз различной степени, инфекции органов мочеиспускания, которые у матери во время беременности приводят к хронической гипоксии плода, что в дальнейшем сопровождается формированием врожденных пороков развития мочевой системы.

Ключевые слова: пороки развития; мочевая система; плоды; дети; факторы риска; обзор

V.P. Pishak¹, M.A. Ryznychuk², T.V. Khmara²

¹National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Urinary organs: development and congenital defects

Abstract. According to the latest reports on the congenital malformations, factors of hereditary genesis account for 23–40 % of cases, 50–51 % are of multiple factor origin, and 2–5 % are due to teratogenic effects. In the overall structure of congenital defects, the impaired urinary system makes up from 30 to 50 % and occupies leading places depending on territorial characteristics. The article discusses embryonic development of the kidneys and presents a brief analysis of the classification of urinary system malformations. The mechanisms of fine processes of nephrogenesis at the molecular level are subject to the activity of structural genes, transcription factors, growth factors and other active substances. The major role belongs to the genes *homeobox F13* and *O14* (*HOXA13* and *HOXD14*), which regulate the activity of groups of structural genes. The mechanism of inheritance of these genes, as a rule, is multifactorial or sex-linked, and most often it is polygenic. The paper considers risk factors for the development of urinary malformations in general, and particular the risk factors for anomalies of urinary system in Chernivtsi region depending on the territorial characteristics. In the mountainous regions of Chernivtsi region, the risk of developing

congenital urinary malformations increased in pregnant women under the age of 20, during the third pregnancy, with the presence of hypamnion and utero-placental insufficiency. In the foothill areas, frequent urinary abnormalities were detected by prenatal screening in pregnant women aged 20–24, during the second pregnancy, accompanied by utero-placental insufficiency and cord entanglement. The risk of developing anomalies of the urinary system in lowland areas increased in pregnant women under the age of 20, with a third pregnancy. Such a pregnancy was often accompanied by hypamnion and cord entanglement. Abnormalities of the urinary system were often diagnosed in male fetuses, regardless of where the pregnant woman lived. In the development of urinary system abnormalities, the factors acting in the perinatal period are of great importance, namely: chronic utero-placental insufficiency, hypamnion, gestosis of varying severity, mother's urinary infections during pregnancy lead to chronic fetal hypoxia, which is further followed by the formation of congenital urinary malformations.

Keywords: congenital defects; urinary system; fetuses; children; risk factors; review