

Рівні ензимів та цитокінів сечі у діагностиці функціонального стану паренхіми нирок у дітей з вадами уретерovesикального сегмента після уретероцистонеостомії

Г.Г. Нікуліна, В.Ф. Петербургський, Г.М. Дранник, Л.Я. Мигаль, І.Є. Сербіна, Н.А. Калініна, О.А. Каліщук
ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: вивчення динаміки рівнів екскреції цитокінів ФНП- α та ТФР- β 1 та активності реноспецифічних ензимів НАГ та β -Гал у сечі дітей з рефлюксуючим мегауретером (МУ) у різні терміни після черезміхурової уретероцистонеостомії.

Матеріали та методи. Перед оперативним лікуванням обстежено 45 дітей віком від 4 до 15 років (22 хлопчики, 23 дівчинки), у яких за даними візуалізаційних методів оцінювано діагностовано МУ: 18 пацієнтів з нерефлюксуючим МУ, 27 пацієнтів – з рефлюксуючим МУ до та після реконструктивних операцій. Через 3–4 тиж після операції обстежено 36 пацієнтів, через 4–6 міс – 24 особи. Референтну групу склали дані, отримані у 25 практично здорових дітей аналогічного віку з нормальними аналізами сечі (без протеїн-, лейкоцит-, еритроцит- та кристалурії, слизу та бактерій).

Результати. Отримані дані свідчать, що після реконструктивних операцій сечовивідних шляхів у частини хворих є ознаки порушення функції нирки з подальшим її погіршенням. Водночас відомо, що зниження тиску у сечоводі після відновлення уродинаміки з часом призводить до певної нормалізації деяких біомаркерів запалення та проліферації у дітей з вродженими вадами уретерovesикального сегмента (УВС).

Заключення. На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що кількісні показники вмісту прозапального цитокіну ФНП- α та профібrogenного цитокіну ТФР- β 1 у сечі, а також рівні активності умовно реноспецифічних ензимів НАГ та β -галактозидаза (β -Гал) сечі у дітей з вродженими вадами УВС є неінвазивними та діагностично інформативними біомаркерами. Вважаємо, що дітей із вродженими вадами УВС доцільно виділити в окрему групу ризику з розвитку нефросклерозу, що потребує проведення своєчасної ренопротекторної терапії.

Ключові слова: вади уретерovesикального сегмента, уродинаміка, біомаркери, реконструктивні операції сечовивідних шляхів.

Urine enzyme and cytokine levels in the diagnosis of the functional state of the renal parenchyma in children with pathology of the ureterovesicular segment after ureterocystoneostomy

G.G. Nikulina, V.F. Petersburg, G.M. Drannik, L.A. Migal, I.E. Serbina, N.A. Kalinina, O.A. Kalischuk

The objective: to study the dynamics of the levels of excretion of cytokines TNF- α and TGF- β 11 and the activity of renospecific enzymes NAG and β -Gal in the urine of children with refluxing megaureter (MU) at different times after transfusion ureterocystoneostomy.

Materials and methods. Before surgical treatment, 45 children aged 4 to 15 years (22 boys, 23 girls) were examined who were diagnosed with MU according to imaging assessment methods: 18 patients with non-refluxing MU, 27 patients with refluxing MU before and after reconstructive operations. Three to four weeks after the operation, 36 patients were examined, after 4–6 months, 24 patients. The reference group consisted of data obtained from 25 practically healthy children of similar age with normal urine tests (without protein, leukocyte, erythrocyte and crystalluria, mucus and bacteria).

Results. The findings suggest that after reconstructive operations of the urinary tract in some patients there are signs of impaired renal function, followed by its deterioration. At the same time, it is known that a decrease in pressure in the ureter after urodynamics restoration with time leads to a certain normalization of some biomarkers of inflammation and proliferation in children with congenital malformations of the uretero-vesicular segment (UVS).

Conclusion Based on the obtained results, it can be argued that quantitative indicators of the content of proinflammatory cytokines TNF- α and profibrogenic cytokine TGF- β 1 in the urine, as well as the activity levels of conditionally renospecific enzymes of NAG and β -galactosidase (β -Gal) urine in children with congenital malformations of UVS non-invasive and diagnostically informative biomarkers. We believe that it is advisable to allocate children with congenital malformations to a separate risk group for the development of nephrosclerosis, which requires timely renoprotective therapy.

Key words: defects of the ureterovesicular segment, urodynamics, biomarkers, reconstructive urinary tract operations.

Уровни энзимов и цитокинов мочи в диагностике функционального состояния паренхимы почек у детей с патологией уретерovesикального сегмента после уретероцистонеостомии

Г.Г. Никулина, В.Ф. Петербургский, Г.М. Дранник, Л.А. Мигаль, И.Е. Сербина, Н.А. Калинина, О.А. Калищук

Цель исследования: изучение динамики уровней экскреции цитокинов ФНО- α и ТФР- β 1 и активности реноспецифических энзимов НАГ и β -Гал в моче детей с рефлюксирующим мегауретером (МУ) в разные сроки после чрезпузырной уретероцистонеостомии.

Материалы и методы. Перед оперативным лечением обследовано 45 детей в возрасте от 4 до 15 лет (22 мальчика, 23 девочки), у которых по данным визуализационных методов оценки диагностирован МУ: 18 пациентов с нерефлюксирующим МУ, 27 пациентов – с рефлюксирующим МУ до и после реконструктивных операций. Через 3–4 нед после проведения операции обследованы 36 пациентов, через 4–6 мес – 24 человека. Референтную группу составили данные, полученные у 25 практически здоровых детей аналогичного возраста с нормальными анализами мочи (без протеин-, лейкоцит-, эритроцит- и кристаллурии, слизи и бактерий).

Результаты. Полученные данные свидетельствуют, что после реконструктивных операций мочевыводящих путей у некоторых больных наблюдаются признаки нарушения функции почки с последующим ее ухудшением. В то же время известно, что снижение давления в мочеточнике после восстановления уродинамики со временем приводит к определенной нормализации некоторых биомаркеров воспаления и пролиферации у детей с врожденными пороками уретерovesикального сегмента (УВС).

Заключення. На основаних отриманих результатах можна утверждати, що кількісні показники вмісту провоспалительних цитокінів ФНО- α і профібриногенного цитокіну ТФР- β 1 в сечі, а також рівні активності умовно реноспецифічних ензимів НАГ і β -галактозидази (β -Гал) мочі у дітей з вродженими пороками УВС являються неінвазивними і діагностично інформативними біомаркерами. Считаем, що дітей з вродженими пороками УВС цілосообразно виділити в окрему групу ризику розвитку нефросклероза, що потребує проведення своєчасної ренопротекторної терапії.

Ключові слова: пороки уретерovesикального сегмента, уродинаміка, біомаркери, реконструктивні операції мочевиводячих шляхів.

У лікуванні дітей з вродженими вадами уретерovesикального сегмента (УВС) черезміхурова уретероцистонеостомія залишається в арсеналі перевірених часом високоєфективних методик корекції верхніх сечових шляхів. При цьому, якщо при нерезорбуючому мегауретері (МУ) уретероцистонеостомія є основним засобом відновлення уродинаміки, то при рефлюкуючому МУ зазначена операція з успіхом застосовується при рецидиві міхурово-сечовидного рефлюксу після ендоскопічного лікування [1]. Найбільш поширені черезміхурові методики уретероцистонеостомії за Cohen, Politano-Leadbetter у різних модифікаціях є ефективними більше ніж у 90% випадків.

Разом із тим реакцією тканин сечового міхура у відповідь на хірургічне втручання є порушення його функціонального стану [2–3]. У клінічному плані в післяопераційний період ці зміни характеризуються іритативною симптоматикою, а в уродинамічному – відповідають гіперактивному типу дисфункції сечового міхура. Наявність його гіперактивності може погіршувати якість життя, відновлення уродинаміки та функцію нирки. Незважаючи на те що зазначені ефекти не є довготривалими (3–4 тиж після відновлення самостійного сечовипускання), саме наявність дисфункції сечового міхура може зумовлювати підвищення екскреції прозапальних та просклеротичних цитокінів у сечі [4–6], що є ознаками порушень функції нирки, запальної процесу паренхіми нирки та її нефросклерозу.

Гіперсекреція цитокінів прозапального фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α) та просклеротичного трансформувального фактора росту бета-1 (ТФР- β 1) індукуює синтез прозапальних сполук і утворення екстрацелюлярних матриксних протеїнів, що призводить до порушення балансу між вазоконстрикторами та вазодилаторами внаслідок активації ангіотензину II, наслідком чого стає ішемізація паренхіми нирки та її фіброзування [7]. Отже, активація ангіотензину II викликає гіпоксію нирки, стимулює продукцію цитокінів, активує тубулярні гідролази лізосомного походження – індикаторів функціонального стану канальцевого нефротелію. Серед останніх найбільш інформативними в оцінюванні гіпоксично-ішемічних порушень у тубулярному апараті нефрону вважаються лізосомні гідролази N-ацетил- β -D-глюкозамінідаза (НАГ) та β -галактозидаза (β -Гал) [8–12], що локалізовані переважно в епітелії проксимальних каналців нефрону, мають високу молекулярну масу (~130–150 кД) і через неушкоджений гломерулярний фільтр у сечу не потрапляють. Підвищення рівнів активності цих ферментів у сечі свідчить про дисфункцію канальцевого відділу нефрону та відповідно розвиток тубулопатії.

Мета дослідження: вивчення динаміки рівнів екскреції цитокінів ФНП- α та ТФР- β 1 та активності реноспецифічних ензимів НАГ та β -Гал у сечі дітей з рефлюкуючим мегауретером у різні терміни після черезміхурової уретероцистонеостомії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Перед оперативним лікуванням обстежено 45 дітей віком від 4 до 15 років (22 хлопчики, 23 дівчинки), у яких за даними візуалізаційних методів оцінювання діагностовано МУ: 18 пацієнтів з нерезорбуючим МУ (НРМУ), 27 пацієнтів – з рефлюкуючим МУ (РМУ) до та після реконструктивних операцій. Через 3–4 тиж після операції обстежено 36 пацієнтів, через 4–6 міс – 24 особи.

Критерії вклучення з дослідження:

– діти з нейрогенною дисфункцією сечового міхура,

- з гострим пієлонефритом (ПН),
- із загостренням хронічного ПН,
- з хронічною нирковою недостатністю.

Референтну групу склали дані, отримані у 25 практично здорових дітей аналогічного віку з нормальними аналізами сечі (без протеїн-, лейкоцит-, еритроцит- та кристалурії, слизу та бактерій).

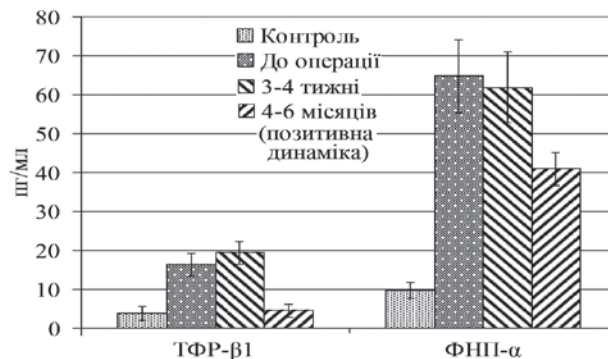
Визначення вмісту ФНП- α та ТФР- β 1 у сечі проводили імуноферментним методом з використанням тест-систем відповідно до інструкції виробника. Оптичну щільність визначали на спектрофотометрі при 405–620 нм. На підставі даних оптичної щільності стандартів з відомими концентраціями речовини автоматично проводили перерахунок показників в одиниці концентрації. Результати виражали в одиницях маси у перерахунку на одиницю об'єму сечі (пг/мл).

За основу визначення загальної сечової активності НАГ та β -Гал було взято колориметричний метод О.О. Покровського зі співавторами (1971), адаптований нами для визначення цих ензимів у сечі [13]. Активність ензимів, які досліджувалися, визначали у ранковій порції сечі після фізіологічного сечовипускання та виражали у мкмоль пара-нітрофенолу, що утворився за 1 год інкубації, із розрахунку на 1 ммоль креатиніну сечі (мкмоль/год/ммоль креатиніну).

Статистичне оброблення даних проводили після аналізу відповідності їх розподілу до нормального. Оцінювали середню арифметичну величину та її похибку ($M \pm m$), а також величину середнього квадратичного відхилення – σ , за допомогою якої встановлювали межі референтних коливань [14]. Статистичну вірогідність результатів досліджень оцінювали за t-критерієм Стьюдента за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 8.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На малюнку представлені дані імуноферментного дослідження сечі дітей з МУ. Встановлено, що рівень ФНП- α у сечі дітей з МУ до операції у середньому становив $64,8 \pm 9,4$ пг/мл, що вірогідно більше відносно аналогічного показника контролю – $9,7 \pm 2,1$ пг/мл ($p < 0,001$). Рівень ТФР- β 1 у сечі дітей з МУ до операції у середньому становив $16,3 \pm 2,9$ пг/мл, що також вірогідно більше відносно аналогічного показника контролю – $3,85 \pm 1,7$ пг/мл ($p < 0,001$).



Концентрація трансформувального фактора росту бета-1 (ТФР- β 1) та фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α) у сечі дітей з вродженими вадами УВС до та в різні терміни після уретероцистонеостомії ($M \pm m$)

Активність N-ацетил-β-D-глюкозамінідази (НАГ) та β-галактозидази (β-Гал) у сечі дітей з вродженими вадами уретеро-везикального сегмента до та після уретероцистонеостомії (M±m)

№ за/п	Групи дітей з мегауретером, що були обстежені		Активність ферментів у сечі (мкмоль/год/ммоль креатиніну)	
			НАГ	β-Гал
1	До операції, n=45		33,84±2,49	25,70±2,95
2	Через 3–4 тиж після операції, n=36		29,78±2,83	27,83±2,59
3а	Через 4–6 міс після операції, n=24	позитивна динаміка змін, n=8	16,14±0,15	9,80±3,14
3б		негативна динаміка змін, n=16	35,58±4,11	27,96±4,72
4	Контроль, n=25 M±1,5 σ		11,63±0,72	9,58±0,68
			6,2–17,1	4,5–14,6
P _{1, 2, 3б-4} <			0,001	0,001
P _{3б-3а} <			0,001	0,01

Індивідуальний аналіз цитокінів у сечі у пацієнтів довів, що межі коливань величин вмісту ФНП-α та ТФР-β1 у сечі сечового міхура поміж групами здорових дітей та дітей з МУ не перехрещуються, що свідчить про високу активність запальних та профібротичних процесів у паренхімі нирки дітей з МУ до операції. Через 3–4 тиж після реконструктивних операцій рівні ТФР-β1 сечі практично не знизилися, рівні ФНП-α, навпаки, навіть підвищилися, що свідчить про загострення запальних та профібротичних процесів у паренхімі нирки дітей з МУ.

Після проведеного оперативного лікування через 4–6 міс лише у 33,3% хворих констатована нормалізація рівнів ТФР-β1 з 16,3±2,9 пг/мл до 4,5±1,7 пг/мл (p<0,001) та суттєве зниження рівнів ФНП-α з 64,8±9,4 пг/мл до 40,9±4,3 пг/мл (p<0,05). У решті випадків, незважаючи на відновлення уродинаміки верхніх сечових шляхів, величини вмісту ФНП-α та ТФР-β1 у сечі продовжували залишатися майже на доопераційному рівні, що свідчить про те, що активність процесів запалення та тубулоінтерстиціального фіброзу нирки після операції зберігається, тобто ймовірність відновлюваних процесів у цих хворих є доволі низькою і потребує ренопротекторної терапії.

Результати біохімічного дослідження сечі представлені у таблиці.

Порівняльний аналіз змін активності як НАГ, так і β-Гал у сечі дітей з вродженими вадами УВС до реконструктивних операцій та даними контрольної групи продемонстрував статистично вірогідну різницю (p<0,001), що переконливо свідчить про виражену гіперензимурію та діагностичну інформативність досліджених нами умовно реноспецифічних ферментів як показників ураження каналцевого апарата нефронів.

Водночас відзначено, що у хворих на РМУ має місце більш високий рівень активності обох ферментів у сечі порівняно з групою хворих на вроджений НРМУ: 36,74±1,37 мкмоль/год/ммоль креатиніну у хворих на РМУ проти 31,09±2,51 у хворих на НРМУ для активності НАГ сечі (p<0,05) та 30,38±2,87 мкмоль/год/ммоль креатиніну у хворих на РМУ проти 20,97±3,3 у хворих на НРМУ – для активності β-Гал сечі (p<0,05), що співпадає з результатами наших попередніх досліджень [15]. Ураховуючи подібність гіперензимурії у післяопераційний період, подальший розподіл пацієнтів на групи з НРМУ та РМУ не проводили.

Дослідження рівнів активності НАГ та β-Гал у сечі через 3–4 тиж після хірургічної корекції УВС показало, що, незважаючи на деяке їх зниження у післяопераційному періоді порівняно з аналогічними показниками до операції, суттєвих змін не зареєстровано. Це свідчить про відсутність достатнього відновлення функціонального стану паренхіми нирки у цих пацієнтів (див. таблицю). Це пояснюється можливими наслідками травми, отриманої пацієнтами після проведеного хірургічного втручання.

Що стосується змін рівнів активності ферментів сечі, які досліджувалися через 4–6 міс після хірургічної корекції УВС, то індивідуальний аналіз результатів, отриманих у цих хворих, засвідчує наступне: у 33,3% хворих рівні активності як НАГ, так і β-Гал практично досягли аналогічних показників групи контролю (див. таблицю). Це свідчить про відновлення функціонального стану паренхіми нирки у цих хворих; у 66,7% решти пацієнтів рівні активності ферментологічних показників сечі залишилися без суттєвих змін порівняно як з доопераційним періодом, так і з групою хворих, що була обстежена через 3–4 тиж після операції (див. таблицю). Тобто відсутнє відновлення функціонального стану паренхіми нирок, зокрема функціонального стану каналцевого нефротелю, на тлі дисфункції сечового міхура.

Отримані нами дані узгоджуються з даними інших авторів, які вважають, що після реконструктивних операцій сечовивідних шляхів у частини хворих є ознаки порушення функції нирки з подальшим її погіршенням [3, 4, 16]. Водночас є інформація, що зниження тиску у сечоводі після відновлення уродинаміки з часом призводить до певної нормалізації деяких біомаркерів запалення та проліферації у дітей з вродженими вадами УВС, що спостерігалось і в нашому дослідженні [6, 7].

ВИСНОВКИ

Отже, на підставі отриманих результатів можна стверджувати, що кількісні показники вмісту прозапального цитокіну ФНП-α та профібrogenного цитокіну ТФР-β1 у сечі, а також рівні активності умовно реноспецифічних ферментів НАГ та β-галактозидази (β-Гал) сечі у дітей з вродженими вадами УВС є неінвазивними та діагностично інформативними біомаркерами, Тобто з одного боку – прогресування патологічного процесу в нирці при даній урологічній патології, негативного впливу вираженої дисфункції сечового міхура після уретероцистонеостомії на розвиток ішемічних, прозапальних та профібротичних процесів у паренхімі нирки у ранній післяопераційний період, а з іншого – є біомаркерами відновлення функції каналцевого апарата нефрону у значній кількості прооперованих дітей у віддалений післяопераційний період.

Враховуючи те, що у 66,7% випадків у дітей з вродженими вадами УВС після уретероцистонеостомії зберігаються як порушення функції тубулярного апарата паренхіми нирки (за даними гіперактивності НАГ та β-Гал сечі), так і ознаки тубулоінтерстиціального фіброзу (за збільшенням вмісту у сечі цитокінів ФНП-α та ТФР-β1), вважаємо, що цих хворих доцільно виділити в окрему групу ризику з розвитку нефросклерозу, що потребує проведення своєчасної ренопротекторної терапії.

Сведения об авторах

Никулина Галина Григорьевна – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-54-76. E-mail: 0675076531@ukr.net

Петербургский Владимир Федорович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 412-15-45. E-mail: peterburgski@ukr.net

Дранник Георгий Николаевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-54-03

Мигаль Людмила Акимовна – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-56-21

Сербина Ирина Евгеньевна – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-56-21. E-mail: irinaserbina@gmail.com

Калинина Наталья Альбертовна – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-54-03

Калищук Олесь Аркадьевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 412-15-45. E-mail: oles01@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Dogan H.S. Ureteroneocystomy in primary vesicoureteral reflux: critical retrospective analysis of factors affecting the postoperative urinary tract infection rates / H.S. Dogan, A.C. Bozaci, B. Ozdemir, S. Tonyali, S. Tekgul // Int. Braz. J. Urol. – 2014. – Vol. 40. – P. 539–545.
2. Симонян Г.В. Анатомо-функциональное состояние мочевого пузыря после реконструктивно-пластических операций на пузырно-мочеточниковом сегменте / Урология: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 16 с.
3. Ooi S.M. Lower urinary tract dysfunction in children after intravesical ureteric reimplantation surgery under one year of age / S.M. Ooi, N. Kane, J. Khosa, A. Barker, N. Samnakay // Ped. urol. – 2014. – Vol. 10, Issue 6. – P. 1139–1144.
4. Gillies D. Bladder spasm in children after surgery for ureteric reimplantation / D. Gillies, I. Lane, D. Murrell, R. Cohen // Pediatr. Surg. Int. – 2003. – Vol. 19. – P. 733–736.
5. Лесовой В.Н. Диагностическое значение определения уровня провоспалительных цитокинов в моче больных гиперактивным мочевым пузырем / В.Н. Лесовой, И.А. Гарагаты, С.М. Колупаев, Л.С. Колупаева // Эксперим. и клинич. медицина. – 2011. – № 2. – С. 159–161.
6. Лесовой В. Цитокины в патогенезе гиперактивного мочевого пузыря / В. Лесовой, С. Колупаев // Научные ведомости Белгородского гос. университета. – 2013. – Т. 23, № 18. – С. 37–39.
7. Тетерина Т.А. Роль маркеров воспаления и пролиферации в диагностике резистентного гиперактивного мочевого пузыря / Т.А. Тетерина, И.А. Аполихина, П.В. Глыбочко, Л.В. Безнощенко, О.С. Кречетова, Я.Б. Миркин // Эксперим. и клинич. медицина. – 2014. – № 1. – С. 92–96.
8. Бабаева Н.И. Диагностическое значение исследования активности N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы в моче (обзор литературы) / Н.И. Бабаева, И.Я. Липицкая, Н.Д. Творогова, В.Н. Титов // Лаб. дело. – 1991. – № 1. – С. 9–16.
9. Williams M.A. Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase as a screening technique for vesicoureteral reflux / M.A. Williams, D. Jones, H.N. Noe // J. Urology. – 1994. – Vol. 43, № 4. – P. 528–530.
10. Мигаль Л.Я. Діагностична інформативність ензимологічних показників лізосомного походження у дітей з вродженою обструкцією верхніх сечових шляхів / Л.Я. Мигаль, Г.Г. Нікуліна, І.Є. Сербіна, Д.А. Сеймівський, В.Ф. Петербургський // Лаб. діагностика. – 2012. – № 3 (61). – С. 15–19.
11. Крайдашенко О.В. Біомаркери пошкодження нирок у хворих на гіпертонічну хворобу / О.В. Крайдашенко, М.О. Долінна // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2014. – № 3 (43). – С. 48–51.
12. Mohkam M. The Role of Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in Diagnosis of Kidney Diseases / M. Mohkam, A. Ghafari // Ped. Nephrology. – 2015. – № 3 (3). – P. 84–91.
13. Патент на винахід № 113601, UA, МПК (2016.01), G01N 33/48 (2006.01), A61B 10/00 Спосіб оцінки ступеня ішемічного ушкодження тубулярного епітелію нирки у хворих на фосфорнокліний нефролітіаз / Возіанов С.О., Черненко В.В., Мигаль Л.Я., Нікуліна Г.Г., Желтовська Н.І., Черненко Д.В., Ключ А.Л., Негрей Л.М., Сербіна І.Є.; ДУ «ІУНАМ України»; а 2016 02335, 11.03.2016. опуб. 10.02.2017. Бюл. № 3. – 6 с.
14. Власов В.В. Эффективность диагностических исследований. – М.: Медицина, 1988. – 180 с.
15. Мигаль Л.Я. Особливості змін профібrogenного цитокіну TGF-β 1 та умовно реноспецифічних ферментів у сечі дітей з різними клінічними варіантами мегауретера / Л.Я. Мигаль, І.Є. Сербіна, Г.Г. Нікуліна, Г.М. Дранник, Н.А. Калініна, Т.В. Порошина, Д.А. Сеймівський, В.Ф. Петербургський, О.А. Калищук // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2009. – № 4. – С. 77–83.
16. Fry C.H. What is the role for biomarkers for lower urinary tract disorders / C.H. Fry, A. Sahai, B. Vahabi, A.J. Kanai, L.A. Birdler // NeuroUrol Urodyn. – 2014. – Vol. 33, N 5. – P. 602–605.

Статья поступила в редакцию 11.06.2019