

# Динаміка відновлення функціонального стану паренхіми нирки та нормалізація основних факторів ризику кальцій-оксалатного нефролітіазу в сечі на тлі застосування комплексної метафілактики

С.О. Возіанов, В.В. Черненко, Г.Г. Нікуліна, Л.Я. Мигаль, Н.І. Желтовська, Д.В. Черненко, І.Є. Сербіна, В.Й. Савчук, Р.Є. Ладнюк

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

**Мета дослідження:** проаналізувати динаміку відновлення функціонального стану паренхіми нирки за рівнями активності N-ацетил-β-D-глюкозамінідази (НАГ) сечі та нормалізацію основних факторів ризику кальцій-оксалатного нефролітіазу (Са-Ок НЛ) за концентраціями кальцію, щавлевої та сечової кислот сечі на тлі застосування комплексної метафілактики протягом року після видалення конкрементів на тлі застосування комплексної метафілактики.

**Матеріали та методи.** Обстежено 45 хворих на Са-Ок НЛ до та через 1, 3, 6 та 12 міс після видалення конкрементів на тлі застосування комплексної метафілактики. У сечі хворих визначали активність умовно реноспецифічного ензиму НАГ та концентрації кальцію, щавлевої та сечової кислот. Персоніфікацію метафілактичних заходів проводили залежно від особливостей стану факторів ризику розвитку Са-Ок НЛ: поєднання гіпероксалурії з гіперурікемією та гіперурикурією, поєднання гіпероксалурії з гіперурикемією, наявність значної гіпероксалурії на фоні нормоурікемії та нормоурикурії, а також залежно від гіперкальційурії. До групи контролю увійшли 28 практично здорових осіб з нормальними аналізами сечі та без захворювань нирок.

**Результати.** У хворих на НЛ до видалення каменя активність НАГ сечі, концентрації кальцію, щавлевої та сечової кислот вірогідно перевищували дані контролю. У динаміці спостереження спостерігалось поступове зниження активності НАГ сечі, концентрацій кальцію, щавлевої та сечової кислот: активність НАГ та концентрація сечової кислоти практично не відрізнялися від даних у групі контролю через 12 міс, кальцію – через 3 міс, щавлевої кислоти – через 6 міс.

**Заключення.** Відновлення функціонального стану каналцевого нефротелію та нормалізація концентрацій основних факторів ризику розвитку Са-Ок НЛ на тлі застосування комплексної метафілактики досягнуто майже у 95% випадків. Отримані результати можуть бути використані для корекції та оптимізації лікувальної тактики ведення хворих на Са-Ок НЛ після видалення конкременту протягом року.

**Ключові слова:** кальцій-оксалатний нефролітіаз, сеча, N-ацетил-β-D-глюкозамінідаза, кальцій, щавлева та сечова кислоти, метафілактика, моніторинг.

## Dynamics of restoration of functional state of the kidney parenchyma and normalization of main risk factors of calcium-oxalate nephrolithiasis in urine on the background of using complex metaphylaxis

S.O. Vozianov, V.V. Chernenko, G.G. Nikulina, L.Ya. Migal, N.I. Zheltovska, D.V. Chernenko, I.Ye. Serbina, B.I. Savchuk, R.Ye. Ladnyuk

**The objective:** to investigate the dynamics of restoration of the functional state of the renal parenchyma by levels of N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) activity in urine and normalization of the main risk factors of calcium-oxalate nephrolithiasis (Ca-Ox NL) – by concentrations of calcium, oxalic and uric acids in urine on the background of application of complex metaphylaxis within a year after stone removal.

**Materials and methods.** 45 patients with Ca-Ox NL before and after the removal of concrements in 1, 3, 6 and 12 months on the background of the use of complex metaphylaxis were examined. The activity of the conditionally renospecific enzyme NAG and concentration of calcium, oxalic and uric acids were analyzed. The personification of metaphylactic measures was performed depending on the characteristics of the risk factors for the development of Ca-Ox NL: the combination of hyperoxaluria with hyperuricemia and hyperuricuria, the combination of hyperoxaluria with hyperuricemia, the presence of significant hyperoxaluria on the background of normouricemia and normouricuria and also depending on hypercalciuria. The control group consisted of 28 practically healthy persons with normal analysis of urine and free of renal diseases.

**Results.** In patients with NL before the removal of the stone, the activity of NAG, calcium, oxalic and uric acid concentrations probably exceeded the control data. In the dynamics of observation there is a gradual decrease in urinary NAG activity, calcium, oxalic and uric acid concentrations. NAG activity and uric acid concentration did not differ from the data in the control group after 12 months, calcium – after 3 months, oxalic acid concentration after 6 months.

**Conclusion.** Restoration of the functional state of tubular nephrothelium and normalization of concentrations of the main risk factors for the development of Ca-Ox NL on the background of complex metaphylaxis was achieved in almost 95% of cases. The obtained results can be used to correct and optimize the treatment tactics of patients with Ca-Ox NL after removal of the calculus during the year.

**Keywords:** calcium-oxalate nephrolithiasis, urine, N-acetyl-β-D-glucosaminidase, calcium, oxalic and uric acids, metaphylaxis, monitoring.

## Динамика восстановления функционального состояния паренхимы почки и нормализация основных факторов риска кальций-оксалатного нефролитиаза в моче на фоне применения комплексной метафилактики

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

**Цель исследования:** анализ динамики восстановления функционального состояния паренхимы почки по уровням активности N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы (НАГ) мочи и нормализации основных факторов риска кальций-оксалатного нефролитиаза (Са-Ок НЛ) по концентрациям кальция, щавелевой и мочевой кислот мочи на фоне применения комплексной метафилактики в течение года после удаления конкремента.

**Матеріали та методи.** Обсле́довані 45 больних Са-Ок НЛ до і через 1, 3, 6 і 12 мес после удалення конкрементов на фоні применення комплексной метафілактики. В моче больних определяли активність условно реноспецифического ензима НАГ и концентрацію кальція, щавелевой и мочевої кислот. Персоніфікацію метафілактических мероприятий проводили в зависимости от особенностей состояния факторов риска развития Са-Ок НЛ: сочетания гипероксалурии с гиперурикемией и гиперурикурией, сочетания гипероксалурии с гиперурикемией, наличие выраженной гипероксалурии на фоне нормурикемии и нормурикурии, а также в зависимости от гиперкальциурии. В группу контроля включены 28 практически здоровых человека с нормальными анализами мочи и без заболеваний почек.

**Результати.** У больних НЛ до удалення каменя активність НАГ, концентрації кальція, щавелевой и мочевої кислот достоверно переважали данні контролю. В динаміці на́блюдения на́блюдали постепенное снижение активності НАГ мочи, концентрацій кальція, щавелевой и мочевої кислот: активність НАГ и концентрация мочевої кислоты практически не отличалась от данных в группе контроля через 12 мес, кальція – через 3 мес, щавелевой кислоты – через 6 мес.

**Заклю́чення.** Восстановление функционального состояния каналцевого нефротелия и нормализация концентраций основных факторов риска развития Са-Ок НЛ на фоні применення комплексной метафілактики достигнуто почти в 95 % случаев. Полученные результаты могут быть использованы для коррекції и оптимізації лечебной тактики ведения больних Са-Ок НЛ после удалення конкремента в течение года.

**Ключевые слова:** кальцій-оксалатний нефролітиаз, моча, N-ацетил-β-D-глюкозамінідаза, кальцій, щавелевая и мочева́я кислоты, метафілактика, моніторинг.

На сьогодні сечокам'яна хвороба (СКХ), що виникає внаслідок порушення обміну речовин, становить в Україні від 45% до 50% усіх урологічних захворювань та є однією з актуальних проблем сучасної урології [1, 2]. Хворіють значною мірою молоді вікові категорії: приблизно у 65–70% випадків хворобу діагностують у віці 20–45 років, тобто в найбільш працездатний період життя [1, 3]. Поширеність кальцій-оксалатного нефролітіазу (Са-Ок НЛ) становить в Україні 65,4–70,2% і має тенденцію до зростання [3, 4]. Видалення конкременту будь-якого складу, як відомо, не позбавляє хворого від рецидивного камінеутворення. Важливим моментом у перебігу Са-Ок НЛ є тенденція до рецидивування в 50% випадків та більше протягом перших 5 років, особливо на першому році після видалення каменя [3, 5].

Конкремент, як відомо, чинить ушкоджувальну дію на паренхіму нирки, порушуючи мікроциркуляцію, що супроводжується виникненням та прогресуванням гіпоксично-ішемічних розладів у паренхімі, особливо в її каналцевому відділі. На сьогодні для оцінювання функціонального стану каналцевого нефротелію найбільш інформативними є ферменти сечі, оскільки серед усіх органів сечовидільної системи найбільшим джерелом ферментів сечі є нирки. Найбільш діагностично значущими щодо патології нирок вважаються ферменти лізосом, зокрема N-ацетил-β-D-глюкозамінідаза (НАГ), що переважно локалізована у каналцевому відділі нефрону [6–9].

Результати лікування СКХ, на жаль, не можна визнати цілком задовільними. Основним у метафілактиці Са-Ок НЛ є зниження концентрації в сечі камінеутворюючих солей, збільшення в сечі інгібіторів камінеутворення та корекція рН сечі. Тобто основним напрямком у метафілактиці Са-Ок НЛ повинна бути корекція гіперкристалурії, гіперкальціурії та гіперурикурії.

Ось чому акцент при наданні медичної допомоги таким хворим повинен бути зроблений, з одного боку, на удосконаленні методів метафілактики, а з іншого – на удосконаленні оцінки її ефективності щодо відновлення функціонального стану каналцевого епітелію паренхіми нирки та щодо впливу метафілактичних заходів на динаміку змін метаболізму основних факторів ризику розвитку цієї урологічної патології, а саме на динаміку змін концентрацій кальцію, щавелевої та сечової кислот у сечі кожного хворого.

**Мета дослідження:** проаналізувати динаміку відновлення функціонального стану паренхіми нирки за рівнями активності НАГ сечі та нормалізацію основних факторів ризику Са-Ок НЛ – за концентраціями кальцію, щавелевої та сечової кислот сечі на тлі застосування комплексної метафілактики протягом року після видалення конкременту.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 45 хворих на однібічний Са-Ок НЛ (29 чоловіків та 16 жінок) віком від 18 до 57 років (середній вік – 32,3±3,7 року), які перебували на стаціонарному лікуванні в ДУ «Інститут урології НАМН України» протягом 2016–2018 рр. Первинно виявлений НЛ діагностовано у 16 (35,6%) хворих. Функ-

ція нирок у хворих за показниками креатиніну та сечовини в сироватці крові збережена, отже гострого та загострення хронічного пієлонефриту не зареєстровано.

Видалення конкременту в обстежених хворих проведено наступними методами:

- дистанційною ударно-хвильовою літотрипсією нирок – 21 хворий,
- сечоводів – 2 особи,
- контактною ретроградною уретеролітотрипсією – 3 пацієнти,
- перкутанною нефролітотрипсією (лапаксією) – 19 хворих.

Медикаментозну метафілактику у пацієнтів починали застосовувати ще до видалення конкременту. Комплексну метафілактичну терапію (вітамін В6, тіазидні діуретики, фітопрепарат Канефрон Н, дієтотерапію з обмеженням оксалатвмісних продуктів за відсутності обмежень кальцієвмісних продуктів, посилення питного режиму) хворі отримували персоніфіковано після видалення конкрементів та всебічного обстеження [10–11]. Персоніфікацію метафілактичних заходів проводили залежно від особливостей стану факторів ризику розвитку Са-Ок НЛ:

- поєднання гіпероксалурії з гіперурикемією та гіперурикурією,
- поєднання гіпероксалурії з гіперурикемією,
- наявність значної гіпероксалурії на фоні нормурикемії та нормурикурії [3–4].

Хворим з високим рівнем гіперкальціурії II типу призначали дієтотерапію з низьким вмістом кальцію, Канефрон Н, питний режим. Нестабільність гіперкальціурії була основою для застосування тіазидних діуретиків (індапаміду, гідрохлоротіазиду). Хворим з високою гіпероксалурією призначали тіазидні діуретики та кальційвмісну дієту без обмежень [12, 13].

До групи контролю увійшли 28 практично здорових осіб з нормальними анализами сечі та без захворювань нирок в анамнезі, в яких визначено референтні величини показників, що досліджувалися. Сечу для аналізу отримували вранці під час фізіологічного сечовипускання.

Всебічне обстеження хворих проводили до видалення конкременту (вихідні дані) та через 1, 3, 6 та 12 міс після його видалення. У ці самі терміни визначали активність НАГ сечі та концентрації кальцію, щавелевої та сечової кислот у сечі. Мірою активності ферменту є кількість пара-нітрофенолу, що утворився у результаті ферментативної реакції. Активність НАГ сечі виражали у мкмоль/год/ммоль креатиніну, що утворився протягом 1 год інкубації при 37 °С із розрахунку на 1 ммоль креатиніну сечі (мкмоль/год/ммоль креатиніну), вміст якого визначають загальновідомим методом за кольоровою реакцією Яффе з пікриновою кислотою [14]. Концентрації кальцію, щавелевої та сечової кислот у сечі виражали у ммоль/л, мг/л та ммоль/л відповідно [15]. Розраховували середню арифметичну величину та її похибку, статистичну вірогідність результатів досліджень оцінювали за t-критерієм Стюдента за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel, порогом значущості відмінностей вважали  $p < 0,05$ .

**Концентрація кальцію, щавлевої та сечової кислот у сечі хворих на односторонній кальцій-оксалатний нефролітіаз залежно від різних термінів спостереження до та після видалення конкрементів через 1, 3, 6 та 12 міс на тлі застосування комплексної метафілактики (n=45), M±m**

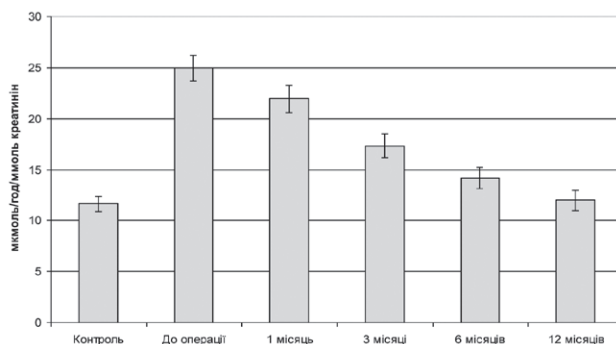
№ за/п	Період спостереження	Кальцій, ммоль/л	Щавлева кислота, мг/л	Сечова кислота, ммоль/л
1	Доопераційний період	7,020±0,421	49,35±3,89	5,84±0,41
2	Через 1 міс після видалення каменю	4,906±0,110	43,74±2,06	6,11±0,38
3	Через 3 міс після видалення каменю	4,480±0,120	36,0±1,22	5,58±0,18
4	Через 6 міс після видалення каменю	4,390±0,180	31,0±1,32	5,31±0,11
5	Через 12 міс після видалення каменю	4,458±0,146	30,2±2,44	4,72±0,50
6	Група контролю (n=28)	4,460±1,186	30,1±2,64	4,32±0,42
	p <sub>1-6</sub> <	0,05	0,001	0,01
	p <sub>2-6</sub> <	0,05	0,001	0,001
	p <sub>3-6</sub> <	–	0,05	0,01
	p <sub>4-6</sub> <	–	–	0,05
	p <sub>1-2</sub> <	0,001	–	–
	p <sub>1-3</sub> <	0,001	0,01	–
	p <sub>2-3</sub> <	0,01	–	–

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Результати визначення активності НАГ у сечі хворих на Са-Ок НЛ залежно від різних термінів спостереження після видалення конкременту на тлі метафілактичного лікування наведені на рисунку. З наведених на рисунку даних видно, що у хворих на НЛ до видалення каменю активність НАГ у 2 рази вище за дані контролю (24,95±1,28 проти 11,64±0,72; p<0,001). У динаміці спостереження спостерігають поступове зниження активності НАГ сечі: через 3 міс після операції зниження ферменту за середніми даними (17,33±1,14) статистично достовірне щодо даних до операції, так і до показників попереднього (через 1 міс) дослідження (21,92±1,31; p<0,001–0,01), через 6 міс після операції зниження ферменту за середніми даними статистично достовірне по відношенню до даних попереднього (через 3 міс) дослідження (14,19±1,03; p<0,05). Через 12 міс активність НАГ за середніми даними (11,98±1,01) практично не відрізнялася від середніх даних у групі контролю, що свідчить про нормалізацію цього показника за середніми даними та відповідно про досягнення відновлення функціонального стану каналцевого нефротелію на тлі ефективного застосування метафілактики.

Результати ретроспективного персоналізованого аналізу хворих свідчать, що рівні активності НАГ сечі через 3 міс після видалення конкременту знижуються у середньому на 30±3%, а через 6 міс – на 40±2% проти вихідних даних до операції та на 20±2% проти попереднього дослідження (через 3 міс), через 12 міс ці показники дорівнюють середнім даним контролю.

Визначення факторів ризику розвитку Са-Ок НЛ у сечі продемонструвало наступне. Як у доопераційному періоді, так і через 1 міс після видалення конкременту величини концентрації кальцію, щавлевої та сечової кислот у сечі статистично вірогідно перевищують аналогічні показники з групи контролю (p<0,05–0,001) (таблиця). Через 3 міс після операції спостерігали зниження концентрації кальцію та щавлевої кислоти у сечі, за середніми даними статистично достовірно по відношенню до доопераційних даних (p<0,001–0,01), водночас концентрація кальцію за середніми даними взагалі досягає значень контролю. Через 6 міс після операції концентрація щавлевої кислоти за середніми даними також досягає значень контролю. Через 12 міс після операції концентрація сечової кислоти за середніми даними практично не відрізняється від середніх даних контролю. Отже, це свідчить про нормалізацію



**Активність N-ацетил-β-D-глюкозамінідази сечі хворих на односторонній кальцій-оксалатний нефролітіаз залежно від різних термінів спостереження до та після видалення конкрементів через 1, 3, 6 та 12 міс на тлі застосування комплексної метафілактики (M±m)**

всіх показників, що відносяться до основних факторів ризику розвитку хвороби, та про ефективність комплексних метафілактичних заходів.

Результати ретроспективного персоналізованого аналізу хворих на Са-Ок НЛ свідчать, що концентрації показників, які демонструють динаміку змін основних факторів ризику розвитку цієї хвороби, у післяопераційний період також поступово знижується, але різними темпами:

- через 3 міс після видалення каменю контрольних значень досягає концентрація кальцію,
- через 6 міс – щавлевої кислоти,
- через 12 міс – сечової кислоти, що співпадає з результатами, які були отримані за середніми даними.

Результати індивідуального аналізу також засвідчили, що як відновлення функціонального стану паренхіми нирки, за даними визначення активності НАГ, так і нормалізація концентрації основних факторів ризику Са-Ок НЛ у сечі досягається у 95,5% випадків.

Зазначимо, що застосування комплексного протирецидивного лікування у даного контингенту хворих дозволило знизити кількість рецидивів каменютворення протягом року після видалення конкременту до 5,17% проти 20% у літературі.

Отже, отримані результати аналізу сечі дозволяють персоналізовано своєчасно діагностувати ішемічні ушкодження ка-

нальцевого нефротелію з боку ураження нирки конкрементом (рівні активності НАГ) та оцінити динаміку відновлення його функціонального стану протягом року (цей період вважається найнебезпечнішим щодо рецидивного каменеутворення), а також вчасно проаналізувати динаміку змін показників метаболізму кальцію, шавлевої та сечової кислот, які характеризують основні фактори ризику розвитку Са-Ок НЛ, та своєчасно визначити динаміку ефективності комплексних метафілактичних заходів разом із даними інших методів дослідження, що необхідно враховувати для корекції та оптимізації безпосередніх та віддалених результатів метафілактичного лікування.

### ВИСНОВКИ

1. Зміни активності ферменту сечі N-ацетил-β-D-глюкозамінази (НАГ), що має певні реноспецифічні властивості, можуть застосовуватися як інформативні індикатори відновлення функціонального стану паренхіми нирки, зокре-

ма функціонального стану каналцевого нефротелію, протягом року після видалення каменю у хворих на Са-Ок НЛ на тлі застосування метафілактичних заходів.

2. Дослідження динаміки змін основних факторів ризику Са-Ок НЛ (концентрація кальцію, шавлевої та сечової кислот) засвідчило, що ці показники можуть бути маркерами позитивної динаміки метаболічних змін у розвитку хвороби після видалення конкременту та відповідно слугувати критеріями ефективності застосованої метафілактичної терапії.

3. Відновлення функціонального стану каналцевого нефротелію та нормалізація концентрацій основних факторів ризику розвитку Са-Ок НЛ на тлі застосування комплексних метафілактичних заходів досягнуто майже в 95% випадків.

4. Результати моніторингу показників, що досліджувалися, можуть бути використані для корекції та оптимізації лікувальної тактики ведення хворих на Са-Ок НЛ після видалення конкременту протягом року.

### 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 Акимовна** – 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

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

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

**Ладнюк Ростислав Евгеньевич** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-53-55

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Филиппова Т.В. Генетические факторы моногенных форм кальциевого уrolитиаза / 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.
2. 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.
3. Chemenko D.V. Calcium-oxalate nephrolithiasis and the bases of its metaphylaxis / D.V. Chemenko, V.V. Chemenko, N.I. Zheltovska, V.I. Savchuk // Здоровье мужчины. – 2018. – № 1 (64). – С. 92–96.
4. Черненко В.В. Дифференциальная диагностика видов гиперкальциурии и ее роль в метафлактике кальций-оксалатного нефролитиаза / В.В. Черненко, Д.В. Черненко, В.И. Савчук, Н.И. Желтовская, Ю.Н. Бондаренко // Здоровье мужчины. – 2018. – № 2 (65). – С. 104–108.
5. Rim M.J. Rezidivierende nephrolithiasis – wie weiter? / M.J. Rim, M. Mayr // Praxis. – 2013. – Vol. 102, N 19. – P. 1177–1188.
6. Мигаль Л.Я. Діагностична інформативність ензимологічних показників лізосомного походження у дітей з вродженою обструкцією верхніх сечових шляхів / Л.Я. Мигаль, Г.Г. Нікуліна, І.Є. Сербіна, Д.А. Сеймівський, В.Ф. Петербургський // Лаб. діагностика. – 2012. – № 3 (61). – С. 15–19.
7. Jungbauer C.G. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl-β-D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome / C.G. Jungbauer, C. Birner, B. Jung, S. Buchner, M. Lubnow, C. von Bary et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13, N 10. – P. 1104–1110.
8. Mohkam M., Ghafari A. 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.
9. Mygal L.Ya., Nikulina G.G., Peterburgsky V.F., Serbina I.E., Kalishchuk O.A. Urinary enzymes as markers in diagnostics of the concealed dysfunctioning of tubular nephrothelium in children with congenital vesico-ureteric reflux. Медична та клінічна хімія науковий журнал (Матеріали XII Укр. біохім. конгресу. м. Тернопіль, 30.09–04.10.2019): 2019. – Т. 21, № 3 (80) (додаток 1). – С. 219.
10. Черненко В.В. Комплексна метафілактика кальцій-оксалатного нефролітіаза / В.В. Черненко, Д.В. Черненко, Н.І. Желтовська, В.І. Савчук // Здоровье мужчины. – 2015. – № 2. – С. 35–41.
11. Honashi Xu. Kidney stones an update on current pharmacological management and future directions / Xu. Honashi, Al. Zisman, Fl. Col, E.M. Worcester // Expert. opin. pharmacother. – 2013. – Vol. 14, N 4. – P. 435–447.
12. Черненко В.В. Дієтотерапія в метафілактиці кальцій-оксалатного нефролітіаза / В.В. Черненко, Д.В. Черненко, Н.І. Желтовська, В.І. Савчук // Мат. наук.-практ. конфер. «Урологія. андрологія, нефрологія» (Харків, 20–27 травня 2016). – 2016. – С. 251–256.
13. Черненко В.В. Комплексне застосування тіазидних діуретиків в метафілак-
14. Патент № 139227, UA, МПК G01N 33/493 (2006.01). Спосіб оцінки динаміки відновлення функціонального стану каналцевого нефротелію у хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз на тлі застосування комплексної метафілактики / С.О. Возианов, В.В. Черненко, Л.Я. Мигаль, Г.Г. Нікуліна, Н.І. Желтовська, Д.В. Черненко, А.Л. Ключ, Р.Є. Ладнюк, І.Є. Сербіна; ДУ «ІУ НАМН України»; у 2015 08776, 11.09.2015. Опуб. 25.03.2016. Бюл. № 6. – 4 с.
15. Патент № 142513, UA, МПК (2006.01) G01N 33/493, A61P 13/12. Спосіб оцінки впливу комплексної метафілактики на динаміку змін основних факторів ризику кальцій-оксалатного нефролітіаза / В.В. Черненко, Л.Я. Мигаль, Н.І. Желтовська, Д.В. Черненко, Р.Є. Ладнюк, В.І. Савчук, Л.М. Негрей. (UA); ДУ «ІУ НАМН України» (UA); № у 2019 11964, 17.12.2019. Опуб. 10.06.2020. Бюл. № 11. – 5 с.

Статья поступила в редакцию 09.09.2020