

Патофізіологія цитратів та їх роль у виникненні каменів у сечових шляхах

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика

Цитратам, як одному з методів лікування хворих на сечокам'яну хворобу з каменями сечової кислоти, присвячено багато літератури. Разом з тим, патофізіологія цитратів та механізм їх впливу на утворення каменів у сечових шляхах до цього часу залишаються спірними, або недостатньо вивченими. Роль цитратів як інгібіторів каменеутворення у сечових шляхах - одна з найважливіших проблем в урології також характеризується поверхневим розглядом і недостатнім її висвітленням у літературі. Все це свідчить про відсутність ґрунтовних знань щодо даного питання. Безумовно, це пов'язано з загальною тенденцією у медичному світі зосереджувати увагу на хірургічних аспектах лікування нефролітазу і зменшенням інтересу до вивчення як механізму каменеутворення, так і його патогенетичного лікування.

Клінічна практика наглядно демонструє, що звільнення сечових шляхів людини від каменів не є патогенетичним лікуванням уролітазу, а є паліативним заходом, що лише тимчасово звільняє сечові шляхи від каменів. Про це свідчать сучасні дані літератури. Частота рецидивів утворення каменів нирок протягом перших 3 років становить близько 53%, з них майже 90-95% рецидивів виникає у перший рік після видалення каменів. У віддаленому періоді спостереження, величина цього показника становить близько 77% [1, 2, 8, 11]. Також необхідно відзначити, що рецидивне каменеутворення найчастіше виникає у найближчий період після звільнення сечових шляхів від каменя тому, ідо видалення останнього посилює дію тих чи інших факторів ризику виникнення нефролітазу. Джерела

літератури та результати наших власних досліджень факторів ризику нефролітазу до, та відразу після видалення конкременту, свідчать про те, що незалежно від того, яким лікувальним методом видалений камінь, це призводить до зрушень метастабільного концентраційного діапазону каменеутворюючих речовин та інших факторів ризику нефролітазу, при яких є дуже високою ймовірність повторного каменеутворення [2, 4, 8-11].

Все це не може не турбувати лікарів, і в той самий час примушує їх більш ретельно вивчати патогенез сечокам'яної хвороби та розробляти патогенетичне лікування хворих на уролітаз.

Одним з перспективних напрямів вивчення механізму каменеутворення та патогенезу сечокам'яної хвороби, на наш погляд, є інгібітори утворення каменя, серед яких головну роль відіграє лимонна кислота та її солі. Виголошені положення підтверджуються зменшеною кількістю цитратів у сечі хворих на уролітаз, а також дискусією серед вчених про значення їх ролі у виникненні нефролітазу. Лимонна кислота є ключовим компонентом циклу трикарбонових кислот і найважливішим джерелом енергії в організмі людини. З усього цитрату, який метаболізується організмом, тільки дуже невелика його частина потрапляє у сечу. Щодо дієтичного цитрату, то тільки 0,7% його з'являється у сечі [7, 29].

За фізіологічних умов основна форма існування цитрату в організмі - це вільний, тривалентний аніон. З 9,0 ммоль цитрату, який фільтрується у нирках кожну хвилину клітинами проксимальної

частини нефрону, ре абсорбується

майже 75%, тобто 6,75 ммоль, і тільки 25%, або 2,25 ммоль залишається у сечі. Епітеліальні клітини проксимальної частини нефрону отримують також цитрат з перитубулярних капілярів. Ця фракція складає 1,5 ммоль/хв. Таким чином, за фізіологічних умов цитозольна фракція цитрату складає 8,25 ммоль/хв. Транспорт цитрату в епітеліальну клітину нефрону здійснюється за рахунок мембранного Іа-цитратного котранс-іортера (спряжений активний транспорт). Цитозольна фракція цитрату потрапляє до мітохондрії, де вмикаючись у цикл Кребса окислюється до води та двоокису вуглецю, одночасно забезпечуючи нирку важливим джерелом енергії [12, 13, 21, 22, 45].

Головними детермінантами, що впливають на обмін цитрату в нирках, є зміни кислотно-лужного балансу. При виникненні метаболічного ацидозу нирки намагаються компенсувати його, виводячи надлишок кислих продуктів з організму. За рахунок цього сеча у просвіті нефронів також має різко кислу реакцію. У відповідь на це стимулюється окислення цитрату у мі-тохондріях епітеліальних клітин. При цьому полегшується проникнення цитрату до мітохондрій та уповільнюється його вихід. За рахунок цього різко знижується цитозольна фракція цитрату, що стимулює: Ка-цитратний котранспортер мембран епітелію нефро-на. Підвищується фракція цитрату, що реабсорбується (до 8,55 ммоль/хв), та фракція цитрату з неритубулярної крові та інтерстиціального простору (до 3 ммоль/хв). За рахунок підвищеної реабсорбції цитрату, фракція цитрату, що екскретується, за умов метаболічного ацидозу складає близько 0,5 ммоль/хв. Мітохондріальна фракція підвищується до 11,5 ммоль/хв. Значне зниження сечової фракції цитрату і рН сечі при метаболічному ацидозі значно підвищує ризик каменеутворення у сечових шляхах. Ці зміни ниркового обміну цитрату найчастіше відбуваються без змін рівня цитрату у сироватці крові. Незначна кількість цитрату при метаболічному ацидозі декретується епітеліальними клітинами ка-

нальців [22, 32, 45].

Прямо протилежні зміни мають місце при метаболічному алкалозі, який гальмує окислення цитрату в мітохон-дріях. Мітохондріальна фракція зменшується до 5 ммоль/хв, підвищується цитозольна фракція цитрату, що гальмує реабсорбцію цитрату з просвіту нефрону до 4,5 ммоль/хв і знижує фракцію цитрату з неритубулярної крові до 0,5 ммоль/хв. За рахунок цих змін сечова фракція цитрату збільшується до 4,5 ммоль/хв [12, 22, 45].

Як відомо, системні зміни кислотно-лужного балансу відіграють основну роль у визначенні величини фракції цитрату, що екскретується. У літературі зустрічаються дані, згідно з якими зміни системного рН викликають зміни мітохондріального градієнту рН на внутрішній мітохондріальній мембрані епітеліальних клітин нефронів. Зміни цього градієнту впливають на функцію трикарбоксилатного насосу, який здійснює транспорт цитрату крізь мембрану мітохондрій, тим самим збільшуючи або зменшуючи його окислення. При алкалозі зростає цитоплазматичний рН, що зменшує градієнт рН. Це гальмує роботу трикарбоксилатного насосу, знижуючи надходження цитрату в мітохондрію. При ацидозі мають місце протилежні явища [12, 13, 43, 45, 50].

Окрім цього, метаболічний ацидоз впливає також на активність

цитозольного ензиму цитратного метаболізму -АТФ-цитратліазу. В літературі існують дані, згідно з якими хронічний ацидоз підвищує активність цього ензиму в епітелії нефронів, що призводить до прискорення обміну цитрату та зменшення його фракції, що екскретується.

Автори підтверджують це тим, що інгібування цього цитозольного ензиму 48-гідроксицитратом призводить до зменшення гіпоцитратурії [28].

Існують також й інші детермінанти екскреції цитратів. Найважливішою з них є гіпокаліємія, яка викликає інтрацелюлярний ацидоз. При цьому, екскреція цитрату зменшується за тим самим механізмом, що і при метаболічному ацидозі [12, 45]

Органічні кислоти, такі як сукцинат, малат, фумарат стимулюють інтраренальний синтез цитрату, виступаючи як субстрат. Естрогени, знижуючи надходження цитрату в мі-

тохондрію. При ацидозі мають місце протилежні явища [12, 13, 43, 45, 50].

Окрім цього, метаболічний ацидоз впливає також на активність цитозольного ензиму цитратного метаболізму -АТФ-цитратліази. В літературі існують дані, згідно з якими хронічний ацидоз підвищує активність цього ензиму в епітелії нефронів, що призводить до прискорення обміну цитрату та зменшення його фракції, що екстретується. Автори підтверджують це тим, що інгібування цього цитозольного ензиму 48-гідроксицитратом призводить до зменшення гіпоцитратурії [28].

Існують також й інші детермінанти екскреції цитратів. Найважливішою з них є гіпокаліємія, яка викликає інтрацелюлярний ацидоз. При цьому, екскреція цитрату зменшується за тим самим механізмом, що і при метаболічному ацидозі [12, 45]. Органічні кислоти, такі як сукцинат, малат, фумарат стимулюють інтраренальний синтез цитрату, виступаючи як субстрат. Естрогени, прогестерон, паратгормон, кальцитонін, вітамін Д - збільшують екскрецію цитрату, а андрогени, навпаки, знижують [17, 43, 44, 50]. Нижня межа нормального вмісту цитрату, в середньому, становить 320 мг/доб, незалежно від статі та віку людини [36, 37, 4-1]

Цитрати сечі інгібують процеси кристалізації та агрегації. Таким чином, субстратом для дії цитратів повинні бути кристалічні утворення. Але, перед тим, як виникне процес кристалізації, потрібно щоб у сечі з'явилися певні фізико-хімічні умови для цього явища.

Загально відомо, що будь-які розчини, у тому числі й сеча, можуть бути у трьох основних станах щодо розчинення у них речовин. При розчиненні будь-якої кристалічної речовини, у сечі настає той момент, коли кількість кристалів, що розчиняються, дорівнює кількості кристалів, що самостійно утворюються у сечі за даних температурних умов, і це є загальним законом для усіх існуючих розчинів. Цей стан рівноваги нагинається станом насиченості розчину або сечі, і умовно визначається як коефіцієнт насиченості розчину (Кар) [7, 20, 48]. Відносно цієї величини,

яка є різною для різних кристалічних речовин та розчинників, розглядаються такі стани сечі, як перенасиченість та ненасиченість, які є вирішальними щодо утворення каменя у сечових шляхах, або розчинення вже існуючого конкременту.

Якщо концентрація речовини у сечі нижче, ніж Кар, утворення кристалічного матеріалу є неможливим, оскільки швидкість розчинення речовини набагато перевищує швидкість утворення кристалів. Додані до такого розчину або сечі кристали будуть розчинюватися до тих пір, доки розчин не стане насиченим, тобто досягне значення Кар. Можливість розчинення кристалічної речовини за даних умов у ненасиченій сечі зумовлює можливість розчинення вже існуючих у сечових шляхах кристалів та каменів, за умов того, що є можливість створити гіпотонічну сечу, а також цій сечі ніщо не заважатиме безпосередньо контактувати з каменем [7, 24, 48, 49].

При поступовому збільшенні концентрації насиченого розчину або сечі, швидкість утворення кристалів підвищується, а швидкість розчинення речовини знижується. При певному концентраційному показнику настає спонтанна преципітація кристалів, що утворюються, і випадає осад. Цей показник умовно визначається як коефіцієнт утворення нової речовини (КГр). Розчин або сечу з концентрацією речовини вище, ніж Кар, називають перенасиченою. У такій сечі через певний проміжок часу обов'язково утвориться нова кристалічна фаза. Чим вище концентрація такої перенасиченої сечі, тим менший проміжок часу потрібний для випадку осаду. Якщо у перенасичений розчин або сечу додати кристалики розчиненої речовини, то за умов, коли швидкість кристалоутворення набагато перевищує швидкість розчинення, додані кристали будуть поступово збільшуватися у розмірах. При цьому концентрація розчиненої речовини буде знижуватися, таким чином розчин,

буде збіднюватися [7, 19, 25, 27, 48].

При концентраційних значеннях, рівних та перевищуючих K_{ip} , обов'язково виникає нуклеація та утворення нової кристалічної фази і цей процес, за умов *in vivo*, практично не можна зупинити. Вважається, що утворення кристалічної речовини у перенасиченій сечі є своєрідним захисним механізмом щодо підтримання стану рівноваги Кзр.

На думку багатьох дослідників уролітазу та клініцистів, найбільший інтерес являє собою концентраційний діапазон між показниками Кар та K_{ip} , який називається метастабільним. Це той концентраційний діапазон, який найчастіше має місце у сечі як здорової людини, так і хворої на уролітаз, по відношенню до каменеутворюючих речовин. Це той діапазон, у якому має місце крихкий баланс між силами, що сприяють каменеутворенню і силами, що йому протидіють, в якому терапевтичний вплив може мати певний ефект. Відносна величина кожної з цих протилежних сил може зумовити утворення нового каменя у сечовій системі. Метастабільний концентраційний діапазон - це простір для можливого виникнення гетерогенної нуклеації, а також простір для біологічної дії специфічних інгібіторів кристалізації та агрегації. Якщо розглядати здорову людину, то метастабільний концентраційний діапазон у сечі, це той стан сечі, при якому здатність складного, перенасиченого каменеутворюючими речовинами розчину до утворення нової кристалічної фази, кристалічного росту та агрегації компенсована присутністю специфічних інгібіторів [15, 7, 25, 2(5, 39, 42, 46)].

Енергетики метастабільного розчину є такою, що дозволяє кристалічне зростання вже існуючих у розчині кристалів, але не утворення кристалів *свіжо* за проміжок часу, необхідний для потрапляння відфільтрованої сечі крізь внутрішньониркові та позаниркові сечові шляхи до сечового міхура. Але у сечових шляхах можуть створитися три різні умови для виникнення нової кристалічної фази [3, 7, 8, 10, 14, 39]: - концентрація сечі у сечових шляхах перевищить показник КГр; - матиме місце порушення уродинаміки сечових шляхів; - наявність у сечі мікроскопічних домішок, що прискорюють процес нуклеації.

У будь-якому метастабільному розчині за певний проміжок часу обов'язково виникає нуклеація з наступним

кристалічним ростом. Це триває до тих пір, поки не сформується кристал, а розчин не досягне насиченого стану. Така система перейде у стан рівноваги між кристалізацією та розчинністю. Але у сечі, як складному розчині, існує багато мікроскопічних речовин, що здатні значно полегшувати процес нуклеації при концентраційних показниках, які набагато нижчі, ніж K_{ip} для даної каменеутворюючої речовини. Існує так звана гетерогенна кристалізація, коли на кристалах однієї речовини відбувається кристалізація іншої речовини, концентраційні показники якої значно нижчі, ніж КГр [7, 8, 10, 10, 49]. При цьому відбувається абсорбція компонентів кристалічної решітки на гетерогенному кристалі спочатку у тримірному просторі, а потім поєднання у тримірний масив, подібний до природного кристалу [20, 24, 25, 48]. Має місце така закономірність: чим більше розміри молекул домішок походить на розмір молекул розчиненої речовини, тим швидше відбувається процес нуклеації.

Процеси, що відбуваються у сечі, як складному розчині, залежать не тільки від концентраційних співвідношень речовин, а також від іонної активності. Іонна активність - це пилив одних іонів розчину на інші, можливість утворення комплексів іонів, за рахунок чого відбувається зменшення вільної концентрації їх у розчині [15, 20, 24]. Наприклад, іони кальцію утворюють комплекси з іонами цитрату у співвідношенні 4:1, і у цьому вигляді не впливають на ступінь насиченості розчину кальцієм [7].

Таким чином, беручи до уваги вищезазначене, найбільш критичне явище, яке повинно відбутися у сечі - це нуклеація. Але нуклеація сама по собі ще не означає виникнення сечокам'яної хвороби. Дрібні кристали часто зустрічаються як у сечі здорових суб'єктів, так і у сечі хворих на сечокам'яну хворобу. Нуклеація та наступний кристалічний ріст, враховуючи дуже невеликий проміжок часу від утворення первинної сечі до потрапляння її у сечовий міхур, не встигають сформувати достатньо великий конгломерат для того, щоб він затримався у верхніх сечових шляхах, давши початок новому конкременту. Це стає можливим за умов порушення уродинаміки сечових шляхів з виникненням ретенції сечі, або якщо кристали можуть адгезуватися до запально

змінених слизових оболонках сечових шляхів, або накопичуватися у певних анатомічних структурах нирок і продовжувати зростати до тих пір, доки не стануть занадто великими, щоб без перешкод пройти по сечовим шляхам [3, 7, 8, 39].

З цього випливає одне з найважливіших питань, чому у одних людей формується камінь, а у інших - ні, особливо коли береться до уваги загальна тривалість життя людини, впродовж якого сеча численну кількість разів буває перенасиченою. На це питання може бути тільки одна відповідь - у сечі є присутніми множинні субстанції, які діють доволі специфічно, інгібуючи процеси кристалізації та агрегації. Вони у сечі хворих на уролітіаз перебувають у недостатній кількості та концентрації, щоб компенсувати рушійну силу каменеутворення [39, 42, 46]. Нині основний механізм дії інгібіторів сечі є відомим - це адсорбція інгібіторів на місцях росту кристалу, які перебувають на його поверхні. Іони кристалічної решітки адсорбуються на поверхні кристалу та мігрують до місць росту, де вони інтегруються в кристалічну решітку кристалу. Молекули інгібіторів адсорбуються на цих місцях росту, «маскують» їх, заважаючи новим іонам інтегруватися до кристалічної маси. Окрім цього, адсорбція інгібіторів на кристалі змінює поверхневий електричний заряд, який впливає на сили притягання між кристалами, змінюючи ступінь агрегації [25, 29, 40, 46, 47]. Критичне явище, що відбувається у сечі - це нуклеація, перший ступінь утворення кристалів. Необхідна умова для цього - пересичена сеча. У процесі нуклеації ядра, що виникають, повинні досягнути критичного розміру, до того, як вони почнуть існувати як самостійні, окремі та незалежні об'єкти. При цьому концентрація вільних іонів у розчині повинна бути достатньо великою, щоб показник утворення ядер перевищував показник розчинення дрібних часточок. Ріст модулюється множинними компонентами, такими як інгібітори та матриця, агентами, що знижують вільну концентрацію іонів каменеутворюючої речовини [8, 18, 20, 39, 48]. З гомогенним процесом нуклеації конкурує гетерогенна нуклеація, яка може іноді відбуватися за умов значно меншого

пересичення сечі [19, 34].

Після нуклеації, наступним дуже важливим процесом є кристалічна агрегація. Без агрегації порівняно невеликі кристалічні ядра, діаметр яких є набагато меншим, ніж діаметр нефрона та інших сечових шляхів, без перешкод евакуувалися б з сечею.

Процес кристалічної агрегації також балансує з процесом дезагрегації під впливом інгібіторів та промоторів агрегації у сечі [15, 26, 29, 40, 42, 46, 47].

Таким чином, у сечі людини є природний бар'єр, який обмежує ініціацію утворення кристалів каменеутворюючих речовин. Чим вищий цей бар'єр, тим менший ризик виникнення каменя у сечових шляхах. Для подолання цього бар'єру повинні створитися такі умови:

- низька концентрація інгібіторів сечі;
- висока локальна концентрація каменеутворюючих речовин і/або по рушенню уродинаміки;
- чужорідні нуклеюючі кристали або інші субстанції.

Якщо бар'єр подоланий, неодмінно відбувається кристалічне зростання та агрегація. Завдяки агрегації, кристали утворюють конгломерати, які за своїми розмірами та масою не здатні безперешкодно вийти з сечових шляхів.

Таким чином визначено, що однією з ланок при формуванні каменів сечових шляхів є низька концентрація інгібіторів сечі. Одним з найважливіших природних інгібіторів сечі є цитрат. Якщо розглядати активність інгібіторів сечі по відношенню до молекулярної маси, то можна відзначити невелику інгібіторну активність цитрату у порівнянні з іншими інгібіторами. Але, беручи до уваги те, що за фізіологічних умов сума цитратів в організмі є більшою, ніж інших інгібіторів, можна казати про найбільшу вагу цього інгібітору у загальній інгібіторній активності сечі [23, 31, 33, 45].

Як відомо з багатьох джерел, гіпоцитратурія є дуже частим явищем при нефролітіазі взагалі. За даними різних авторів частота гіпоцитратурії при нефролітіазі складає від 19 до 63% [7, 8, 10, 23, 33, 41]. При гіпоцитратурії сеча пацієнтів характеризується підвищеною схильністю до каменеутворення.

ня, що є результатом недостатньої інгібуючої дії цитрату [16, 23, 30]. Розглядаючи дію цитратів при кальцієвому нефролітіазі, можна казати про те, що цитрат реалізує свою інгібіторну дію за двома основними шляхами:

- утворення комплексів а іонами кальцію;
- гальмування безпосередньо кристалізації кальцію оксалату.

Утворюючи комплекси з іонами кальцію, цитрат знижує концентрацію у сечі вільного кальцію, перешкоджаючи його сполученню з оксалатом. Цитрат також має здатність інгібувати спонтанну преципітацію кальцію оксалату та затримувати накопичення його кристалів. Нарешті, цитрат запобігає гетерогенній нуклеації кальцію оксалату

на кристалах

мононатрієвого урату [31, 33-35].

Таким чином, нами розглянуто фізико-хімічні аспекти каменеутворення у сечових шляхах з урахуванням провідної ролі цитратів при виникненні нефролітіазу. Консервативна терапія, профілактика та метафілактика уролітіазу повинні базуватися на чіткому знанні механізмів виникнення сечових каменів та патогенезу хвороби, які безумовно, потребують подальшого поглибленого вивчення. Беручи до уваги якомога більше патогенетичних аспектів виникнення сечокам'яної хвороби, можна створювати ефективні схеми патогенетичного лікування та профілактики цієї хвороби і отримувати позитивний результат.

1. *Визіанов О.Ф., Павлова Л.П., Сайдакова Н.О., Дзюрак В.С.*//Праці VІІІ Пленуму асоціації урологів України.- К., 1998.- С. 3-8.
2. *Дзюрак Є. С.*//Журн. практ. врача.- 1998.- №2. - С 2-4.
3. *Дзюрак В.С., Жептовська Н.І., Черненко В. В., СсШчук В.Й.* Застосування цитратів суміші Блемарен в комплексному лікуванні сечокиислого та щавлевокислого нефролітіазу, інф. лисі К., 2003.- 4 с
4. *Дзюрак В.С., Савчук В.Й., Желговська Н.І.* га ін //Урол.- 2001 - №3 - С. 65-72.
5. *Единий Ю. Г., Дзюрак В. С., Паиковский В.И.* и др. Метафілак і іка почечнокаменной бонеани: Метод, рекомендації.- К., 1987.
6. *Константинова О.В.* Оценка эффективности медикаментозных методов профилактики мочекаменной болезни на метаболические факторы риска заболевания: Ангорэф. дисс. ... канд. мед. наук.- М., 1990.- 35 с.
7. *Псрсърззов А.С., Россихин В.В., Илюхин Ю.А., Ярославский В.Л.* Камни почек и мочеточников.- Харьков, 2004.- 224 с.
8. *Тиктинский О.Л., Александров В.П.* Мочекаменная болезнь.- СПб: Питер, 2000.- 379 с
9. *Павлова Л.П., Сайдакова И.О., Царенко В.Л., Гулей Я.Г.*//Урол.- 1998.- №2. С. 7-10.
10. *Пытель А.Я., Золотарев ИИ.* Уратный нефролитиаз.- М.: Медицина, 1995.- 182 с.
11. *Возианов А.Ф., Серняк П.С., Байло В.Д.* Хирургическое лечение рецидивного нефролитиаза.- К.: Здоров'я, 1984.- 151 с.
12. *Baruch S.B., Burich R.L., Eun C.K., King V.F.*//Metab. Clin. Noitli Am.- 1975.-V.59, №3.- P. 569-582.
13. *Vazac-Nieto M.*//Am. J. Physiol.- 1984.- V.247 (2 Pt2).- P. F282-F290.
14. *Baggio B., Plebani M., Gambaro G.*//Crtt. Rev. Clin Lab. Sci.- 1998.- №35.- P. 153-187.
15. *S/saz S., Felix R., Neuman W.F., Fleisch H.*//Miner. Electrolyte Metab.- 1978.-№1 - P. 74-83
16. *Butz M., Dulce H.J.*//Urolithiasis: Clinical and Basic Reseaih.- New York. Plenum Press, 1981 P. 881-884.
17. *Costello L.C., Stacey R., Franklin R.*//Horm. Metab. Res.- 1970.- №2.- P. 242-245.
18. *Davies C.W.* Ion Association.- London: Butterworth's, 1962.
19. *Finlayson B.*//Calcium Metabolism in Renal Failure and Nephrolithiasis.- New York: John Wiley & Sons, 1977.-P. 337-382.
20. *Howard J. E.*//Johns Hopkins Med. J.- 1976.- V.139.- P. 239-252.
21. *Jorgensen K.E., Kragh-Hansen U., Roigaard-Petersen H., Sheikh M.I.*//Am. J. Physiol.- 1983.- V.244, №6.- P. F686-F695.
22. *Jenkins A.D., Dousa T.P., Smith L.H.*//Am. J. Physiol.- 1985.- V.249.- P. F590-F595.
23. *Kok D.J., Papapoulos S.E., Bijvoet O.L.M.*//Lancet.- 1986.- V.10.- P. 1056-1058.
24. *Lonsdale K.*//Nature.- 1968.-V.217.- P. 56-58.
25. *Meyer J. L., Smith L.W.*//Invest. Urol.- 1975.- V.13.- P. 36-39.
26. *Meyer J.L., Fleisch H.*//Biochim Biophys. Acta.- 1984.-V.799.- P. 115-121.
27. *Meyer J.L., Bergert J.H., Smith L.H.*//CWN. Sci. Moï. Med.- 1975.- V.49.- P. 369-374.
28. *Melnick J.Z., Srere P.A., Elshourbagy N.A. et al.*//J. Clin. Invest.- 1996.-V.98, №10.- P. 2381-2387.
29. *Nakagawa Y., Abram V., Kezdy F.L. et al.*//J. Biol. Chem.- 1983.- V.258.- P. 12594-12600.
30. *Nicer M.J., Skurla C., Sakhaee K., Pak C. I.*//Urol.- 1983.-V.21, №1.-P. 8-14.
31. *Nicar M.J., Hill K., Pak C. Y.C.*//J. Bone Min. Res.- 1987.- №2.- P. 215-220.
32. *Osther P.J., Bollerslev J., Hansen A.B. et al.*//Urol. Res.- 1993.-V.21, №3.- P. 169-173.
33. *Pak C. Y.C.*//Miner. Elektrolyte Metab.- 1987.-V.13.- P. 257-266.
34. *Pak C. Y.C., Peterson R., Sakhaee K. et al.*//Am. J. Med.- 1985.- V.79.- P. 284-288
35. *Pak C. Y., Sakhaee K., Fuller C.J.*//Trans. Assoc. Am. Physicians.- 1983.- V.96.- P. 294-305.
36. *Pak C. Y.C.*//J. Urol.- 1988.-V.140.- P. 461-467.
37. *Pi eminger G.M., Sakhaee K., Pak C. Y.C.* //Metabolism.- 1987.-V.36.-P. 176-179

38. Robertson W.G., Peacock M., Nordin B.E.G. // Clin. Chim. Acta.- 1973.-V.43. P. 31-37.
39. Robertson W.G., Peacock M., Nordin S.E.G. // Clin. Sci- 1968.- V.34.- P. 579-594.
40. Robertson W.G., Peacock M., Marshall R.W. et al. // N. Engl. J. Med.- 1976.-V.294.- P. 249-252.
41. Rudman D., Kutner M.H., Redd S.C et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab.- 1982. - V. 55, №6- P. 1052-1057.
42. Hyall R., Harriett R.M., Marshall V.R. // Clin. Chim. Acta.- 1981.- V.112.- P. 349- 356.
43. Sandor A., Johnson J.H., Srere P.A. // J. Biol. Chem.- 1994.-V.269, №47.- P. 29609-29612.
44. Short G., Bemhenn A.R., Taussky H. // Sci.- 1942- V.95.- P 606-607.
45. Simpson D.P. // J. Physiol.- 1983.- V.244.- P. F223-F234.
46. Smith L.H., Meyer J.L. // Colloquium on Renal Lithiasis.- Gainesville, FL: The University Press; of Florida, 1976.-P. 112-118.
47. Schriei E.E., Rubin J.L., Lee K.E. et al. // Urolithiasis: Clinical and Basic Research.- New York: Plenum Press, 1981,- P. 579-588.
48. Tiselius H. G. Solution chemistry of super saturation// Kidney stones: Medical and Surgical Management. - Philadelphia: Lippincott-Rowen, 1996.- P. 33-64.
49. Vermeulen C.M., Lyon S. // Am. J. Med.- 1968.- V.45.- P. 684-692.
50. Wrights.H., Kippen I., Wright E.M. // Biochim. Biophys. Acta.- 1982.-V.684, №2,- P. 287-200.

В.С.Дзюрак, А.С.Крикун, В.В.Козут, А.И.Бойко

Патофизиология цитратов и их роль в возникновении камней в мочевых путях

В статье представлены обмен и патофизиологическая роль основного ингибитора камнеобразования в мочевых путях - лимонной кислоты и ее солей, в возникновении нефролитиаза. Установлено, что экскреция цитрата в основном зависит от кислотно-щелочного равновесия в организме. Рассмотрен механизм ингибиторного действия цитратов на основе кристаллизационно-агрегационной теории камнеобразования.

V.S.Dzyurak, A.S.Krikun, V.V.Kogut, A.I.Boiko

Pathophysiology of citrates and its role in stone formation in urinary tract In article is presented metabolism and pathophysiology role in occurring of nephrolithiasis of the main inhibitor of stone formation in urinary tract - a citric acid and its salts. The citrate excretion is largely depends on acid-alkaline balance in organism. The mechanism of inhibition actions of citrate to examine on baue of crystallisation-agglomeration theory of stone formation.