

Ензимологічні індикатори ішемічного ушкодження паренхіми нирки у хворих на сечокам'яну хворобу (Клініко-експериментальне дослідження)

С.О. Возіанов, В.В. Черненко, Г.Г. Нікуліна, Л.Я. Мигаль, Н.І. Желтовська, Д.В. Черненко, А.Л. Ключ, І.Е. Сербіна, С.В. Нікітаєв, В.І. Савчук

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: визначення у сечі хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз (Са-Ох НЛ), фосфорноокислий нефролітіаз (ФКН) та в паренхімі нирок кролів із змодельованою ішемією активність ензимів лізосом N-ацетил-β-D-глюкозамінази (НАГ) та β-галактозидази (β-Гал) як ензимологічних індикаторів ішемічного ушкодження паренхіми нирки.

Матеріали та методи. У сечі 151 хворого на сечокам'яну хворобу (СКХ) із збереженою функцією нирок (45 пацієнтів з Са-Ох НЛ, 106 хворих на ФКН) досліджували активність ензимів НАГ та β-Гал. Пацієнти були розподілені на групи залежно від виду нефролітіазу (НЛ), розмірів конкременту та його мінерального складу. До референтної групи увійшли 25 здорових осіб.

Експериментальне дослідження проведено на 10 кролях із змодельованою ішемією лівої нирки, що розвинулася через 3,5–5,0 міс після накладання лігатури на її верхній полюс та 3 здорових кролях (6 нирок). У гомогенаті коркового шару верхнього полюсу ішемізованої нирки та в нирках здорових кролів визначали активність НАГ та β-Гал.

Результати. У всіх хворих на СКХ фіксували ішемічні ушкодження паренхіми нирки різного ступеня вираженості. Найсуттєвіше ішемічне ушкодження паренхіми нирки конкрементом за даними визначення НАГ та β-Гал зареєстровано в сечі хворих на ФКН з магнієвмісними конкрементами, які мали найбільш великі розміри каменів. В експерименті на кролях продемонстровано вірогідне зниження активності ензимів у паренхімі нирок тварин з ішемією порівняно з показниками здорових кролів.

Заключення. Отримані результати свідчать про доцільність визначення активності лізосомних ферментів сечі НАГ та β-Гал як неінвазивних ензимологічних індикаторів ішемічного ушкодження тубулярного епітелію нирки у хворих на СКХ, що підтверджено даними експериментальних досліджень. Вираженість ішемічного ушкодження паренхіми нирки у хворих на СКХ за даними визначення активності ферментів НАГ та β-Гал в сечі залежить від виду НЛ, розмірів конкременту та його мінерального складу.

Ключові слова: кальцій-оксалатний нефролітіаз, фосфорноокислий нефролітіаз, ішемія, ензими, сеча, паренхіма нирки.

Enzymologic indicators of ischemic damage to the kidney parenchyma in patients with urolithiasis (Clinical experimental study)

S.O. Vozianov, V.V. Chrenenko, G.G. Nikulina, L.Ya. Migal, N.I. Zheltovska, D.V. Chrenenko, A.L. Klus, I.E. Serbina, S.V. Nikitaev, V.I. Savchuk

The objective: was to determine in the urine of patients with calcium-oxalate nephrolithiasis (Ca-Ox NL) and phosphoric acid nephrolithiasis (PhAU) and in the rabbit kidney parenchyma with simulated ischemia, the activity of lysosomal enzymes N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) and β-galactosidase (β-Gal) as enzymatic indicators of the ischemic origin of the kidney parenchyma.

Materials and methods. In the urine of 151 patients with nephrolithiasis with preserved renal function (45 with Ca-Ox NL and 106 with PhANL), the activity of the lysosomal enzymes NAG and β-Gal was examined. Patients are divided into groups depending on the type of NL, the size of the calculus and its mineral composition. The reference group – 25 healthy persons.

An experimental study was conducted on 10 rabbits with modeled left kidney ischemia, which developed 3.5 to 5.0 months after ligature was applied to its upper pole, and 3 healthy rabbits (6 kidneys). The activity of NAG and β-Gal was determined in the homogenate of the cortical layer of the upper pole of the ischemic kidney and the kidneys of healthy rabbits.

Results. All patients with nephrolithiasis have ischemic damage to the kidney parenchyma of varying severity. The most significant ischemic damage to the kidney parenchyma by calculus according to the definition of NAG and β-Gal was recorded in patients with PhANL with magnesium-containing calculi, which had the largest stone sizes. In the experiment on rabbits, a significant decrease in the enzyme activity in the renal parenchyma of animals with ischemia was shown to be compared with similar parameters in healthy rabbits.

Conclusion. The results obtained indicate the feasibility of determining the activity of lysosomal enzymes of urine NAG and β-Gal as non-invasive enzyme indicators of ischemic damage to the tubular epithelium of the kidney in patients with nephrolithiasis, which is confirmed by experimental studies. The severity of ischemic damage to the kidney parenchyma in patients with nephrolithiasis according to the determination of the activity of the NAG and β-Gal enzymes in urine depends on the type of nephrolithiasis, the size of the calculus and its mineral composition.

Key words: calcium-oxalate nephrolithiasis, phosphoric acid nephrolithiasis, ischemia, enzymes, urine, kidney parenchyma.

Энзимологические индикаторы ишемического повреждения паренхимы почки у больных с мочекаменной болезнью (Клинико-экспериментальное исследование)

С.А. Возианов, В.В. Черненко, Г.Г. Никулина, Л.А. Мигаль, Н.И. Желтовская, Д.В. Черненко, А.Л. Ключ, И.Е. Сербина, С.В. Никитаев, В.И. Савчук

Цель исследования: определение в моче пациентов с кальций-оксалатным нефролитиазом (Са-Ох НЛ), фосфорноокислым нефролитиазом (ФКН) и в паренхиме почек кроликов с смоделированной ишемией активность ферментов лизосом N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы (НАГ) и β-галактозидазы (β-Гал) как энзимологических индикаторов ишемического повреждения паренхимы почки.

Материалы и методы. В моче 151 больного с мочекаменной болезнью (МКБ) с сохраненной функцией почек (45 пациентов с Са-Ох НЛ, 106 больных ФКН) исследовали активность лизосомных энзимов НАГ и β-Гал. Пациенты были разделены на группы в зависимости от вида нефролитиаза (НЛ), размеров конкремента и его минерального состава. В референтную группу вошли 25 здоровых человек.

Експериментальне дослідження проведено на 10 кроликах со смодельованої ішемії лівий нирки, яка розвилася через 3,5–5,0 мес після наложень лїгатури на її верхній полюс, і 3 здорових кроликах (6 нирок). В гомогенаті коркового шару верхнього полюса ішемізованої нирки і в нирках здорових кроликів визначали активність НАГ і β -Гал.

Результати. У всіх хворих с МКБ зафіксовані ішемічні пошкодження паренхіми нирки різної ступені вираженості. Саме значуще ішемічне пошкодження паренхіми нирки конкрементом по даним визначень НАГ і β -Гал зареєстровано у хворих с ФКН с магнійсодержащими конкрементами, імовірно найбільш крупні розміри каменів. В результаті експерименту на кроликах продемонстровано достовірне зниження активності ферментів в паренхимі нирок живих тварин с ішемією по порівнянню с аналогічними показателями у здорових кроликів.

Заключення. Отримані результати свідчать про цільовість визначень активності лізосомних ферментів мочи НАГ і β -Гал як неінвазивних ензимологічних індикаторів ішемічного пошкодження тубулярного епітелію нирки у хворих с МКБ, що підтверджено даними експериментальних досліджень. Вираженість ішемічного пошкодження паренхіми нирки у хворих с МКБ по даним визначень активності ферментів НАГ і β -Гал в мочі залежить від виду НЛ, розміру конкремента і його мінерального складу.

Ключові слова: кальцій-оксалатний нефролітиаз, фосфорнокислий нефролітиаз, ішемія, ензими, моча, паренхіма нирки.

Хвороби нирок незалежно від етіології незмінно супроводжуються порушенням внутрішньониркової гемодинаміки та мікроциркуляції нирки, наслідком чого є виникнення ішемічних процесів в її паренхимі [1]. На сьогодні проблема ішемії паренхіми нирки, зокрема тубулярного відділу нефрону, тобто проблема її функціонального стану, є актуальною та посідає важливе місце у вирішенні питань подальшої тактики лікування хворих із патологією нирок. У зв'язку з тим, що інтенсивність метаболізму в нирці залежить виключно від її кровопостачання, порушення останнього насамперед впливає на функції нефрону та на активність його ферментних систем. Оскільки нирки є найбільшим джерелом ферментів, які наявні у сечі, реакція нирок на ішемію є найбільш ранньою. Особливо це стосується ферментів лізосомного походження N-ацетил- β -D-глюкозамінази (НАГ) та β -галактозидази (β -Гал), що локалізовані переважно в епітелії проксимальних каналців та мають певні реноспецифічні властивості [2–3].

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – хвороба порушення метаболізму, яка завдяки високій поширеності (становить понад 45% від усієї урологічної патології) та схильності до рецидивування, є однією з актуальних проблем сучасної урології [4–5]. Приблизно в 65–70% випадків хворобу діагностують в осіб віком 20–45 років, тобто в найбільш працездатному періоді життя [4, 6]. Остаточні результати лікування не можна визнати цілком задовільними, оскільки завжди залишається загроза рецидиву хвороби. Загальні принципи лікування СКХ у період до та після видалення конкременту повинні бути розширені та індивідуалізовані відповідно до виду нефролітазу (НЛ), особливостей мінерального складу каменя та інтенсивності порушення функціонального стану паренхіми нирки.

Поширеність кальцій-оксалатного нефролітазу (Са-Ох НЛ) в Україні становить 65,4–70,2% [6, 7]. Клінічний перебіг Са-Ох НЛ може супроводжуватися виникненням ниркової кольки та обструкцією сечоводу. На відміну від Са-Ох НЛ фосфорнокислий нефролітиаз (ФКН) не визначається значною поширеністю, але в аспекті частоти рецидивування та тяжкості перебігу хвороби серед усіх видів СКХ він посідає провідне місце [8].

До особливостей перебігу ФКН належать швидке формування конкрементів без явної клінічної симптоматики у більшості хворих, значна тривалість ушкоджуючої дії конкременту на паренхіму нирки взагалі та на каналцевий нефротелій зокрема. Наявність конкременту в паренхимі нирки порушує її мікроциркуляцію та супроводжується виникненням та прогресуванням гіпоксично-ішемічних розладів. Ці конкременти не схильні до самостійного відходження на тлі ниркової кольки, тобто вони зазвичай не спричиняють обструкцію сечоводу. Струв'ятні камені, які найчастіше зустрічаються у групі фосфорнокислих ниркових каменів, ще називають «інфекційними каменями» через їхню асоціацію з бактеріями, які розщеплюють сечовину на амоній та вуглекислоту, що й слугує підґрунтям для рецидивування та росту конкременту [8, 9].

Патологічні зміни в паренхимі нирки, що розвиваються у хворих на Са-Ох НЛ та ФКН під впливом конкременту, особливо за умов його довготривалої дії, супроводжуються поглибленням розладів інтраренальної гемодинаміки, порушенням

мікроциркуляції нирки, виникненням та прогресуванням гіпоксично-ішемічних процесів, особливо в її каналцевому відділі.

Мета дослідження: визначення у сечі хворих на Са-Ох НЛ та ФКН та в паренхимі нирок кролів із змодельованою ішемією активності лізосомних ензимів НАГ та β -Гал як ензимологічних індикаторів ішемічного ушкодження паренхіми нирки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дане дослідження складалося з клінічної та експериментальної частин. Об'єктом дослідження в клінічній частині була сеча хворих на СКХ. Об'єктом дослідження в експериментальній частині був гомогенат паренхіми нирки.

До видалення конкременту була досліджена сеча 151 пацієнта із СКХ (45 хворих на Са-Ох НЛ і 106 хворих на ФКН). Пацієнти були розподілені на групи.

До групи 1 увійшли 45 хворих на односторонній Са-Ох НЛ (29 чоловіків та 16 жінок) віком від 18 до 57 років (середній вік – 32,3±3,7 року). Первинно виявлений НЛ діагностовано у 16 (35,6%) хворих на Са-Ох НЛ, мінеральний склад конкрементів – оксалат кальцію.

Із 106 хворих на ФКН первинно виявлений фосфорнокислий НЛ був у 28 (26,4%) пацієнтів, рецидивний – у 78 (73,6%), переважний вік хворих становив від 40 до 60 років. Тривалість хвороби коливалася від 1 до 8 років, кількість випадків рецидивування за цей період – від 3 до 6, у середньому 3,8±0,9 епізодів.

У всіх хворих на ФКН за перебігом хвороби, розмірами каменів та мінеральним складом конкременту, що був виділений під час оперативного втручання, було розподілено на групи.

До групи 2 увійшли 52 хворих зі змішаними конкрементами, з них у 14 (27%) пацієнтів СКХ було діагностовано вперше, у 38 (73%) осіб фіксували рецидивування хвороби.

До групи 3 включено 20 хворих із кальцієвмісними конкрементами. Первинно виявлена СКХ була у 9 (45%) хворих, 11 (55,0%) осіб з цієї групи хворіли на рецидивний НЛ. За мінеральним складом виявлено 17 випадків формування гідроксилатитів та 3 випадки брушитів.

До групи 4 увійшли 34 хворих з магнієвмісними конкрементами: 30 випадків струв'ятів (із них 29 (85,3%) з рецидивним НЛ) та 4 випадки ньоберітів (усі первинно діагностовані). Хворі цієї групи мали великі розміри конкременту (більше 2,0 см).

До групи контролю включено 25 практично здорових осіб з нормальними аналізами сечі та без захворювань нирок в анамнезі.

У всіх пацієнтів на момент обстеження перебіг хвороби не супроводжувався атаками гострого або загостренням хронічного пієлонефриту. Функція нирок, з яких видалювався конкремент, за даними радіоізотопної ренографії у хворих, що обстежувалися, була збережена. Сечу для аналізу отримували або під час фізіологічного сечовипускання, або під час оперативного втручання чи під час катетеризації нирки з боку ураження каменем.

За основу визначення активності НАГ та β -Гал було взято колориметричний метод О.О. Покровського та співавторів (1971), адаптований нами для визначення цих ензимів у сечі [1]. Активність ензимів у сечі виражали у мкмольх пара-нітрофенолу, що утворився за 1 год інкубації з розраховку на 1 ммоль креатиніну сечі (мкмоль/год/ммоль креатиніну).

Активність N-ацетил-β-D-глюкозамінідази (НАГ) та β-галактозидази (β-Гал) у сечі хворих на сечокам'яну хворобу залежно від виду нефролітіазу та особливостей його мінерального складу, M±m

Група	Вид нефролітіазу за складом каменя	Кількість хворих	Активність ферментів (мкмоль/год/ммоль креатиніну)	
			НАГ	β-Гал
1	Кальцій-оксалатний нефролітіаз (оксалат кальцію)	n=45	24,95±1,28	12,51±1,15
2	Фосфорнокислий нефролітіаз (змішані камені)	n=52	18,4±0,98	13,5±0,93
3	Фосфорнокислий нефролітіаз (кальційвмісні камені гідроксилапатит, брушит)	n=20	27,7±1,29	17,2±1,24
4	Фосфорнокислий нефролітіаз (магнієвмісні камені струвіт, ньуберіт)	n=34	47,9±3,28	19,7±2,34
5	Контроль (здорові люди)	n=25	11,64±0,72	9,6±0,68
	p1-5 <		0,001	0,05
	p2-5 <		0,001	0,001
	p2-3 <		0,001	0,02
	p3-4 <		0,001	-

Експериментальне дослідження проведено на 13 статевозрілих кролях-самцях масою 2,5±0,5 кг, яких було розподілено на групи:

Група 1a – 10 кролів із змодельованою ішемією лівої нирки, що розвинулася через 3,5–5,0 міс (у середньому через 4 міс) після накладання лігатури на її верхній полюс [10]. Тварин із експерименту виводили під наркозом, нирки вилучали. Розвиток ішемії нирки підтверджено морфологічними дослідженнями [11].

Група 2a – 3 здорових кроля (6 нирок). Рівні активності ензимів НАГ та β-Гал визначали в гомогенаті коркового шару верхнього полюсу лівої дослідної нирки, тобто в зоні експериментально створеної ішемії. У здорових кролів ферменти, що досліджувалися, визначалися в паренхімі обох нирок. Активність ферментів в гомогенаті виражали у мкмольх паранітрофенолу, що утворився за 1 год інкубації, із розрахунку на 1 г сирової тканини у мкмоль/(годхг сирової тканини) [12].

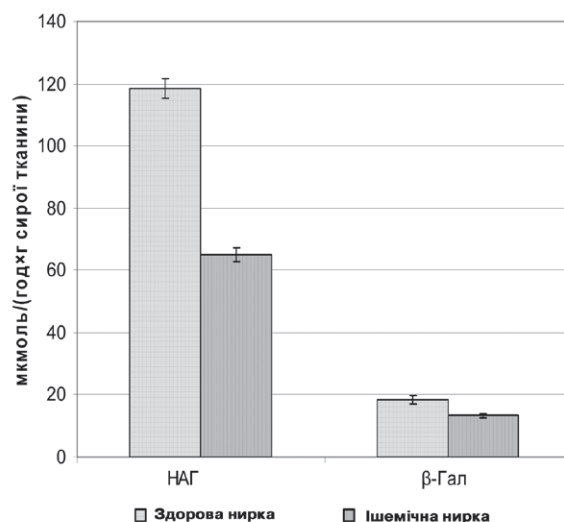
Статистичне оброблення даних проводили після аналізу відповідності їхнього розподілу до нормального. Оцінювали середню арифметичну величину та її похибку (M±m), Статистичну вірогідність результатів досліджень оцінювали за t-критерієм Стьюдента за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати визначення активності НАГ та β-Гал у сечі хворих на СКХ залежно від виду НЛ та особливостей його мінерального складу наведені у таблиці.

За наведеними у таблиці результатами встановлено статистично вірогідну різницю між групами хворих на СКХ та групою практично здорових осіб (p<0,05–0,001), що свідчить про те, що у всіх хворих на СКХ фіксують ішемічні ушкодження паренхіми нирки різного ступеня вираженості [1–3]. Найбільш суттєво виражене ішемічне ушкодження паренхіми нирки конкрементом, зокрема тубулярного відділу нефрону, за даними визначення рівнів активності НАГ та β-Гал сечі у хворих на СКХ зареєстровано у пацієнтів групи 4, тобто в осіб з магнієвмісними конкрементами, які мали найбільш великі розміри каменів.

Порівняльний аналіз між групами хворих, тобто між групами пацієнтів із різною інтенсивністю ішемічного ушкодження тубулярного епітелію нирки, демонструє наявність вираженої і статистично доведеної залежності між підвищенням рівнів активності НАГ та β-Гал сечі та особливостями мінерального складу конкрементів у хворих на СКХ (p<0,001–0,02). Проте слід зазначити, що зміни рівнів активності ферментів, що досліджувалися, хоча і односпрямовані, але мають різну інтенсивність. Так, вираженість змін рівнів активності β-галактозидази значно менша, ніж вираженість змін рівнів активності N-ацетил-β-D-глюкозамінідази, що пояснюється різною внутрішньолізо-сомною локалізацією цих ферментів [14]. Про виражене підви-



Активність N-ацетил-β-D-глюкозамінідази (НАГ) та β-галактозидази (β-Гал) у гомогенаті коркового шару паренхіми нирки здорових кролів та кролів зі змодельованою ішемією у мкмоль/(год × г сирової тканини) (M±m)

щення активності ферментів ниркового походження у хворих на СКХ свідчать також дослідження інших авторів [3, 15].

Отже, наявність СКХ у пацієнтів, а особливо наявність ФКН з переважним вмістом магнієвмісних конкрементів (група 4), є суттєвим ушкоджуючим фактором паренхіми нирки, зокрема каналцевого відділу нефрону, який сприяє виникненню та прогресуванню виражених ішемічних розладів.

В експериментальній частині дослідження продемонстровано, що рівні активності НАГ у корковому шарі ішемізованої зони нирок кролів становлять 64,89±2,16 мкмоль/(годхг сирової тканини) у дослідній групі (група 1a) та 118,53±3,19 у групі здорових тварин (група 2a) (p<0,001). Рівні активності β-Гал у дослідній групі становлять 13,34±0,81 мкмоль/(годхг сирової тканини) та 18,43±1,17 у групі здорових тварин (p<0,001) (рисунок).

Згідно з даними експериментального дослідження, розвиток ішемії в нирці призводить до суттєвого зниження досліджуваних ферментів у паренхімі цього органа, що свідчить про втягнення в патологічний процес тубулярного апарату нефрону, а саме епітелію проксимальних каналців, де локалізовані ензими, що вивчалися. Відомо, що ниркова тканина характеризується високою ензимологічною активністю, позаяк у сечі реструють лише незначну активність ферментів з великою

молекулярною масою, оскільки гломерулярний фільтр пропускає молекули лише масою до 30 кДа. Більш великі молекули можуть потрапити в сечу внаслідок або пошкодження клубочка нефрону з крові, або в результаті фізіологічних чи патологічних процесів десквамації тубулярного епітелію, де вони локалізовані. Тому зростання рівня ензимурії вище за референтні величини за умови збереженої функції нирки відбувається саме за рахунок відмирання клітин тубулярного епітелію.

Розвиток ішемії у даній експериментальній моделі призвів до зменшення рівня НАГ у паренхімі нирки на 45,3% щодо норми, рівня β-Гал – відповідно на 27,6% (p<0,001).

Отже, достовірне зниження активності ензимів у паренхімі нирки дослідної групи експериментальних тварин порівняно з аналогічними показниками здорових кролів переконливо свідчить про суттєво виражене ушкодження тубулярного відділу нефрону у цих тварин внаслідок ішемії [13].

Оскільки у даному клінічному дослідженні пацієнти не мали порушення ниркової функції, суттєво збільшення рівнів

НАГ та β-Гал в їхній сечі підтверджує ішемічне ушкодження каналцевого апарату нефрону і опосередковано вказує на зниження рівнів цих ферментів у нирковій паренхімі при СКХ.

ВИСНОВКИ

Отже, отримані результати свідчать про доцільність використання в клініці визначення активності лізосомних ферментів сечі НАГ та β-Гал як неінвазивних ензимологічних індикаторів ішемічного ушкодження тубулярного епітелію нирки у хворих на СКХ, що підтверджено даними експериментальних досліджень. Вираженість ішемічного ушкодження паренхіми нирки у хворих на СКХ, за даними визначення сечової активності умовно реноспецифічних ферментів лізосомного походження НАГ та β-Гал, залежить від виду НЛ, розмірів конкременту та його мінерального складу.

Отримані дані можуть бути використані для корекції та оптимізації лікувальної тактики ведення цих пацієнтів у до- та післяопераційному періодах.

Сведения об авторах

Возианов Сергей Александрович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-67-31

Черненко Василий Васильевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-57-59

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

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

Желтовская Наталья Игоревна – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-57-59

Черненко Дмитрий Васильевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-52-63

Клюс Андрей Леонидович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а

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

Никитаев Сергей Викторович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а

Савчук Владимир Иосифович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-52-63

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Патент на КМ № 105521, UA, МПК G01N 33/493 (2006.01), A61P 13/12 (2016.01). Спосіб діагностики ішемічного ушкодження каналцевого нефротелію у хворих на фосфорнокислий нефролітаз / Черненко В.В., Мигаль Л.Я., Нікуліна Г.Г., Черненко Д.В., Желтовська Н.І., Клюс А.Л., Негрей Л.М., Сербіна І.Є., Савчук В. Й.; ДУ «ІУ НАМН України»; у 2015 08776, 11.09.2015. опуб. 25.03.2016. Бюл. № 6. – 4 с.
2. Бабаева Н.И. Диагностическое значение исследования активности N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы в моче (обзор литературы) / Н.И. Бабаева, И.Я. Липицкая, М.Г. Творогова, В.Н. Титов // Лаб. дело. – 1991. – № 1. – С. 9–16.
3. Mohkam M. The Role of Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in Diagnosis of Kidney Diseases / M. Mohkam, A. Ghafari // Ped. Nephrology. – 2015. – N 3 (3). – P. 84–91.
4. Филиппова Т.В. Генетические факторы моногенных форм кальцевого уролитиаза / Т.В. Филиппова, М.М. Литвинова, В.И. Руденко, З.К. Гаджиева, Л.М. Рапопорт, Ю.Б. Казиллов, А.Ю. Асанов, Т.И. Субботина, К.Ф. Хафизов // Урология. – 2018. – № 4. – С. 154–159.
5. Губарь А.О. Наш досвід неінвазивної діагностики обструктивних захворювань верхніх сечових шляхів / А.О. Губарь, Г.В. Бачурін, А.А. Федусенко, А.В. Бачурін // Здоровье мужчины. – 2008. – № 1. – С. 67–69.
6. Черненко В.В. Комплексна метафілактика кальцій-оксалатного нефролітазу / В.В. Черненко, Д.В. Черненко, Н.І. Желтовська, В.Й. Савчук // Здоровье мужчины. – 2015. – № 2. – С. 35–41.
7. Chernenko D.V. Calcium-jxalate nephrolithiasis and the bases of its metaphylaxis / D.V. Chernenko, V.V. Chernenko, N.I. Zheltovska, V.I. Savchuk // Здоровье мужчины. – 2018. – № 1. – С. 92–96.
8. Клюс А.Л. Метафілактика фосфорнокислого нефролітазу з урахуванням передумов виникнення рецидивного каменеутворення: автор. канд. мед. наук: 14.01.06 / А.Л. Клюс – К., 1014 – 19 с.
9. Черненко В.В. Особенности лечения и метафилактики фосфорнокислого нефролитиаза / В.В. Черненко, А.Л. Клюс, В.И. Савчук, Н.И. Желтовская // Вестн. урологии. – 2016. – № 1. – С. 120–121.
10. Патент на КМ № 65480, Україна, МПК G09B23/28 (2011.01). Спосіб моделювання ішемії нирки / О.Ф. Возианов, В.О. Пирогов, В.І. Зубко, С.В. Нікітаєв, А.М. Романенко, Г.Г. Нікуліна, С.В. Базалицька, Л.М. Негрей, Л.Я. Мигаль, І.Є. Сербіна, В.С. Недельчев, Ю.О. Салінко, В.В. Білоголовська, Р.В. Гуц, Ю.М. Згонник, А.С. Сабаша, Я.М. Клименко; ДУ «ІУ АМН України»; № у 2011 05548, 04.05.2011; Опуб. 12.12.2011, Бюл. № 23.
11. Базалицька С.В. Морфологічні аспекти нефропротекторної дії препарату bFGF при ішемії нирки / С.В. Базалицька, В.С. Недельчев, Ю.О. Салінко, С.В. Нікітаєв, В.О. Пирогов, А.М. Романенко // Мат. V Ювілейного Міжнар. медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (19–21 квітня 2016 р., Київ). – 2016, Київ. – С. 120–121.
12. Патент на КМ № 83116, Україна, МПК (2013.01) G01N33/48 (2006.01). Спосіб визначення активності N-ацетил-β-D-глюкозаминідази в паренхімі нирки / В.О. Пирогов, Л.Я. Мигаль, Г.Г. Нікуліна, С.В. Нікітаєв, І.Є. Сербіна; ДУ «ІУ НАМН»; № у 201303096, 13.03.2013; Опубл. 27.08.2013, Бюл. № 16.
13. Мигаль Л.Я. Активність β-галактозидази як маркера розвитку ішемії паренхіми нирки в експерименті / Л.Я. Мигаль, Г.Г. Нікуліна, В.О. Пирогов, С.В. Нікітаєв // Лабораторна діагностика. – 2009. – № 2 (48). – С. 32–35.
14. Покровский А.А. Лизосомы / А.А. Покровский, В.А. Тутельян. – М.: Наука, 1976. – 382 с.
15. Щетинин К.В. Показатели мочевой экскреции ферментов почечного происхождения у больных мочекаменной болезнью после хирургического удаления конкрементов / К.В. Щетинин, В.С. Тарасенко, А.Н. Чернов, Ю.Н. Копылов, М.А. Белова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 17–21.

Статья поступила в редакцию 08.07.2020