

Сечова кислота та її роль у патогенезі кальцій-оксалатного нефролітіазу

Д.В. Черненко, В.В. Черненко, В.Й. Савчук, Н.І. Желтовська, Ю.М. Бондаренко
ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Згідно зі статистичними даними, у 60–75% пацієнтів із сечокам'яною хворобою виявлений кальцій-оксалатний нефролітіаз. Для проведення протирецидивного лікування слід визначити специфічні фактори ризику для кожного виду нефролітіазу, підібрати необхідну програму метафілактики.

Мета дослідження: проаналізувати значення сечової кислоти в організмі та її роль у патогенезі каменеутворення.

Сечова кислота в організмі людини виконує багато важливих функцій у філо- і онтогенезі за нормальної її концентрації (310–360 мкмоль/л). Гіперурикемія є предиктором багатьох уражень органів і систем організму, погіршує прогноз розвитку супутніх захворювань, продукує гіперурикурію з явищами нефротоксичних станів і формуванням факторів ризику нефролітіазу. Сечова кислота у комплексі з солями кальцію і оксалату створює умови пересичення сечі, де сечова кислота виступає промотором гіперкристалізації, створюючи умови виникнення сольових комплексів, зростання мікролітів і формування кальцій-оксалатних конкрементів. Гіперурикемія і гіперурикурія виявлені у всіх групах хворих з кальцій-оксалатним нефролітіазом. Це необхідно враховувати під час проведення метафілактики кальцій-оксалатного нефролітіазу і поряд з тіазидними діуретиками застосовувати урикостатики, урикозурики курсами по 3 міс протягом всього періоду лікування з місячною перервою. Комплексна метафілактика тіазидними діуретиками з корекцією гіперурикемії і гіперурикурії збільшує безрецидивний період каменеутворення до 96% протягом 3 років.

Ключові слова: кальцій-оксалатний нефролітіаз, сечова кислота, гіпероксалурія, гіперкальційурія, гіперурикемія, гіперурикурія, метафілактика.

Сечокам'яна хвороба (СКХ) посідає одне з основних місць су структурі урологічної захворюваності і становить близько 40% усіх хворих. На сьогодні розроблена значна кількість новітніх методів видалення конкрементів із сечовивідних шляхів, але, на жаль, загалом не зменшується захворюваність цією патологією та кількість її рецидивування. Прикрою є відсутність наукових розроблень з вивчення етіологічних і патогенетичних факторів каменеутворення, науково обґрунтованої профілактики та метафілактики СКХ.

Поліетіологічна природа уролітіазу і велика кількість факторів каузального генезу призводять до порушення фізико-хімічних властивостей сечі, колоїдно-кристалоїдної рівноваги сечі, гіперкристалізації і утворення мікролітів, які у подальшому можуть бути осередком каменеутворення. Метаболічні порушення зумовлюють перенасичення каменеутворювальними солями у крові та сечі. Інгібіторами кристалізації солей та їхній осад сечі є цитрати, гіпурова кислота, магній, іони цинку, марганцю, кобальту, рН сечі.

Для проведення протирецидивного лікування хворих на нефролітіаз необхідно визначити специфічні фактори ризику для кожного виду нефролітіазу, знання яких допоможе підібрати необхідну програму метафілактики.

Ступінь ризику каменеутворення виявляє особливу зацікавленість, оскільки визначає не тільки ймовірність ре-

цидиву і росту конкрементів, а й необхідність медикаментозного лікування. Ступінь ризику повторного каменеутворення визначається видом (мінеральним складом) і важкістю захворювання. Високий ризик каменеутворення – це розвиток СКХ в осіб молодого віку, наявність у складі видалених каменів струвіту чи брушиту, сечової кислоти (СК), вевеліту, вевеліту, інфекційних агентів тощо.

У даному дослідженні ми ставили за мету визначити роль СК в організмі та в патогенезі каменеутворення.

СК є кінцевим продуктом обміну нуклеїнових кислот, синтезується також із деяких продуктів харчування та в незначній кількості з інших сполук. В організмі проходить активна утилізація СК, 2/3 якої повністю обновлюється протягом доби. СК переважно виводиться нирками.

Гіперурикемія – підвищення рівня СК вище 360 мкмоль/л у чоловіків і 320 мкмоль/л у жінок. Гіперурикемія є фактором ризику різних захворювань: 25% хворих з артеріальною гіпертензією і 75% хворих з тяжкою формою гіпертензії, у 50% хворих при застосуванні діуретиків, подагрі. Гіперурикемія порушує ниркову гемодинаміку, спричинює мікроальбумінурію, певною мірою зумовлює виникнення нефросклерозу та хронічної ниркової недостатності (ХНН). У країнах Європи використовують стратегію за контролем рівня СК на рівні фізіологічної норми, що дає можливість значно знизити рівень термінальної ХНН для населення. СК в організмі людини відіграє важливу роль у філо- та онтогенезі. СК – значущий фактор гомеостазу, антиоксидант, нейропротектор, скавенджер іонів металів, стимулятор розумової діяльності, стимулятор інтелекту тощо.

СК належить до класу низькомолекулярних антиоксидантів, вступає в обмінні реакції з АФК, інгібує ПОЛ, має виражений протективний ефект щодо Fe та рН-індукованому окисленню аскорбату у сироватці крові за умов окислювального стресу, виникаючого при гіпоксії, ішемії, гіпероксії, дії стресових подразників, бактеріальної природи – екзотоксинів, ферментів, токсинів, бактерій. Протекторну дію низькомолекулярних антиоксидантів важко переоцінити, нормальна концентрація СК для чоловіків – нижче 360 мкмоль/л, для жінок – нижче 310–330 мкмоль/л.

Перевищення цих показників викликає каскад патологічних реакцій, погіршення перебігу захворювань та їхнього прогнозу.

Гіперурикемія пов'язана з кальцифікацією коронарних судин і безпосередньо залежить від СК у сироватці крові, є незалежним фактором ризику розвитку субклінічного атеросклерозу в осіб молодого віку, кардіоваскулярних і фатальних результатів перебігу хвороби та смертності. Значна кількість авторів розглядає гіперурикемію як один із компонентів метаболічного синдрому: абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність – підвищення каналцевої реабсорбції Na та зниження екскреції нирками СК – гіперурикемія, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія.

З гіперурикемією пов'язана ціла низка станів і захворювань, коли СК є предикатором:

– гіпертензії (2–3-кратне підвищення ризику протягом 5–7 років);

- ушкодження нирок (5-кратне збільшення ризику за 2 роки при рівні СК понад 330 мкмоль/л);
- прогресування нефропатії, кардіоваскулярних та церебральних захворювань (3–5-кратний ризик);
- підвищується ризик синдрому обструктивного апное сну;
- СК знижує активність NO-синтази, стимулює ендотеліальну дисфункцію ендотелію і порушення мікроциркуляції та реології крові.

Встановлено прозапальні та протерогенні ефекти СК: порушення адгезії, агрегація тромбоцитів, що призводить до підвищеного ризику коронарного тромбозу. Гіперурікемія – незалежний фактор ризику розвитку серцевої недостатності у людей віком старше 60 років. СК стимулює активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), спричинює дисфункцію каналцевого епітелію.

Підвищений рівень СК у крові негативно впливає на різні органи та системи організму, гіперурікемія породжує гіперурікурію, яка також згубно діє на процеси фільтрації, реабсорбції каналців нирки, може викликати їхній частковий або повний блок (олігоурію чи анурію).

Мета дослідження: встановити роль сечової кислоти у патогенезі сечокам'яної хвороби.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні виділено два основних етапи:

1. Установити механізми та умови зародження та росту кристалів СК, виходячи з їхніх морфологічних та онтогенетичних особливостей.

2. Особливості перебігу кальцій-оксалатного нефролітазу на тлі гіперурікемії та гіперурікозурії.

Діагностику мінеральних фаз каменів та кристалів СК проводили за допомогою рентгенівських методів. Під час зйомки використовували мікрометод в камері РКД-57.3 (умови зйомки Fe α -, β -випромінювання, 30 kV, 5 мА). З них 52 проби кристалів СК і 28 каменів.

Переважною мінеральною фазою вивчених кристалів був дигідрат СК. Кристали його належать до ромбічної сингонії. Наявність трьох взаємно перпендикулярних площин симетрії свідчать про їхнє відношення до ромбо-пірамідального виду симетрії, на другому місці за поширенням є власне СК. Утворені нею кристали належать до моноклітинної сингонії. Структура обох речовин зумовила значну подібність утворюваних кристалів. За своєю структурою, утвореними агрегатами і забарвленням вони майже не відрізняються та їхні габітусні форми практично однакові. Чистих різновидів СК та її дигідрату встановлено не було. Мікрорентгенограми одного кристалу відмічали лінії іншого. Виходячи з відношення різних мінеральних фаз, їхнього складу та форми кристалів виявлено декілька станів біогенного кристалоутворення з утворенням кристалів двох генерацій, а також виявлено два розмірних піка кристалів СК та її дигідрату. Розміри кристалів першої генерації були у межах 30–50 мкм, другої – 700–900 мкм.

Кристали першої генерації обмежені найбільш щільними гранями, що свідчить про їхній ріст з малою швидкістю у розчині невисокої концентрації. Друга генерація відрізняється ознаками швидкого скелетного росту. Округлені грані кристалів другої генерації з ірраціональними індексами свідчать про швидкий ріст у сильно перенасиченому розчині, що свідчить про високу концентрацію СК і значно вища, ніж в кристалах першої генерації.

Характерною властивістю кристалів другої генерації є їхнє зростання, наявність здвоєних та розщеплених кристалів. Причина розщеплення має структурну природу та спричинена сумісним збільшенням блоків СК та її дигідрату. Одночасно з цими процесами відбувається утворення полімінераль-

них агрегатів. Судячи з агрегатів кристалів другої генерації, а також спостережуваного взаємного наростання мінеральних кристалів один на одного, можна зробити висновок, що агреганти цих речовин утворювалися в декілька стадій.

Значні зміни рН середовища від різко кислого до лужних призвели до перемінного утворення кристалів СК та її дигідрат, а також різних видів фосфатів, що суттєво для розвитку ниркових каменів, хоча в основі є СК. У цей самий період відбувалось утворення радіально-променевих сферолітових агрегатів у завислому стані, про що свідчить їхня правильна сферична форма. Формування радіально-променевих сферолітових агрегатів сприяє концентрації мінералоутворювального розчину, підвищення його в'язкості і формування гелю складного складу та є проявом крайнього ступеня розщеплення кристалів. Виявлені радіально-променеві агрегати схожі з ядрами сферолітів-дендритів жовчних та ниркових каменів і свідчать про наявність гіперкристалурії, як «передкам'яного стану» у подальшому формуванні мікролітів і росту каменя. Стан СК та її дигідрату посідає важливе місце у формуванні конкременту як первинного, так і рецидивного мінерального складу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для вивчення стану гіперкристалурії та її різновидів на сьогодні існує декілька основних і доступних методів:

1. Виявлення кристалічного осаду в сечі після центрифугування і встановлення наявності певного виду кристалів (оксалату, кальцію, фосфатів, СК).

2. Вивчення мінерального складу видаленого каменя із сечовивідних шляхів рентгеноструктурним чи спектроскопічним методом.

3. Транспорт солей – вивчення рівня солей СК, кальцію, оксалату в добовій сечі та крові.

Основним методом вивчення гіперкристалурії використовували метод транспорту солей з урахуванням мінерального складу каменя після його рентгеноструктурного обстеження. Мінеральний склад 115 видалених каменів: 47 конкрементів – кальцій оксалат моногідрат (вевеліт + СК), 37 каменів – кальцій оксалат дигідрат (веделіт), 24 камені змішаного типу – вевеліт-веделіт у різних пропорціях, 7 конкрементів – вевеліт і гідроксилапатит (кальцій гідрофосфат основний) у співвідношенні 70/30, 60/40, 50/50.

Вивчення факторів ризику каменеутворення у групах обстежених встановило, що при середньому діурезі $1,58 \pm 0,22$ л/добу показники рН сечі були в межах $6,12 \pm 0,2$, концентрація оксалатів сечі – $60,05 \pm 6,6$ ммоль/л, цитратів сечі – $2,04 \pm 0,15$ ммоль/л, СК у сечі і крові – $4,74 \pm 0,32$ ммоль/л і $0,458 \pm 0,06$ відповідно, цитратів сечі – $2,14 \pm 0,17$ ммоль/л, загальний кальцій сечі і сироватки крові – $2,29 \pm 0,3$ ммоль/л і $4,35 \pm 0,3$ ммоль/л відповідно, гіпоцитратурія (концентрація цитратів сечі нижче $2,4$ ммоль/л) до видалення конкременту встановлена у 81 (70,4%) хворих.

У результаті аналізу стану каменеутворювальних солей було виділено три групи хворих:

- перша – гіперурікемія, гіпероксалурія з гіперурікурією – у 61 (53,0%) хворих;
- друга – гіперурікемія з гіпероксалурією – у 13 (11,4%) пацієнтів;
- третя – гіперкальціурія, гіперурікурія на фоні гіперурікемії – у 41 (35,6%) хворих.

Перша група – концентрація СК сироватки крові становила $0,594 \pm 0,003$ ммоль/л, сечі – $5,18 \pm 0,4$ ммоль/л, шавелевої кислоти сечі – $63,8 \pm 9,5$ мг/с, рН сечі – $5,91 \pm 0,39$, концентрація цитратів сечі – $1,94 \pm 0,27$ ммоль/л, концентрація кальцію сироватки крові і сечі – $2,33 \pm 0,2$ і $4,28 \pm 0,32$ ммоль/л відповідно при діурезі $1,67 \pm 0,45$ л/добу.

Друга група – на тлі нормальних показників рН сечі (6,18±0,2) та діурезу (1,96±0,22 л/добу) виявляли гіпероксалурію – 56,35±7,1 і гіпоцитратурію – 2,14±0,19 ммоль/добу, концентрацію СК сироватки крові – 0,578±0,04 ммоль/л, сечі – 4,9±0,2 ммоль/л, концентрацію загального кальцію сироватки крові і сечі – 2,24±0,2 ммоль/л і 4,15±0,32 ммоль/л відповідно.

Третя група – при рівні СК крові 0,411±0,06 ммоль/л, рівень СК сечі становив 4,28±0,2 ммоль/л, рівень щавелевої кислоти – 64,2±4,6 мг/с, концентрація загального кальцію сироватки крові і сечі – 2,44±0,18 ммоль/л і 4,6±0,22 ммоль/л, гіпоцитратурія – 2,03±0,1 ммоль/добу, рН сечі – 6,32±0,2, діурез – 1,86±0,30 л/добу.

Виходячи з отриманих даних обстеження транспорту солей у 115 хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз виявлено:

- гіперкристалурія щавелевої кислоти – 82 (70,5%) хворих, із них 24 пацієнта із незначно підвищеним Са до 5,5 ммоль/л;

- гіпероксалурія – 80 (70%) хворих;
- гіпоцитратурія – 81 (70,4%) пацієнт.

Гіперурикемія встановлена у всіх групах:

- перша група – СК сироватки крові становить 0,594±0,03 ммоль/л, сечі – 5,18±0,4 ммоль/л;
- друга група – СК сироватки крові становить 0,578±0,04 ммоль/л, сечі – 4,9±0,2 ммоль/л;
- третя група – СК сироватки крові становить 0,411±0,06 ммоль/л, сечі – 4,28±0,2 ммоль/л.

Метаболізм Са та оксалату – це комплексна взаємодія між скелетом, тиреоїдно-паратиреоїдною функцією, печінкою, травним трактом та фізіологією нирок. Ця налагоджена взаємодія зумовлює гомеостаз Са оксалат, СК у межах вузького коридору. Різні порушення можуть призвести до гіперкальційурії, гіпероксалурії, що є фактором ризику для утворення конкременту. СК має високий потенціал кристалізації: кристали першої генерації ростуть більш повільно при незначній концентрації СК у сечі, кристали другої генерації ростуть швидко при високій концентрації СК і є характерним для сечокислового нефролітіаза де, на тлі основного кораловидного каменя у нирці формується і росте велика кількість різних розмірів нових конкрементів (інколи декілька сотень).

Розчин сечі з гіперкальційурією, гіпероксалурією у комплексі з СК, яка є промотором гіперкристалізації та пусковим механізмом утворення сольових комплексів, росту мікролітів, а в подальшому формуванням СаОх нефролітіаза.

Рентгеноструктурний аналіз видалених СаОх каменів нирки підтверджує наявність сечової кислоти у мінералогічному аналізі конкрементів більше, ніж у 39% випадків,

Мочевая кислота и ее роль в патогенезе кальций-оксалатного нефролитиаза

Д.В. Черненко, В.В. Черненко, В.Й. Савчук, Н.И. Желтовська, Ю.М. Бондаренко

Согласно статистическим данным, у 60–75% пациентов с мочекаменной болезнью выявлен кальций-оксалатный нефролитиаз. Для проведения противорецидивного лечения необходимо определить специфические факторы риска для каждого вида нефролитиаза, подобрать необходимую программу метафилактики.

Цель исследования: проанализировать значение мочевой кислоты в организме и ее роль в патогенезе камнеобразования.

Мочевая кислота в организме человека выполняет многие важные функции в фило- и онтогенезе при нормальной ее концентрации (310–360 мкмоль/л). Гиперурикемия служит предикатором многих поражений органов и систем организма, ухудшает прогноз развития сопутствующих заболеваний, продуцирует гиперурикурию с явлениями нефротоксических состояний и формированием фак-

а підвищений рівень СК у крові і сечі хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз встановлено у 100% хворих. Під час проведення протирецидивного лікування (метафілактики) хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз, необхідно врахувати цей важливий факт і наряду з корекцією Са, оксалату необхідним є корекція СК.

Була запропонована схема метафілактики кальцій-оксалатного нефролітіаза:

- тіазидні діуретики – трихлорметіазид 4 мг/добу;
- аллопуринол (аллогексал) – 300 мг на добу, або Аденурик 80 мг на добу;
- фітопрепарат Канефрон Н – 2 пігулки (50 крапель) 3 рази на добу;
- дієтологія з низьким рівнем солі, тваринних білків;
- водний режим.

Лікування проводили курсами по 3 міс з місячною перервою, постійно.

Результати комплексного лікування. Медикаментозна терапія з визначенням рівня гіперурикемії, гіперурикурії, гіпероксалурії та гіперкальційурії довела гарний результат метафілактики і дозволила збільшити час безрецидивного періоду каменеутворення у 96% хворих на СаОх нефролітіаз протягом 3 років лікування.

ВИСНОВКИ

1. Сечова кислота (СК) виконує важливе значення у філо- та онтогенезі, є важливим фактором гомеостазу: антиоксидант, нейропротектор, скванджер іонів металів, стимулятор розумової діяльності, але тільки в нормальній фізіологічній концентрації (нижче 360 мкмоль/л у чоловіків та 310 мкмоль/л у жінок).

2. Гіперурикемія служить предиктором багатьох уражень органів і систем організму, погіршує перебіг супутніх захворювань, продукує гіперурикурію з проявами нефротичних станів і ризиком каменеутворення.

3. Пересичений розчин сечі з гіперкальційурією, гіпероксалурією у комплексі з СК, яка виступає промотором гіперкристалізації створюють умови зародження сольових комплексів, росту мікролітів з подальшим формуванням і ростом кальцій-оксалатного нефролітіаза.

4. Гіперурикемія і гіперурикурія повинні враховуватись під час проведення метафілактики кальцій-оксалатного нефролітіаза. При цьому, поряд з корекцією Са оксалату шляхом застосування тіазидних діуретиків – трихлорметазиду, слід рекомендувати урікостатики – аллопуринол, аллогексал, аденурик.

5. Комплексна метафілактика СаОх нефролітіаза покращує результати лікування хворих, збільшує безрецидивний період до 96% протягом 3 років.

торов ризику нефролітіаза. Мочевая кислота в комплексе с солями кальция и оксалата создают условия пересыщения мочи, где мочевая кислота выступает промотором гиперкристаллизации, создавая условия образования солевых комплексов, роста микролитов и формирования кальций-оксалатных конкрементов.

Гиперурикемия и гиперурикурия установлены во всех группах больных с кальций-оксалатным нефролитиазом, что необходимо учитывать при проведении метафилактики кальций-оксалатного нефролитиаза и наряду с тиазидными диуретиками применять урикостатики, урикозурики курсами по 3 мес на протяжении всего периода лечения с месячным перерывом. Комплексная метафилактика тиазидными диуретиками с коррекцией гиперурикемии и гиперурикурии увеличивает безрецидивный период камнеобразования до 96% на протяжении 3 лет.

Ключевые слова: кальций-оксалатный нефролитиаз, мочевая кислота, гипероксалурия, гиперкальцийурия, гиперурикемия, гиперурикурия, метафилактика.

Uric acid and its role in the pathogenesis of the calcium-oxalic nephrolithiasis**D.V.Chernenko, V.V.Chernenko, V.I.Savchuk, N.I.Zheltovska, Y. M. Bondarenko**

Statistically up to 60-75% patients with urinary stone disease suffers from calcium-oxalic nephrolithiasis. For the anti-relapse treatment it's required to detect specific risk factors for each kind of the nephrolithiasis, and to select necessary metaphylaxis program. In our work we have detected challenge – to consider value of the uric acid in the body and its role in the pathogenesis of the stone formation.

Uric acid in the human body accomplish a lot of significant functions in the phylogeny and ontogeny if its concentration in the normal value (310–360 $\mu\text{mole/l}$). Hyperuricemia works as predictor of the damaging a lot of organs and systems, affects on the prognosis of the progression of concurrent conditions, perform hyperuricemia with occur-

rence of nephrotoxic states and forming of the risk nephrolithiasis factors. Uric acid along with calcium salts and oxalates produce supersaturation urine indications, where Uric acid acts as promoter of the hyper crystallization, creating conditions for the formation of salt complexes, growth of microlites and formation of calcium-oxalate stones. Hyperuricemia and hyperuricuria established in all groups of patients with calcium-oxalic nephrolithiasis, this is required to take into account during metaphylaxis of calcium-oxalic nephrolithiasis and together with thiazide diuretic to use uricostatics, uricosuricids in courses for 3 months during all treatment period after 1 month pause. Complex therapy of the metaphylactic -cytiasis diuretics with corrections of hyperuricemia and hyperuricuria increase recurrence-free period of lithiasis up to 96% during 3 years.

Key words: *calcium-oxalate nephrolithiasis, uric acid, hyperoxaluria, hypercalcuria, hyperuricemia, hyperuricuria, metaphylaxis.*

Сведения об авторах

Черненко Дмитрий Васильевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-52-63. *E-mail: Dmitrochern173@gmail.com*

Черненко Василий Васильевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-52-63. *E-mail: Dmitrochern173@gmail.com*

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

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

Бондаренко Юрий Николаевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-52-63. *E-mail: b.yuriy.m@gmail.com*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Gosling Ad. Et al. Hyperuricaemia in the Pacific: why the elevated urate levels? *Rheumatol int.* 2013. Dec.31.
- Eswar Krishnan, Bhavikj Pandya, Lorinda Crung and Omar Dablaes, USA. *Arthritis Research S. Terapy* 2011. 13 R 65.
- Gibson T. Hyperuricemia, gout and the kidney. *Curr Opin Rheumatol.* 2012 Mar. 24(2) 127–31.
- Taniguchi A, Kamatani N. Control of renal uric acid excretion and gout. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Mar. 20(2) 192–197.
- Alderman M.H., Cohel H., Madhavan S. Distribution and determinants of cardiovascular events during 20 years of successful antihypertensive treatment // *J.Hypertens.* 1998. 16. 761–9.
- Чеснокова Н.П. с соавт. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах / Успехи современного естествознания. – 2006. – № 7. – С. 29–36.
- Шаблин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. – М.: Хризостом, 2001.
- Гресь А.А., Ващула В.Н., Рыбина И.Л., Шлома Л.П. Мочекаменная болезнь: опыт применения и эффективность Канефрона Н // Белорусская медицинская Академия последипломного образования. – Медицинские новости. – № 8. – 2004.
- Черненко В.В., Савчук В.Й., Черненко Д.В., Желтовська Н.І. Морфологічне дослідження кристалів сечової кислоти та її дигідрату у хворих на транзиторну сечокислу гіперкристалурію // *Урологія.* – 2016. – Т. 20, № 4. – С. 120–121.

Статья поступила в редакцию 30.03.17