

# Особливості відновлення функціонального стану паренхіми нирки у дітей із вродженими вадами уретеровезикального сегмента залежно від методів його оперативної корекції (за цитокіно-ензимологічними критеріями)

**В.Ф. Петербургський, Г.М. Драннік, Л.Я. Мигаль, Г.Г. Нікуліна, Н.А. Калініна, І.Є. Сербіна, О.А. Каліщук, В.С. Савченко**

ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України»  
(раніше – ДУ «Інститут урології НАМН України»), м. Київ

Вроджені вади уретеровезикального сегмента (ВВУВС) посідають важливе місце серед причин хронічних захворювань нирок у дітей і без своєчасної корекції можуть ускладнюватися нефросклерозом, артеріальною гіпертензією та хронічною нирковою недостатністю. Сучасний арсенал методів з відновлення прохідності УВС включає черезміхурову та позаміхурову уретероцистостомію. При черезміхуровому підході внаслідок травматизації функціональний стан детрузора може значно погіршуватися на тривалий час (до 3 тиж), що додатково компроментує функції верхніх сечовивідних шляхів та нирок. За цих обставин наукове обґрунтування найбільш безпечного методу корекції ВВУВС є актуальною проблемою. До переваг визначення комплексу біомаркерів у сечі для оцінки функціонального стану нирки належать висока інформативність та неінвазивність.

**Мета дослідження:** визначення оптимального з точки зору відновлення функції паренхіми нирки методу хірургічної корекції ВВУВС у дітей шляхом оцінки динаміки змін комплексу маркерних цитокінів: фактор росту пухлини бета-1 (ФРП-β1), фактор некрозу пухлин альфа (ФНП-α) та ферментів: γ-глутамілтранспептидаза (ГТТ) і нейтральна α-глюкозидаза (НГ).

**Матеріали та методи.** Діти з ВВУВС (n=47) залежно від способу хірургічної корекції були рандомізовані у дві активні групи: група 1 – 23 дитини (черезміхурова методика) і група 2 – 24 дитини (екстравезикальний метод). Також була сформована контрольна група із здорових 25 дітей, розподіл яких за віком та статтю відповідав групам з ВВУВС. Функціональний стан нирок оцінювали за концентрацією ТФР-β1, ФНП-α ГТТ та НГ у ранковій порції сечі до операції та відповідно через 3–4 тиж, через 4–6 міс та 1–3 роки після її проведення. Сечу отримували під час фізіологічного сечовипускання. Концентрації ТФР-β1 і ФНП-α вимірювали імуноферментним методом (тест-система DRG, США), активність ГТТ – колориметричним методом (реактиви ПАТ «Фірма «Реагент»), активність НГ – методом І.С. Лукомської. До операції всім пацієнтам проводили оцінку уродинаміки нижніх сечових шляхів. Статистичний аналіз: за умови нормального розподілу дані описувались як  $M \pm m$ , достовірність міжгрупових розбіжностей оцінювалась за t-критерієм Стьюдента. Рівень значущості становив 0,05.

**Результати.** Початково у дітей з ВВУВС середні концентрації ТФР-β1, ФНП-α були достовірно ( $p < 0,001$ ) більшими, ніж у контрольній групі (у 4,6 та 6,7 відповідно). Середня активність НГ та ГТТ також була вищою в об'єднаній групі пацієнтів з ВВУВС: відповідно в 5,9 та 2,3 рази порівняно з контролем. У жодного з дітей із ВВУВС не було клінічних проявів нейрогенної дисфункції сечового міхура. Середні показники уродинаміки нижніх сечових шляхів у пацієнтів груп 1 і 2 статистично не відрізнялися (дані не наводяться). Через 3–4 тиж після операції у 1 та 2 групах зареєстровані клінічно незначущі зміни концентрації обох цитокінів. У групі 1 концентрація ТФР-β1 незначно (на 3 одиниці) збільшилася, тоді як у групі 2 – незначно (на 1 одиницю) зменшилася. Концентрація ФНП-α зменшилася відповідно лише на 3 і 5 одиниць. Середня активність НГ та ГТТ найбільш суттєво зменшилась у групі 1, де використали екстравезикальну методику: відповідно на 47,4 одиниць проти 1,2 та на 42 проти 11,9. У цей період порушення функції сечовипускання були більш вираженішими у 1 групі, де у 60% пацієнтів виявляли залишкову сечу (проти 20% у 2 групі), 55–60% пацієнтів відзначали переривчасте сечовипускання, а загальний ефективний об'єм сечового міхура був у 2 рази меншим, ніж у контрольній групі. Через 3–4 міс після операції зменшення концентрації цитокінів та активності ферментів у сечі також було більш суттєвим у 2 групі ( $p < 0,05$ ). Так, шитоме зниження ТФР-β1 у 2 групі досягло 35% проти 26% у 1 групі, ФНП-α – 27% проти 17%, ГТТ – 62% проти 50%, НГ – 31% проти 21%.

Незважаючи на позитивну динаміку, в обох групах усі досліджувані показники залишалися достовірно вищими за такі у контрольній групі. Порівняно з попереднім моментом оцінки через 1–3 роки після операції в обох групах достовірно зменшився тільки середній рівень ФНП-α. Також в обох групах всі показники достовірно перевищували такі у контрольній групі: ТФР-β1 був вище у 2,6 рази (1 група) та 2,5 рази (2 група), ФНП-α – у 3,6 рази (1 група) та 3,2 рази (2 група), ГТТ – 2 рази (1 група) та 1,8 рази (2 група), НГ – 1,7 рази (1 група) та 1,5 рази (2 група). Водночас в обох групах відбулося повне відновлення резервуарної та мікційної функцій сечового міхура.

**Заключення.** ВВУВС у дітей асоціюється з порушенням функціонального стану паренхіми нирки, про що свідчить значне підвищення рівнів маркерних речовин у сечі: ТФР-β1, ФНП-α, ГТТ та НГ. Позаміхурова корекція вродже-

них вад уретерovesикального сегмента у дітей має перевагу над трансвезикальною, оскільки не веде до транзиторного порушення функції сечового міхура і сприяє більш вираженому відновленню функціонального стану parenхіми нирки (більш виражене зменшення рівнів ТФР- $\beta$ 1, ФНП- $\alpha$ , ГГТ та НГ) у період від 1–3 міс до 4–6 міс після операції. Незалежно від методики корекції і навіть за умови ефективного відновлення функції верхніх сечових шляхів, у дітей із ВВУВС через тривалий час після операції (1–3 роки) зберігаються підвищені концентрації маркерів порушення функціонального стану parenхіми нирки, що може свідчити про перманентний характер її пошкодження. Необхідні подальші дослідження з метою розроблення ефективних терапевтичних алгоритмів збереження та відновлення функції нирок у дітей з ВВУВС.

**Ключові слова:** вроджені вади уретерovesикального сегмента, черезміхурова та позаміхурова операції, діти, цитокіни, ферменти, сеча.

### **Peculiarities of restoration of the functional condition of the kidney parenchyma in children with congenital defects of the ureterovesical segment depending on methods of its operative correction (according to cytokine-enzymological criteria)**

**V.F. Petersburgski, G.M. Drannik, L.Ya. Migal, G.G. Nikulina, N.A. Kalinina, I.Ye. Serbina, O.A. Kalishchuk, V.S. Savchenko**

Congenital anomalies of the uretero-vesical junction (CAUVJ) are frequent cause of chronic kidney disease in children and if not timely corrected can lead to nephrosclerosis, hypertension and chronic renal failure. The modern arsenal of methods UVJ reconstruction includes transvesical and extravesical ureterocystostomy. With the transvesical approach due to trauma, the functional state of the detrusor can significantly deteriorate for a long time (up to 3 weeks), which further compromises the functions of the upper urinary tract and kidneys. In these circumstances, the scientific justification of the safest method of correction of CAUVJ is an actual problem. The advantages of determining the complex of biomarkers in the urine to assess the functional state of the kidney include high informativeness and non-invasiveness.

**The objective:** to determine the optimal method of surgical correction of CAUVJ in children by assessing the dynamics of changes in the complex of marker cytokines: tumor growth factor beta-1 (FRP- $\beta$ 1), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and enzymes:  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase (GGT) and neutral  $\alpha$ -glucosidase (NG).

**Materials and methods.** Children with CAUVJ (n=47) depending on the method of surgical correction were randomized into two active groups: group 1 – 23 children (transvesical technique) and group 2 – 24 children (extravesical technique). A control group of 25 healthy children was also formed, the distribution of which by age and sex corresponded to the groups from the CAUVJ. The functional status of the kidneys was assessed based on the concentration of TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ , GGT and NG in the morning portion of urine before surgery and, respectively, 3-4 weeks, 4-6 months and 1-3 years after it. Urine was obtained during physiological urination. Concentrations of TGF- $\beta$ 1 and TNF- $\alpha$  were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (DRG test system, USA), GGT activity – by colorimetric method (reagents of PJSC «Reagent»), NG activity – by the method of I.S. Lukomskaya. Prior to surgery, all patients were evaluated for urodynamics of the lower urinary tract. Statistical analysis: under normal distribution, the data were described as  $M \pm m$ , the significance of intergroup differences was assessed by Student's t-test. The significance level was 0.05.

**Results.** Initially, in children with CAUVJ, the average concentrations of TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ , were significantly ( $p < 0.001$ ) higher than in the control group (4.6 and 6.7, respectively). The mean activity of NG and GGT was also higher in the combined group of patients with CAUVJ: 5.9 and 2.3 times, respectively, compared with the control. None of the children with CAUVJ had clinical manifestations of neurogenic bladder dysfunction. The average urodynamic parameters of the lower urinary tract in patients of groups 1 and 2 did not differ statistically (data not shown). 3-4 weeks after surgery, clinically insignificant changes in the concentration of both cytokines were registered in groups 1 and 2. In group 1, the concentration of TGF- $\beta$ 1 slightly (by 3 units) increased, while in group 2 – slightly (by 1 unit) decreased. The concentration of TNF- $\alpha$  decreased by only 3 and 5 units, respectively. The average activity of NG and GGT decreased most significantly in group 1, where extravesical methods were used: 47.4 units against 1.2 and 42 against 11.9, respectively. During this period, urinary disorders were more pronounced in group 1, where 60% of patients showed residual urine (compared to 20% in group 2), 55-60% of patients had intermittent urination, and the total effective volume of the bladder was in 2 times less than in the control group. 3-4 months after surgery, the decrease in cytokine concentration and enzyme activity in urine was also more significant in group 2 ( $p < 0.05$ ). Thus, the specific decrease in TGF- $\beta$ 1 in group 2 reached 35% vs. 26% in group 1, TNF- $\alpha$  - 27% vs. 17%, GGT – 62% vs. 50%, NG - 31% vs. 21%.

Despite the positive dynamics, in both groups all the studied indicators remained significantly higher than those in the control group. Compared with the previous assessment, only the average level of TNF- $\alpha$  decreased significantly in both groups 1–3 years after the operation. Also in both groups, all indicators significantly exceeded those in the control group: TGF- $\beta$ 1 was 2.6 times higher (group 1) and 2.5 times (group 2), TNF- $\alpha$  – 3.6 times (1 group) and 3.2 times (2 groups), GGT – 2 times (1 group) and 1.8 times (2 groups), NG – 1.7 times (1 group) and 1.5 times (2 groups). At the same time, in both groups there was a complete restoration of reservoir and micturition functions of the bladder.

**Conclusion.** CAUVJ in children is associated with a violation of the functional state of the renal parenchyma, as evidenced by a significant increase in levels of markers in the urine: TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ , GGT and NG. Extra extravesical correction of CAUVJ in children has an advantage over transvesical, as it does not lead to transient bladder dysfunction and contributes to a more pronounced restoration of the functional state of the renal parenchyma (more pronounced decrease in levels of TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ , GGT and NG) 1-3 months to 4-6 months after surgery. Regardless of the method of correction and even with the effective restoration of upper urinary tract function in children with CAUVJ, concentrations of markers of dysfunction of the renal parenchyma remain elevated for a long time after surgery (1-3 years), which may indicate the permanent nature of its damage. Further researches are needed to develop effective therapeutic algorithms for maintaining and restoring renal function in children with CAUVJ.

**Keywords:** congenital defects of the uretero-vesical junction, transvesical and extravesical operations, renal function, children, cytokines, enzymes, urine.

## Особенности восстановления функционального состояния паренхимы почки у детей с врожденными пороками уретерovesикального сегмента в зависимости от методов его оперативной коррекции (по цитокино-энзимологическим критериям)

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

Врожденные пороки развития уретерovesикального сегмента (ВПУВС) занимают важное место среди причин хронических заболеваний почек у детей и без своевременной коррекции могут осложняться нефросклерозом, артериальной гипертензией и хронической почечной недостаточностью. Современный арсенал методов по восстановлению проходимости УВД включает внутрипузырную и внепузырную уретероцистостомию. При внутрипузырном подходе вследствие травмы функциональное состояние детрузора может значительно ухудшаться на продолжительное время (до 3 нед), что дополнительно компрометирует функции верхних мочевыводящих путей и почек. Вследствие этого научное обоснование наиболее безопасного метода коррекции ВПУВС является актуальной проблемой. К преимуществам определения комплекса биомаркеров в моче для оценки функционального состояния почки относятся высокая информативность и нетравматичность.

**Цель исследования:** определение оптимального с точки зрения восстановления функции паренхимы почки метода хирургической коррекции ВПУВС у детей путем оценивания динамики изменений комплекса маркерных цитокинов: фактор роста опухоли бета-1 (ФРП-β1), фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α) и ферментов: γ-глутамилтранспептидаза (ГГТ) и нейтральная α-глюкозидаза (НГ).

**Материалы и методы.** Дети с ВПУВС (n=47) в зависимости от способа хирургической коррекции были рандомизированы в две активные группы: группа 1 – 23 ребенка (внутрипузырная методика) и группа 2 – 24 ребенка (внепузырная методика). Также была сформирована контрольная группа из 25 здоровых детей, распределение которых по возрасту и полу соответствовало группам с ВПУВС. Функциональное состояние почек оценивали по концентрации ТФР-β1, ФНО-α, ГГТ и НГ в утренней порции мочи до операции и соответственно через 3–4 нед, 4–6 мес и 1–3 года после ее проведения. Мочу получали во время физиологического мочеиспускания. Концентрации ТФР-β1 и ФНО-α измеряли иммуноферментным методом (тест-система DRG, США), активность ГГТ – колориметрическим методом (реактивы ОАО «Фирма «Реагент»), активность НГ – методом И.С. Лукомской. Перед операцией всем пациентам проводили оценку уродинамики нижних мочевых путей. Статистический анализ: при условии нормального распределения данные описывали как  $M \pm m$ , достоверность межгрупповых различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Уровень значимости – 0,05.

**Результаты.** Изначально у детей с ВПУВС средние концентрации ТФР-β1, ФНО-α были достоверно ( $p < 0,001$ ) больше, чем в контрольной группе (в 4,6 и 6,7 раза соответственно). Средняя активность НГ и ГГТ также была выше в объединенной группе пациентов с ВПУВС: соответственно в 5,9 и 2,3 раза по сравнению с контролем. Ни у одного из детей с ВПУВС не было отмечено клинических проявлений нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Средние показатели уродинамики нижних мочевых путей между группами 1 и 2 статистически не отличались (данные не приводятся). Через 3–4 нед после операции в 1 и 2 группах зарегистрированы клинически незначимые изменения концентрации обоих цитокинов. В группе 1 концентрация ТФР-β1 незначительно (на 3 единицы) увеличилась, тогда как в группе 2 – незначительно (на 1 единицу) уменьшилась. Концентрация ФНО-α уменьшились соответственно лишь на 3 и 5 единиц. Средняя активность НГ и ГГТ наиболее существенно уменьшилась в группе 1, где использовали внепузырную методику: соответственно на 47,4 единиц против 1,2 и на 42 против 11,9. В этот период нарушения функции мочеиспускания были более выраженными в 1 группе, где у 60% пациентов выявляли остаточную мочу (против 20% во 2 группе), 55–60% пациентов отмечали прерывистое мочеиспускание, а общий эффективный объем мочевого пузыря был в 2 раза меньше, чем в контрольной группе. Через 3–4 мес после операции уменьшения концентрации цитокинов и активности ферментов в моче также было более существенным во 2 группе ( $p < 0,05$ ). Так, удельное снижение ТФР-β1 в группе 2 достигло 35% против 26% в группе 1, ФНО-α – 27% против 17%, ГГТ – 62% против 50%, НГ – 31% против 21%.

Несмотря на положительную динамику, в обеих группах все исследуемые показатели оставались достоверно больше, чем в контрольной группе. По сравнению с предыдущим моментом оценки через 1–3 года после операции в обеих группах достоверно уменьшились только средний уровень ФНО-α. Также в обеих группах все показатели достоверно превышали таковые в контрольной группе: ТФР-β1 был выше в 2,6 раза (1 группа) и 2,5 раза (2 группа), ФНО-α – в 3,6 раза (1 группа) и 3,2 раза (2 группа), ГГТ – 2 раза (1 группа) и 1,8 раза (2 группа), НГ – 1,7 раза (1 группа) и 1,5 раза (2 группа). При этом в обеих группах произошло полное восстановление резервуарной и микционной функций мочевого пузыря.

**Заключение.** ВПУВС у детей ассоциируется с нарушением функционального состояния паренхимы почки, на что указывает значительное повышение уровня маркерных веществ в моче: ТФР-β1, ФНО-α, ГГТ и НГ. Внепузырная коррекция ВПУВС у детей имеет преимущество над чрезпузырной, поскольку не ведет к транзитным нарушениям функции мочевого пузыря и способствует более существенному восстановлению функционального состояния паренхимы почки (более отчетливое уменьшение уровней ТФР-β1, ФНО-α, ГГТ и НГ) в период от 1–3 мес до 4–6 мес после операции. Независимо от методики коррекции и даже при условии эффективного восстановления функции верхних мочевых путей, у детей с ВПУВС спустя длительное время после операции (1–3 года) сохраняются повышенные концентрации маркеров нарушения функционального состояния паренхимы почки, что может указывать на перманентный характер ее повреждения. Необходимы дальнейшие исследования с целью разработки эффективных терапевтических алгоритмов сохранения и восстановления функции почек у детей с ВПУВС.

**Ключевые слова:** врожденные пороки уретерovesикального сегмента, чрезпузырная и внепузырная операции, дети, цитокины, ферменты, моча.

Як відомо, суттєве місце у структурі хронічних захворювань нирок у дитячому віці належить вродженим вадам уретерovesикального сегмента (УВС) [1,2], які без своєчасного адекватного лікування мо-

жуть ускладнюватися нефросклерозом, артеріальною гіпертензією та хронічною нирковою недостатністю [3–6]. На сьогодні черезміхурова та позаміхурова уретероцистостомія залишаються в арсеналі лікуваль-

них заходів як перевірені часом та високоефективні методи корекції вроджених вад УВС у дітей.

Водночас хірургічне втручання на відкритому сечовому міхурі справляє одночасно і лікувальну, і травматичну дію. Адже після проведення реконструктивних корекцій вроджених вад УВС черезміхуровим методом та відновлення сечовипускання функціональний стан сечового міхура у дітей протягом перших трьох тижнів характеризується суттєвим погіршенням уродинаміки нижніх сечових шляхів за гіперрефлекторним типом [7,8]. Останнє є передумовою для погіршення результатів оперативного лікування у плані нормалізації функціонального стану тубулярного апарату нирки та уповільнення ішемічних та склеротичних процесів в її паренхімі.

У той самий час наявність дисфункції сечового міхура може зумовлювати підвищення вмісту просклеротичного цитокіну трансформуючого фактора росту бета-1 (ТФР-β1) та прозапального цитокіну фактора некрозу пухлин альфа (ФНП-α), що на загал є ознакою порушення функціонального стану паренхіми нирки та можливого її склерозування [1,9]. Суттєве підвищення вмісту ТФР-β1, як відомо, є провідним чинником порушення балансу між вазоконстрикторами та вазодилаторами внаслідок активації ангіотензину II, що призводить до розвитку гіпоксично-ішемічних процесів у паренхімі нирки та до її фіброзування [2]. Суттєве підвищення вмісту ФНП-α індукує синтез прозапальних сполук і утворення екстрацелюлярних матриксних протеїнів.

Як відомо, прозапальні цитокіни продукуються клітинами моноцитарно-макрофагальної ланки у вогнищі запалення, забезпечують регуляцію основних етапів гострого та хронічного запалення в нирці та накопичення екстрацелюлярного матриксу, що є причиною розвитку тубуло-інтерстиціального фіброзу [10]. При цьому цитокін ФНП-α ще називають «класичним» або «цитокіном першої хвилі» [11]. Саме рівні цього цитокіну збільшуються першими при пошкодженні тканин та запускають складний каскад запальних реакцій, стимулюють викид інших прозапальних цитокінів та медіаторів запалення [1,2,9–11]. Гіпоксія, як відомо, спричинює підвищення активності каналцевих ферментів у сечі, таких, як умовно реноспецифічні ферменти щіткової облямівки – γ-глутамілтранспептидаза (ГГТ) та нейтральна α-глюкозидаза (НГ) [6,12–15].

Дослідження імунологічних та ензимологічних показників є необхідним для своєчасного уточнення функціонального стану тубуло-інтерстиціальної тканини нирки та обґрунтування подальшої адекватної тактики ведення пацієнтів із вродженими вадами уретерovesикального сегмента після їхньої реконструктивної корекції.

На сьогодні існує думка, що у пацієнтів із різними захворюваннями нирок перевагу необхідно надавати визначенню не ізольованих показників (біомаркерів), а їхній сукупності з метою посилення діагностично-інформативного значення [16,17].

Останнім часом у дитячій хірургічній практиці все частіше застосовують менш травматичні екстравезикальні методи корекції вад уретерovesикального сегмента, що є певною альтернативою черезміхуровим методам.

У доступній фаховій літературі не виявлено метааналізів щодо оцінювання функціонального стану паренхіми нирки та придатності використання показників вмісту ТФР-β1, ФНП-α та рівнів активності ГГТ та НГ у сечі дітей із вродженими вадами уретерovesикального сегмента.

**Мета дослідження:** вивчення особливості змін вмісту просклеротичного цитокіну ТФР-β1 та прозапального цитокіну ФНП-α, а також рівнів активності ГГТ та НГ як індикаторів відновлення функціонального стану паренхіми нирки у сечі дітей із вродженими вадами уретерovesикального сегмента в динаміці післяопераційного періоду залежно від методів його хірургічної корекції.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено та проліковано 47 дітей із вродженими вадами уретерovesикального сегмента віком від 4 до 15 років, яких було поділено на групи:

- група 1 – 23 дитини, яких прооперовано черезміхурово,
- група 2 – 24 пацієнти, яких прооперовано екстравезикально,
- контрольна група – 25 практично здорових дітей аналогічного віку та статі з аналізами сечі в межах норми (без протеїну-, лейкоцит-, еритроцит- та кристалурії, слизу та бактерій) та без органічних захворювань нирок в анамнезі.

Пацієнтів обстежували до та після хірургічної корекції уретерovesикального сегмента через 3–4 тиж, 4–6 міс та 1–3 роки. У всіх дітей до хірургічного лікування клінічні прояви нейрогенної дисфункції сечового міхура були відсутні, середні показники уродинаміки нижніх сечових шляхів поміж групами, яким виконували реімплантацію сечоводів різними методами, статистично не відрізнялися.

Визначення ТФР-β1 та ФНП-α проводили в ранковій порції сечі, яка була отримана після фізіологічного сечовипускання, імуноферментним методом з використанням тест-систем «DRG» (США) згідно з інструкцією виробника. Оптичну щільність визначали на спектрофотометрі STAT FAX-303 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 речовини в перерахунку на одиницю об'єму сечі (пг/мл).

Визначення активності ГГТ здійснювали колориметричним методом у нашій модифікації [15] із застосуванням реактивів ПАТ «Фірма «Реагент». Для дослідження активності НГ використовували метод І.С. Лукомської зі співавторами [18] з подальшим визначенням вмісту глюкози, що утворилася, глюкозооксидантним методом у нашій модифікації [19] із застосуванням набору реактивів «Глюкоза-Ф» (ТОО НВП «Філісіт-Діагностика»). Активність досліджуваних ферментів також визначали у ранковій порції сечі після фізіологічного сечовипускання та виражали у відносних одиницях – у мкмоль продуктів реакції, що утворилися за 1 год інкубації, із розрахунку на 1 ммоль креатиніну сечі (мкмоль/год/ммоль креатиніну).

Статистичне оброблення даних проводили після аналізу відповідності їхнього розподілу до нормального. Оціню-

Трансформуючий фактор росту  $\beta$ -1 та фактор некрозу пухлин- $\alpha$  в сечі дітей із вродженими вадами уретеровезикального сегмента залежно від методів його хірургічної корекції,  $M \pm m$ 

Групи, що були обстежені	ТФР- $\beta$ 1, пг/мл		ФНП- $\alpha$ , пг/мл	
	група 1 (черезміхурова корекція), n=23	група 2 (екстравезикальна корекція), n=24	група 1 (черезміхурова корекція), n=23	група 2 (екстравезикальна корекція), n=24
До операції	16,3 $\pm$ 2,9*		64,8 $\pm$ 9,4*	
Через 3–4 тиж	19,4 $\pm$ 3,0*	15,3 $\pm$ 2,2*	61,9 $\pm$ 9,0*	59,7 $\pm$ 8,1*
Через 4–6 міс	12,0 $\pm$ 1,8*	10,6 $\pm$ 1,9*	53,7 $\pm$ 8,2*	47,3 $\pm$ 7,5*
Через 1–3 роки	9,9 $\pm$ 1,5**	9,5 $\pm$ 1,5**	35,3 $\pm$ 6,2**	31,5 $\pm$ 6,3**
Контроль, n=25	3,85 $\pm$ 1,7 (0–8,4)		9,7 $\pm$ 2,1 (0–25,5)	

Примітка: \* – результати статистично вірогідні щодо даних контролю;

\*\* – результати статистично вірогідні щодо даних до операції.

Таблиця 2

Рівні активності ферментів глутамілтранспептидази та нейтральної глюкозидази у сечі дітей із вродженими вадами уретеровезикального сегмента залежно від методів його хірургічної корекції,  $M \pm m$ 

Групи, що були обстежені	ГГТ, мкмоль/год/ммоль креатиніну		НГ, мкмоль/год/ммоль креатиніну	
	група 1 (черезміхурова корекція), n=23	група 2 (екстравезикальна корекція), n=24	група 1 (черезміхурова корекція), n=23	група 2 (екстравезикальна корекція), n=24
До операції	130,9 $\pm$ 9,1*		193,0 $\pm$ 16,1*	
Через 3–4 тиж	129,7 $\pm$ 19,6*	83,5 $\pm$ 9,5*	181,1 $\pm$ 25,5*	151,4 $\pm$ 15,2*
Через 4–6 міс	62,3 $\pm$ 6,2***	46,6 $\pm$ 5,0***	152,2 $\pm$ 16,5*	132,7 $\pm$ 15,5**
Через 1–3 роки	47,1 $\pm$ 6,0**	42,3 $\pm$ 5,4 <sup>2</sup>	144,0 $\pm$ 17,9**	130,9 $\pm$ 17,7**
Контроль, n=25	22,9 $\pm$ 2,0 (7,8–38,0)		84,90 $\pm$ 6,4 (39,8–127,7)	

Примітка: \* – результати статистично вірогідні щодо даних контролю;

\*\* – результати статистично вірогідні щодо даних до операції;

\*\*\* – результати статистично вірогідні поміж групами.

вали середню арифметичну величину та її похибку ( $M \pm m$ ), також у групі контролю враховували межі коливань усіх досліджуваних показників. Статистичну вірогідність результатів досліджень оцінювали за t-критерієм Стьюдента за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel, порогом значущості відмінностей вважали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати, наведені у табл. 1, свідчать, що до хірургічної корекції вад уретеровезикального сегмента рівні ТФР- $\beta$ 1 у сечі дітей становили 16,3 $\pm$ 2,9 пг/мл проти 3,85 $\pm$ 1,7 у контролі (межі коливань від 0 до 8,4). Рівні ФНП- $\alpha$  до операції становили 64,8 $\pm$ 9,4 пг/мл проти 9,7 $\pm$ 2,1 у контролі (межі коливань від 0 до 25,5). Тобто вміст обох досліджуваних цитокінів достовірно перевищував аналогічні показники контрольної групи ( $p < 0,001$ ), що свідчить про високу активність профібротичних та запальних процесів у паренхімі нирок дітей до хірургічного втручання. Активність ГГТ у сечі дітей до операції становила 130,9 $\pm$ 9,1 мкмоль/год/ммоль креатиніну (22,9 $\pm$ 2,0 у контролі, межі коливань – від 7,8 до 38,0), активність НГ – 193,0 $\pm$ 16,1 мкмоль/год/ммоль креатиніну (84,9 $\pm$ 6,4 у контролі, межі коливань – від 39,8 до 127,7), що також вірогідно більше відносно аналогічних показників конт-

ролю ( $p < 0,001$ ) та свідчить про порушення функціонального стану паренхіми нирки у дітей до оперативної корекції вад уретеровезикального сегмента (табл. 2).

Через 3–4 тиж після реконструктивних операцій рівні всіх досліджуваних показників у сечі дітей із групи 1 практично не знизилися, що може пояснюватися саме інвазивним подразненням сечового міхура. У пацієнтів групи 2 ці цитокінові та ензимологічні показники дещо знизилися, але недостовірно (табл. 1, 2). Також встановлено, що через 3–4 тиж після проведення черезміхурової корекції уретеровезикального сегмента (група 1) лише у 40–45% пацієнтів сечовипускання було безперервним, у решти – переривчасте. У всіх пацієнтів даної групи загальний ефективний об'єм сечового міхура був майже удвічі меншим, ніж у здорових дітей відповідного віку. Об'єм залишкової сечі у пацієнтів цієї групи перевищував фізіологічний залишок у 60% прооперованих дітей. Також зафіксовано нетримання сечі вдень за імперативним типом, що свідчить про гіперактивність сечового міхура. У дітей, які були прооперовані екстравезикально (група 2), через 3–4 тиж після операції реєстрували більш швидкі темпи відновлення функціонального стану сечового міхура, ніж у пацієнтів групи 1: ефективність сечовипускання перевищувала 70%; загальний об'єм сечового міхура, хоча і залишався

меншим за вікову норму, проте майже на 60% перевищував аналогічний показник у групі 1.

Надмірний об'єм залишкової сечі зафіксовано лише у 20% хворих, що втричі менше, ніж у групі 1.

Через 4–6 міс після оперативного лікування, незважаючи на відновлення уродинаміки верхніх сечових шляхів, на значне покращення функціонального стану сечового міхура та істотне збільшення його об'єму у пацієнтів 1 і 2 груп, величини ТФР-β1 у хворих групи 1 знизилися на 26% ( $12,0 \pm 1,8$  пг/мл), ФНП-α – на 17% ( $53,7 \pm 8,1$  пг/мл). Водночас у хворих групи 2 величини ТФР-β1 знизилися на 35% ( $10,6 \pm 1,9$  пг/мл), ФНП-α – на 27% ( $447,3 \pm 7,6$  пг/мл) (табл. 1). Рівні сечової активності ГТТ через 4–6 місяців після оперативного лікування у хворих групи 1 у середньому знизилися на 50%, у хворих групи 2 – на 62%, проте цей показник залишався доволі високим і значно перевищував дані контролю ( $p < 0,001$ ): у групі 1 він становив у середньому  $62,3 \pm 6,2$  мкмоль/год/ммоль креатиніну, у групі 2 –  $46,6 \pm 5,0$ .

Рівні активності НГ у сечі дітей через 4–6 міс після оперативного лікування у хворих групі 1 становили у середньому  $152,2 \pm 16,5$  мкмоль/год/ммоль креатиніну, у хворих групи 2 –  $132,7 \pm 15,5$ , що також значно перевищувало дані контролю ( $p < 0,001$ ), хоча і спостерігали суттєве зменшення цього показника, а також рівнів активності ГТТ відносно даних до операції ( $p < 0,01$  для рівнів активності НГ у пацієнтів групи 2 та  $p < 0,001$  для рівнів активності ГТТ в обох групах) (табл. 2). Привертає увагу той факт, що тільки для рівнів активності ГТТ у цей термін дослідження була зареєстрована достовірна різниця між групами 1 і 2 ( $p < 0,05$ ).

Оскільки ГТТ локалізована переважно в мембранах щіткової облямівки звивистих каналців проксимального відділу нефрону (активність ферменту в епітелії проксимальних каналців є найвищою в організмі людини, перевищує таку у клітинах печінки у 25 разів, а в сироватці крові – у декілька тисяч разів), має на цій підставі певні органоспецифічні щодо нирок властивості та забезпечує більш точну, надійну та об'єктивну (тобто більш інформативну) діагностику змін функціонального стану паренхіми нирки, зокрема нефротелію тубулярного відділу нефрону [13]. Активність НГ також переважно локалізована в епітелії звивистих каналців проксимального відділу нефрону, але на відміну від мембранопов'язаної ГТТ, НГ є розчиненою у клітинній цитоплазмі. Цей фермент також має певні органоспецифічні щодо нирок властивості [6, 18].

Зміни активності цих ферментів у сечі хворих у бік її підвищення, оскільки прогресування патологічного процесу в нирках характеризується ішемічним ураженням нирок та супроводжується активацією ферментів тубулярного нефротелію, з одного боку свідчать, насамперед, про дисфункцію каналцевого відділу нефрону та, відповідно, про розвиток тубулопатії, а з другого – є інформативними біомаркерами патологічних змін різних клітинних структур (цілісності мембранної облямівки – ГТТ) та більш глибокого ураження нефротелію звивистих каналців проксимального відділу нефрону, а саме – ураження клітинної цитоплазми (НГ).

Отже, через 4–6 міс після оперативного втручання істотне зменшення щодо аналогічних даних до операції

всіх досліджуваних показників свідчить про поступове відновлення функціонального стану паренхіми нирки у пацієнтів обох груп. Водночас отримані результати зазначають більш швидке його відновлення у пацієнтів групи 2, хоча і не до рівня контролю (табл. 1, 2).

Обстеження пацієнтів через 1–3 роки після хірургічної корекції вад УВС в обох групах засвідчило подальшу позитивну динаміку як цитокінових, так і ензимологічних показників, які за середніми результатами є значно нижчими (у 2,3–6,7 разу) аналогічних даних до операції, хоча і продовжують ще реєструватися вірогідно вищими за середні дані контролю, але при цьому, що є важливим, несуттєво перевищують верхню межу контрольних значень. Це підтверджує подальше поступове відновлення функціонального стану паренхіми нирки у пацієнтів обох груп незалежно від методів хірургічної корекції вроджених вад уретерovesикального сегмента (табл. 1, 2).

Оцінювання функціонального стану сечового міхура у віддалені терміни після хірургічної корекції вроджених вад уретерovesикального сегмента продемонструвало, що у хворих обох груп констатовано повне відновлення резервуарно-адаптаційної здатності нижніх сечових шляхів.

Отже, до переваг екстраovesикального методу хірургічної корекції вроджених вад уретерovesикального сегмента належить менша травматизація сечового міхура, оскільки оперативне втручання здійснюється без його широкого розтину. Це особливо важливо для пацієнтів із прихованою дисфункцією сечового міхура за гіперактивним типом. Крім того, більш швидке відновлення функції сечового міхура після операції зумовлює зменшення потенційного негативного впливу на функціональний стан нирки та вповільнення активності склеротичних та запальних процесів в її паренхімі

## ВИСНОВКИ

1. Наявність вроджених вад уретерovesикального сегмента чинить негативний вплив на функціональний стан паренхіми нирки, що підтверджується статистично вірогідним підвищенням рівнів профіброгенного (ТФР-β1) і прозапального (ФНП-α) цитокінів та активності умовно реноспецифічних ензимів ГТТ та НГ у сечі хворих дітей, що дозволяє використовувати ці показники як критерії ризику формування нефросклерозу.

2. Позаміхурова корекція вроджених вад уретерovesикального сегмента на відміну від черезміхурової сприяє більш швидкому поступовому відновленню функціонального стану паренхіми нирки через 4–6 міс після операції, за даними визначення вмісту ТФР-β1 і ФНП-α та активності ГТТ і НГ в сечі дітей.

3. Відновлення уродинаміки верхніх сечових шляхів та функціонального стану сечового міхура у дітей із вродженими вадами уретерovesикального сегмента, незалежно від методу його хірургічної корекції, у віддалені строки після операції (через 1–3 роки) призводить до значного зниження секреції ТФР-β1 і ФНП-α та рівнів активності ГТТ і НГ в сечі, що свідчить про суттєві позитивні зміни функціонального стану паренхіми нирки. Подальший перебіг його відновлення залежить не від методу реконструктивної операції, а від глибини та ступеня доопераційних змін у паренхімі нирки хворої дитини.

**Відомості про авторів**

**Петербурзький Володимир Федорович** — ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а; тел.: (044) 412-15-45. *E-mail: peterburgski@ukr.net*

**Драннік Георгій Миколайович** — ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а; тел.: (044) 486-54-03

**Мигаль Людмила Якимівна** — ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а; тел.: (044) 486-56-21

**Нікуліна Галина Григорівна** — ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а; тел.: (044) 486-54-76. *E-mail: 0675076531@ukr.net*

**Калініна Наталя Альбертівна** — ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а; тел.: (044) 486-54-03

**Сербіна Ірина Євгенівна** — ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а; тел.: (044) 486-56-21. *E-mail: irinaserbina@gmail.com*

**Калішчук Олександр Аркадійович** — ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а; тел.: (044) 412-15-45. *E-mail: oles01@ukr.net*

**Савченко Вікторія Станіславівна** — ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а; тел.: (044)-486-54-03. *E-mail: utiainew@gmail.com*

**Informations about authors**

**Petersburgski Volodymyr F.** — Institute of Urology named by Acad. O.F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 04053, Kyiv, 9a V. Vynnychenko Str.; tel.: (044) 412-15-45. *E-mail: peterburgski@ukr.net*

**Drannik Heorhii M.** — Institute of Urology named by Acad. O.F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 04053, Kyiv, 9a V. Vynnychenko Str.; tel.: (044) 486-54-03

**Migal Liudmyla Ya.** — Institute of Urology named by Acad. O.F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 04053, Kyiv, 9a V. Vynnychenko Str.; tel.: (044) 486-56-21

**Nikulina Halyna G.** — Institute of Urology named by Acad. O.F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 04053, Kyiv, 9a V. Vynnychenko Str.; tel.: (044) 486-54-76. *E-mail: 0675076531@ukr.net*

**Kalinina Nataliia A.** — Institute of Urology named by Acad. O.F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 04053, Kyiv, 9a V. Vynnychenko Str.; tel.: (044) 486-54-03

**Serbina Ryna Ye.** — Institute of Urology named by Acad. O.F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 04053, Kyiv, 9a V. Vynnychenko Str.; tel.: (044) 486-56-21. *E-mail: irinaserbina@gmail.com*

**Kalishchuk Oles A.** — Institute of Urology named by Acad. O.F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 04053, Kyiv, 9a V. Vynnychenko Str.; tel.: (044) 412-15-45. *E-mail: oles01@ukr.net*

**Savchenko Viktoriia S.** — Institute of Urology named by Acad. O.F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 04053, Kyiv, 9a V. Vynnychenko Str.; tel.: (044)-486-54-03. *E-mail: utiainew@gmail.com*

**Сведения об авторах**

**Петербурзький Володимир Федорович** — ГУ «Інститут урології імені академіка А.Ф. Возіанова НАМН України», 04053, г. Київ, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 412-15-45. *E-mail: peterburgski@ukr.net*

**Драннік Георгій Николаєвич** — ГУ «Інститут урології імені академіка А.Ф. Возіанова НАМН України», 04053, г. Київ, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-54-03

**Мигаль Людмила Акимівна** — ГУ «Інститут урології імені академіка А.Ф. Возіанова НАМН України», 04053, г. Київ, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-56-21

**Нікуліна Галина Григорівна** — ГУ «Інститут урології імені академіка А.Ф. Возіанова НАМН України», 04053, г. Київ, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-54-76. *E-mail: 0675076531@ukr.net*

**Калініна Наталя Альбертівна** — ГУ «Інститут урології імені академіка А.Ф. Возіанова НАМН України», 04053, г. Київ, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-54-03

**Сербіна Ірина Євгенівна** — ГУ «Інститут урології імені академіка А.Ф. Возіанова НАМН України», 04053, г. Київ, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-56-21. *E-mail: irinaserbina@gmail.com*

**Калішчук Олександр Аркадійович** — ГУ «Інститут урології імені академіка А.Ф. Возіанова НАМН України», 04053, г. Київ, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 412-15-45. *E-mail: oles01@ukr.net*

**Савченко Вікторія Станіславівна** — ГУ «Інститут урології імені академіка А.Ф. Возіанова НАМН України», 04053, г. Київ, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044)-486-54-03. *E-mail: utiainew@gmail.com*

**ПОСИЛАННЯ**

1. Morozov DA, Krasnova EI, Deriugina LA, Zakharova NB, Ilicheva IuA. Diagnosticheskoye znacheniyе biomarkerov vospaleniya. angiogeneza i fibrogeneza dlya otsenki tyazhesti urodynamichekoj obstruktsii u detey s vrozhdennym mega-ureterom. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2012;8(4):996-1001. [in Russian]
2. Zorkin SN, Khvorostov IN, Smirnov IE, Dvoriakovskii IV, Skutina LE. Patogeneticheskiye osnovy formirovaniya i printsipy lecheniya obstruktivnykh uropatiy u detey. Visnyk Vinnytskoho Nats universytetu. 2007;11(1/1):198-204. [in Russian]
3. Chugunova OL, Dumova SV, Verbitskii VI, Melekhnina EV, Tabolin VA. Sovremennyye metody lecheniya detey pervykh let zhizni s zabolevaniyami organov mochevoy sistemy. Vestnik pediatri, farmakologii i nefrologii. 2006;3(2):18-23. [in Russian]
4. Lavrenchuk OV, Baahdasarova IV. Khronicheskaya bolezn pochek: refluksnefropatiya u detey (obzor). Mizhn. zhur-

- nal pediatrii, akusherstva ta hinekolohii. 2016;9(3):13-6. [in Russian]
5. Morozova OL, Morozov DA, Lakomova Dlu, Iakovlev W, Rostovskaia W, Budnik IA, et al. Reflyuks-nefropatiya u detey: rannaya diagnostika i monitoring. Urol. 2017;4:107-12. [in Russian]
6. Zaikova NM, Dlin W, Gudumak VS. Aktivnost psevdokholinosterazy i neytralnoy alfa-glyukozidazy v moche u detey s puzymochetochchnikovym reflyuksom i rezus-nefropatiyey. Ros vest perinatologii i pediatrii. 2013;5:75-81. [in Russian]
7. Dogan HS, Bozaci AC, Ozdemir B, Tonyali S, Tekgul S. Ureteroneocystomy in primary vesicoureteral reflux: critical retrospective analysis of factors affecting the postoperative urinary tract infection rates. Int Braz J Urol. 2014;40:539-45. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.04.14.
8. Betanov ZV. Lecheniye detey rannego vozrasta s nereflyuksiruyushchim megaurerom. Ros vest 2017;VII(4):101-12. [in Russian]
9. Lesovoi V, Kolupaev S. Tsitokiny v patogeneze giperaktianogo mochevogo puzyrya. Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gos. universiteta. 2013;23(18):37-9. [in Russian]
10. Teterina TA, Apolikhina IA, Glybochko PV, Beznoshchenko LV, Krechetova OS, Mirkin IaB. Rol markerov vospaleniya i proliferatsii v diagnostike rezistentnogo giperaktivnogo mochevogo puzyrya. Eksperim Klin Urol. 2014;1:92-6. [in Russian]
11. Lunova HH, Krywenko YeO. Zmina rivniv prozapalnykh tsytokiniv (FNP- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ta IL-17) ta rozchynnykh molekul adhezii (VCAM-1 ta E-selektynu) u khvorykh na khronichniy hlomerulonefryt v zalezhnosti vid stadii (II chy III) khronichnoi khvoroby nyrok. Immunohiia ta alerholihiia: nauka i praktyka. 2011;4:39-43. [in Ukrainian].
12. Kraidashenko OV, Dolinna MO. Biomarkery poshkodzhennia nyrok u khvorykh na hipertnichnu khvorobu. Ukr zhurnal nefrolohii ta dializu. 2014;3(43):48-51. [in Ukrainian].
13. Komarov FI, Korovkin BF, Menshikov W. Fermenty izofermenty i diagnosticheskoye znacheniyе ikh opredeleniya. Biokhimiicheskiye issledovaniya v klinike. Elista: Dzhangar; 1999, s. 4-48. [in Russian]
14. Taha MA, Shokeir AA, Osman HG, Abd El-Aziz Ael-A, Farahat SE. Obstructed versus dilated nonobstructed kidneys in children with congenital ureteropelvic junction narrowing: role of urinary tubular enzymes. J Urol 2007;178(2):640-6. doi: 10.1016/j.juro.2007.04.006.
15. Nikulina HH, Peterburhskiy VF, Myhal LYa, Serbina IYe, Kalishchuk OA, inventors; DU IU NAMN Ukrainy, assignee. Cposib otsinky efektyvnosti vidnovlennia funktsionalnogo stanu parenkhimny nyryk u ditei z vrodzhenymy vadamy ureterovezykalnogo sehmenta pislia ureterot-systoneostomii. Ukraine patent 137073. 2019 Bep 25. Ukraine. [in Ukrainian].
16. Lavrenchuk OV, Bahdasarova IV, Korol LV, Myhal LYa. Biokhimichni predyktory rozvytku khronichnoi khvoroby nyrok u ditei, rekonvalescentiv hostroho poshkodzhennia nyrok. Zaporozh med zhurnal. 2021;23.1(124):65-71. [in Ukrainian].
17. Lopez-Giacoman S, Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. World J Nephrol. 2015;4(1):57-73. doi: 10.5527/wjn.v4.i1.57.
18. Lukomskaia IS, Lavrenova TP, Tomilina NA, Zubkin ML, Fedorova ND. Diagnosticheskoye znacheniyе opredeleniya aktivnosti neytralnoy  $\alpha$ -glyukozidazy v moche pri patologii pochek. Vopr med khimii. 1986;5:112-9. [in Ukrainian].
19. Myhal LYa, Nikulina HH, Serbina IYe, Seimivskiy DA, Peterburhskiy VF, Kalishchuk OA, inventors; DU "IUNAMN Ukrainy, assignee. Cposib otsinky stupenia porushennia funktsionalnogo stanu parenkhimny nyryk u ditei z vrodzheniou odnobichnou obstruktyvnoiu uronefropatiiei. Ukraine patent 75640. 2012 Zhovt 10. Ukraine. [in Ukrainian]

*Стаття надійшла до редакції 01.06.2021. – Дата першого рішення 03.06.2021. – Стаття подана до друку 01.07.2021*