

Розмежування ступенів ішемічного ушкодження паренхіми нирки у дітей з вродженим міхурово-сечовідним рефлюксом (за ензимологічними критеріями)

Г.Г. Нікуліна, Л.Я. Мигаль, В.Ф. Петербургський, О.А. Каліщук, І.Є. Сербіна

«ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України»

(раніше – ДУ «Інститут урології НАМН України»), м. Київ

Мета дослідження: оцінювання можливості визначення рівнів активності N-ацетил-β-D-глюкозамінідази В (НАГ В) сечі як ензимологічного маркера розмежування ступенів ішемічного ушкодження паренхіми нирки у дітей з вродженим міхурово-сечовідним рефлюксом (МСР).

Матеріали та методи. Обстежено 49 дітей віком від 1 до 15 років з одностороннім МСР та 25 практично здорових дітей. Активність НАГ В у сечі визначали до початку реконструктивного лікування. Межі референтних інтервалів рівнів активності ферменту в сечі здорових дітей розраховували за формулою $M \pm 1,5\sigma$.

За персоналізованим аналізом хворих було розподілено на три групи: 1-а група – 13 хворих (рівні активності НАГ В сечі становили від 0,8 до 2,3 од.); 2-а група – 14 хворих (рівні активності НАГ В сечі – від 2,4 до 4,5 од.); 3-я група – 22 пацієнти (рівні активності НАГ В сечі – від 4,6 до 10,5 од.).

Результати. У сечі здорових дітей активність НАГ В у середньому становить $1,56 \pm 0,096$ од., $\sigma = 0,48$, референтні рівні реєстрували від 0,8 до 2,3 од. У сечі 1-ї групи рівні активності НАГ В дорівнюють $1,61 \pm 0,13$ од., відповідають значенням контролю та оцінюються як нульовий ступінь ішемічного ушкодження паренхіми нирки; у сечі 2-ї групи – $3,97 \pm 0,17$ од., перевищують середні значення контролю у 1,6–2,9 раза та оцінюються як помірний (I) ступінь ішемічного ушкодження паренхіми нирки; у сечі 3-ї групи – $7,50 \pm 0,39$ од., перевищують середні значення контролю у 3 рази та більше та оцінюються як виражений (II) ступінь ішемічного ушкодження паренхіми нирки ($p_{2,3-1} < 0,001$; $p_{3-2} < 0,001$).

Висновки. Встановлена доцільність визначення рівнів активності N-ацетил-β-D-глюкозамінідази В як ензиму з вираженими реноспецифічними властивостями у сечі дітей з вродженим міхурово-сечовідним рефлюксом в якості ензимологічного маркера розмежування ступенів ішемічного ушкодження паренхіми нирки (0, I, II). Доведена необхідність своєчасного попередження розвитку та прогресування у хворих грізних ускладнень шляхом своєчасного призначення відповідно оптимальної корекуючої терапії.

Ключові слова: вроджений міхурово-сечовідний рефлюкс, діти, ензими, сеча.

Distinction of degrees of ischemic kidney parenchymal injury in children with congenital vesicoureteral reflux (according to enzymological criteria)

G.G. Nikulina, L.Ya. Migal, V.F. Petersburgsky, O.A. Kalishchuk, I.Ye. Serbina

The objective: to evaluate the possibility of determining the levels of activity of N-acetyl-β-D-glucosaminidase B (NAG B) in urine as an enzymological marker of differentiation of ischemic damage to the renal parenchyma in children with congenital vesicoureteral reflux (VUR).

Materials and methods. 49 children aged 1 to 15 years with a verified diagnosis of unilateral VUR and 25 practically healthy children were examined. NAG B activity in urine was determined before reconstructive treatment. The limits of the reference intervals of the levels of enzyme activity in the urine of healthy children were calculated by the formula $M \pm 1,5\sigma$.

According to the personalized analysis the patients were divided into 3 groups: group 1 – 13 patients (the levels of NAG activity in the urine are registered from 0.8 to 2.3 units); group 2 – 14 patients (the levels of NAG activity in the urine – 2.4 to 4.5 units); group 3 – 22 patients (the levels of NAG activity in urine – 4.6 to 10.5 units).

Results. In the urine of healthy children, the activity of NAG B averages 1.56 ± 0.096 units, $\sigma = 0.48$, reference levels are recorded from 0.8 to 2.3 units. In the urine of the 1st group, the levels of NAG B activity are equal to 1.61 ± 0.13 units correspond to the control values and are evaluated as zero degree of ischemic damage of a renal parenchyma; in the urine of the 2nd group – 3.97 ± 0.17 units exceed the average control values by 1.6–2.9 times and are assessed as moderate or I degree of ischemic damage to the renal parenchyma; in the urine of the 3rd group – 7.50 ± 0.39 units exceed the average control values by 3 times or more and are assessed as severe or II degree of ischemic damage to the renal parenchyma ($p_{2,3-1} < 0,001$; $p_{3-2} < 0,001$).

Conclusions. The expediency of determining the activity levels of N-acetyl-β-D-glucosaminidase B in the urine of children with congenital vesicoureteral reflux, as an enzyme with pronounced renospecific properties and as enzyme marker for differentiating the degrees of ischemic damage (0, I, II) of the renal parenchyma was established. Activity levels of NAG B can be used as well for timely prevention of the development and progression severe complications through the timely appointment of the appropriate optimal corrective therapy.

Keywords: congenital vesicoureteral reflux, children, enzymes, urine.

Вроджений міхурово-сечовідний рефлюкс (МСР), тобто ретроградне надходження сечі із сечового міхура у напрямку нирок, є однією з найбільш поширених вад сечовидільної системи у дітей та посідає провідне місце у структурі дитячої урологічної патології [1, 2]. За даними клініки дитячої урології ДУ «Інститут урології імені О.Ф. Возіанова НАМН України», МСР становить 10% усіх захворювань сечовидільної системи у дітей, які перебувають у стаціонарі [1].

Наявність вродженого МСР спричинює поширення інфекції із сечового міхура у верхні сечові шляхи та нирки, тобто зумовлює виникнення пієлонефриту та його грізних ускладнень – нефрогенної гіпертензії, рефлюкс-нефропатії, вторинно-зморщеної нирки та ниркової недостатності. У дітей, які лікуються з приводу інфекцій сечової системи, вроджений МСР діагностують у 16–77% випадків [1].

Незадовільні результати діагностики цієї вродженої патології можуть призвести до незадовільного прогнозу подальшого перебігу хвороби, її лікування та до прогресування у цих хворих патологічного процесу. Зворотний потік сечі має ушкоджуючу дію на паренхіму нирки, найбільш тяжкі наслідки виявляють при надходженні вмісту сечового міхура аж до збиральних трубок, особливо при довготривалій дії. Тому патологічні зміни при МСР охоплюють не тільки сечові шляхи, але і паренхіму нирок, тобто може розвинути рефлюкс-нефропатія, яка на сьогодні є основним ускладненням МСР та, зі свого боку, є абсолютним показанням до хірургічної корекції рефлюксу при будь-якому ступені останнього.

На сучасному етапі розвитку дитячої клінічної урології та нефрології встановлено, що у 40–60% пацієнтів з МСР спостерігаються нефросклеротичні зміни [3]. Навіть за умов стерильної сечі наявність високого рефлюксу призводить до тяжких наслідків ішемічного ушкодження нирок. Вираженість цього ушкодження у різних пацієнтів з різних причин може коливатися, що й зумовлює актуальність своєчасного оцінювання ступеня ішемічних розладів у паренхімі нирок у цих дітей та, відповідно, своєчасного застосування ренопротекції у післялікувальний період.

Отже, розмежування ступенів ішемічних ушкоджень у паренхімі нирки у дітей з вродженим МСР є необхідним для подальшої диференціації лікувальної тактики.

У зв'язку з тим, що нирки є найбільшим джерелом ензимів, які визначаються у сечі [4], їхня реакція у відповідь на розвиток ішемічних процесів у паренхімі нирок є найбільш ранньою, особливо це стосується реноспецифічних ензимів лізосом, таких, як канальцевий лізосомний ензим N-ацетил-β-D-глюкозамінідаза (НАГ) та особливо її термостабільний ізофермент N-ацетил-β-D-глюкозамінідаза В (НАГ В), який зазвичай має більш виражені реноспецифічні властивості, ніж загальна НАГ [4–7]. Визначення рівнів активності саме ізоферменту НАГ В у сечі дітей із вродженим МСР вірогідно є найбільш інформативним методом, що має об'єктивно виявляти не тільки наявність гіпоксично-ішемічного ушкодження канальцевого епітелію паренхіми нирки, але і ступінь цього ушкодження.

Виражені реноспецифічні властивості активності загальної НАГ та особливо її термостабільного ізоферменту НАГ В підтверджено високим вмістом цих ензимів у нирках – переважно у епітелії проксимальних каналців великою молекулярною масою (~130–150 кД),

що набагато перевищує нирковий поріг, та подібністю співвідношення ізоферментів НАГ у сечі здорових осіб до їхнього співвідношення у тканині нирок [4, 8–9], а не в сироватці крові. Це свідчить про потрапляння ензимів у сечу із канальцевого відділу нефрону, а не за рахунок фільтрації крізь гломерули.

Розвиток ішемічних розладів у паренхімі нирки внаслідок порушення сегментарного кровопостачання її коркового шару також підтверджено в умовах експерименту [10]. Незважаючи на те, що на сьогоднішній день пошук діагностично інформативних, безпечних та неінвазивних біомаркерів раннього ушкодження паренхіми нирок постійно триває [5, 6, 11–14], у сучасній вітчизняній та іноземній фаховій літературі не виявлено публікацій щодо критеріїв розмежування ступенів ішемічного ушкодження паренхіми нирки у дітей з вродженим МСР.

Мета дослідження: оцінювання можливості визначення рівнів активності ізоферменту НАГ В у сечі як ензимологічного маркера розмежування ступенів ішемічного ушкодження паренхіми нирки у дітей з вродженим МСР.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведені у відділі дитячої урології та в лабораторії біохімії ДУ «Інститут урології імені О.Ф. Возіанова НАМН України». Було обстежено 49 дітей (38 дівчаток та 11 хлопчиків) віком від 1 до 15 років з верифікованим діагнозом однобічного міхурово-сечовідного рефлюксу (виключення впливу протилежної нирки на показники ферментативної активності у сечі із сечового міхура).

До групи контролю увійшли 25 співставних за віком та статтю практично здорових дітей з нормальними аналізами сечі та без органічних захворювань нирок в анамнезі.

Функція нирок хворих дітей на момент дослідження збережена, гострого або загострення хронічного пієлонефриту не спостерігалось.

Ензимологічну активність термостабільного ізоферменту НАГ В у сечі дітей розраховували у відносних одиницях – у мікромолях р-нітрофенолу, що утворився за 1 год інкубації, з розрахунку на 1 ммоль креатиніну сечі (мкмоль/год/ммоль креатиніну) [7]. Активність ензиму у сечі визначали до реконструктивного лікування МСР.

Метод визначення рівнів активності НАГ В у сечі є точним, тобто помилка у двох паралельних визначеннях рівнів цього ензиму становить $\pm 3,7\%$.

Для статистичного аналізу даних розраховували середню арифметичну величину та її похибку ($M \pm m$), середнє квадратичне відхилення (σ), яке використовували для встановлення меж референтних інтервалів рівнів активності ферменту, що досліджувався, за формулою $M \pm 1,5 \sigma$ [15] у сечі здорових дітей (група контролю).

Статистичну вірогідність результатів досліджень оцінювали за t-критерієм Стьюдента за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати продемонстрували, що в сечі здорових дітей активність НАГ В у середньому становить $1,56 \pm 0,096$, $\sigma = 0,48$. З урахуванням формули $M \pm 1,5 \sigma$ рівні активності НАГ В у сечі реєструють у діапазоні від 0,8 до 2,3 мкмоль/год/ммоль креатиніну, тобто рівні її активності у цьому діапазоні відповідають фізіологічним або контрольним значенням.

Результати персоніфікованого аналізу з урахуванням кількісних величин рівнів активності каналцевого лізосомного термостабільного ферменту НАГ В дозволили розподілити хворих на три групи:

- 1-а група – 13 хворих, де рівні активності НАГ В сечі реєструють у діапазоні від 0,8 до 2,3 мкмоль/год/ммоль креатиніну, тобто рівні їхньої активності відповідають фізіологічним або контрольним значенням;
- 2-а група – 14 хворих, де рівні активності НАГ В сечі реєструють у діапазоні від 2,4 до 4,5 мкмоль/год/ммоль креатиніну;
- 3-я група – 22 пацієнти, де рівні активності НАГ В сечі реєструють в інтервалі від 4,6 до 10,5 мкмоль/год/ммоль креатиніну.

Встановлено, що у сечі хворих 1-ї групи рівні активності НАГ В у середньому дорівнюють $1,61 \pm 0,13$ мкмоль/год/ммоль креатиніну, що відповідає значенням контрольної групи та свідчить про відсутність ішемічного ушкодження паренхіми нирки у цих пацієнтів (нульовий (0) ступінь ішемічного ушкодження паренхіми нирки).

У сечі пацієнтів 2-ї групи рівні НАГ В у середньому становлять $3,97 \pm 0,17$ мкмоль/год/ммоль креатиніну, а чисельні величини активності перевищують середні значення контролю в 1,6–2,9 рази (помірний або перший (I) ступінь ішемічного ушкодження паренхіми нирки у цих пацієнтів).

У сечі хворих 3-ї групи дані НАГ В у середньому дорівнюють $7,50 \pm 0,39$ мкмоль/год/ммоль креатиніну, а чисельні рівні активності перевищують середні значення контролю у 3 рази та більше (виражений або другий (II) ступінь ішемічного ушкодження паренхіми нирки у цих пацієнтів) (рисунок).

Порівняльний аналіз зазначених вище рівнів активності НАГ В сечі продемонстрував, що поміж групами, які досліджувалися, існує статистично достовірна різниця ($p_{2,3-1} < 0,001$; $p_{3-2} < 0,001$). Тобто порівняльний аналіз поміж групами хворих із різним ступенем ішемічного ушкодження паренхіми нирки демонструє наявність вираженої та статистично доведеної залеж-

ності між інтенсивністю підвищення рівнів активності каналцевого лізосомного термостабільного ферменту НАГ В у сечі з боку ураження та ступенем ішемічного ушкодження паренхіми нирки у цих пацієнтів. Наведене вище підкреслює виражену органоспецифічність щодо нирок цього ензимологічного показника та свідчить про його високу діагностичну інформативність у дітей з вродженим МСР.

Слід зазначити, що, в обстежених пацієнтів не зафіксовано порушення функції нирок, а суттєве збільшення рівнів активності НАГ В у їхній сечі підтверджує факт ішемічного ушкодження каналцевого сегмента нефрону та опосередковано свідчить про зниження рівнів цього ізоензиму в паренхімі нирки. До того ж, статистично значуще зниження рівнів активності лізосомних ензимів у тканині нирки внаслідок ішемічних розладів було підтверджено раніше в експерименті на кролях [10].

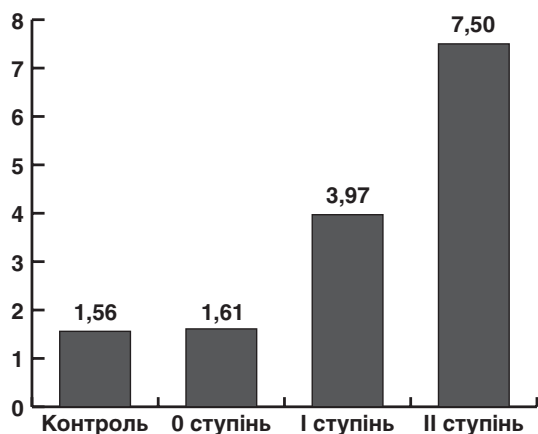
У попередньому клінічному дослідженні нами також встановлено, що у дітей з вродженим однобічним МСР рівні активності НАГ В сечі у межах нормальних величин були зареєстровані у певного відсотку хворих (від 28,6% до 12,5% залежно від ступеня важкості МСР), що свідчить про відсутність у цих дітей ушкоджень тубулярного відділу нефрону внаслідок гіпоксично-ішемічних процесів [16].

Ниркове походження НАГ В сечі людини підтверджено також за допомогою імуноферментного аналізу з використанням моноклональних антитіл [8]. Також зазначимо, що активність загальної НАГ та НАГ В у формених елементах крові не знайдено, тому в умовах лейкоцитурії або гематурії позаниркової природи екскреція цих ферментів у сечі не підвищується. Не заважає визначенню активності цих ферментів у сечі пацієнтів також незначна гемоглобін- та бактеріурія [4–6].

На практиці, враховуючи тільки перебіг хвороби, лікар може лише з деякою мірою вірогідності припустити ступінь ішемічних розладів у тубулярному епітелії нирки у даного пацієнта з МСР. За даними тільки УЗ-діагностики, доплерографії за індексом резистентності та екскреторної урографії оцінити ступінь ішемічного ушкодження паренхіми нирки також не завжди можливо. Водночас кількісні показники рівнів активності НАГ В сечі, що має виражені реноспецифічні властивості, можна вважати об'єктивними та інформативними маркерами ішемічного ушкодження паренхіми нирки у даної дитини з вродженим МСР.

Отже, проведений персоніфікований аналіз отриманих результатів у сечі дітей з вродженим МСР продемонстрував:

- якщо рівні активності ферменту НАГ В не перевищують 2,3 мкмоль, тобто верхню межу його контрольних значень (0,8–2,3 мкмоль/год/ммоль креатиніну), то ішемія відсутня, а ступінь ішемічного ушкодження паренхіми нирки у цих пацієнтів у даному випадку оцінюють як нульовий (0);
- при збільшенні рівнів активності ізоферменту в 1,6–2,9 рази за його середнє контрольнє значення (до $3,97 \pm 0,17$), то ступінь ішемічного ушкодження паренхіми нирки оцінюють як помірний або перший (I);
- при збільшенні у 3,0 рази та більше за середні контрольні значення (до $7,5 \pm 0,39$) ступінь ішемічного ушкодження паренхіми нирки оцінюють як виражений або другий (II).



Активність N-ацетил-β-D-глюкозамінідази В у сечі (мкмоль/год/ммоль креатиніну) дітей із вродженими МСР відносно значень контролю залежно від ступеня ішемічного ушкодження паренхіми нирки (0, I, II)

ВИСНОВКИ

Отже, дослідження рівнів активності термостабільного ферменту НАГ В сечі є неінвазивним (біоматеріал – сеча, що отримана фізіологічно), достатньо високочутливим та діагностично інформативним методом щодо об'єктивізації розмежування трьох ступенів ішемічного ушкодження паренхіми нирки, зокрема канальцевого нефротелію, а саме: нульовий ступінь (рівні активності ензиму відповідають значенням референтної групи), перший (помірний) та другий (виражений) ступені ішемії нирки у дітей з вродженим МСР.

Проведені дослідження свідчать про доцільність визначення рівнів активності N-ацетил-β-D-глюкозамінідази В як ензиму з вираженими реноспецифічними властивостями у дітей із вродженим МСР в якості ензимологічного маркера оцінювання ступенів ішемічного ушкодження канальцевого нефротелію (0, I, II), що необхідно для своєчасного попередження розвитку та прогресування у цих пацієнтів тяжких ускладнень, зокрема, шляхом призначення таким хворим відповідної оптимальної ренопротекторної корегуючої терапії.

Відомості про авторів

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5189-5604>

Мигаль Людмила Якимівна – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-56-21

Петербургський Володимир Федорович – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 412-15-45. *E-mail: peterburgski@ukr.net*

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

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

Information about the authors

Nikulina Galyna G. – SI «Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 486-54-76. *E-mail: 0675076531@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-5189-5604

Mygal Liudmyla Ya. – SI «Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 486-56-21

Petersburgsky Volodymyr F. – SI «Institute of Urology named acad. O.F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044)412-15-45. *E-mail: peterburgski@ukr.net*

Kalishchuk Oles A. – SI «Institute of Urology named acad. O.F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 412-15-45. *E-mail: oles01@ukr.net*

Serbina Iryna Ye. – SI «Institute of Urology named acad. O.F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 486-56-21. *E-mail: irinaserbina@gmail.com*

ПОСИЛАННЯ

- Kalishchuk OA. Endoskopichne likuvannya mikhurovo-sechovidnoho refluksa u ditey z neyrohennymy dysfunktsiyamy sechovoho mikhura [avtoreferat]. Kyiv: Instytut urolohiyi AMN Ukrainy; 2006. 20 c.
- Zorkyn SN, Khvorostov YN, Smyrnov YE, Dvoryakovskyy YV, Skutyna LE. Patoheneticheskiye osnovy formirovaniya u pryntsy py lecheniya obstruktyvnykh uropaty u detey. Visnyk Vinnyts koho Nats. universytetu. 2007;11(1/1):198-204.
- Chugunova OL, Dumova SV, Verbitskiy VI, Melekhina YEV, Tabolin VA. Sovremennyye metody lecheniya detey pervykh let zhizni s zabolevaniyami organov mochevoy sistemy. Vestnik pediatrii farmakol i nutritsiol. 2006;3(2):18-23.
- Babayeva NI, Lipitskaya ND, Tvorogova VN. Titov Diagnosticheskoye znacheniyе issledovaniya aktivnosti N-atsetil-b-D-glyukozaminidazy v moche (obzor literatury). Labor delo. 1991;(1):9-16.
- Mohkam M, Ghafari A. The Role of Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in Diagnosis of Kidney Diseases. Ped Nephrol. 2015;3(3):84-91.
- Melnik AA. Diagnosticheskaya rol N-atsetil-b-D-glyukozaminidazy kak rannego markera povrezhdeniya pochek. Nirki. 2016;(4):37-47.
- Nikulina HH, Peterburhskyy VF, Myhal LYA, Serbina IYE, Kalishchuk OA, vynakhidnyky; Derzhavna ustanova Instytut urolohiyi NAMN Ukrainy, patentovlasnyk. Cposib prohnouzuvannya efektyvnosti rekonstruktyvnoho likuvannya ditey z vrodzhenym mikhurovo-sechovidnym refluksom. Patent Ukrainy № 123808. 2021 Lyp 02.
- Multberry B, Isaksson A. Enzyme immunoassay of β-hexosaminidase isoenzymes in human urine and renal cortex with monoclonal antibodies. Enzyme. 1989;42(1):25-30. doi: 10.1159/000469003.
- Williams MA, Jones D, Noe HN. Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase as a screening technique for vesicoureteral reflux. J Urol. 1994;43(4):528-30. doi: 10.1016/0090-4295(94)90248-8.
- Vozianov SO, Chernenko W, Nikulina HH, Myhal LYA, Zheltovska NI, Chernenko DV, ta in. Enzymolohichni indykatory ishemichnoho ushkodzhennya parenkhimny nyrky u khvorykh na sechokamyanu khvorobu (Kliniko-eksperymentalne doslidzhennya). Zdorovya cholovika. 2020;(3):42-5.
- Kraydashenko OV, Dolinna MO. Biomarkery poshkodzhennya nyrok u khvorykh na hipertonichnu khvorobu. Ukr zhurn nefrolo ta dializu. 2014;3(43):48-51.
- Borysov SO. Patohenetichna rol fermentatynoyi aktyvnosti N-atsetyl-b-D-hlyukozaminidazy u monitorynhu farmakokorektsiyi pry hostromu piyelonefryti, uskladnenomu tsukrovym diabetom v eksperymentі. Urol. 2020;24,4(95):344-53.
- Maydannik VG, Murenko AI. Informativnost sovremennykh markerov diabeticheskoy nefropatii u detey. Mezhdunar zhurn pediatrii akusherstva i ginekol. 2014;5(3):55-68.
- Bachurin HV, Kolomoyets YUS. Diahnostychno-prohnostychna rol tsytokiniv, interleykiniv ta biomarkeriv rannoho poshkodzhennya nyrok u khvorykh na sechokamyanu khvorobu. Urol. 2019;23,3(90):237-42.
- Vlasov W. Effektivnost' diagnosticheskikh issledovaniy. Moskva: Meditsina; 1988. 180 s.
- Myhal LYA, Nikulina HH, Serbina IYE, Seymivskyy DA, Peterburhskyy VF. Diahnostychna informatyvnyist enzymolohichnykh pokaznykiv lizosomnoho pokhodzhennya u sechi ditey z vrodzhenoyu obstruktsiyeyu verkhnikh sechovykh shlyakhiv. Lab diahnostyka. 2012;61(3):15-9.
- Peterburhskyy VF, Myhal LYA, Nikulina HH, Serbina IYE, Kalishchuk OA. Osoblyvosti zmin renospetsyfychnykh enzymiv sechi u ditey z vrodzhenym mikhurovo-sechovidnym refluksom zalezno vid yoho stupenya. V: Material online nauk-prakt koef Urolohiya, androlohiya, nefrolohiya – dosyahnennya, problemy, shlyakhy vyrishennya; 2021 Ver 09-10; Kharkiv. Kharkiv: KHNMU; 2021, s. 273-6.

Стаття надійшла до редакції 11.01.2022. – Дата першого рішення 14.01.2022. – Стаття подана до друку 18.02.2022