

МИНЕРАЛОГИЧЕСКИЙ СОСТАВ, СТРУКТУРА И ЛИТОЛИЗ УРАТНЫХ МОЧЕВЫХ КАМНЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ИВАНОВСКОЙ ОБЛАСТИ

А.И. Стрельников, П.Р. Смирнов, У.С. Сердюцкая, С.В. Гусакова, Т.М. Морыганова

Павел Ростиславович Смирнов *

Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, Академическая ул., 1, Иваново, Российская Федерация, 153045

E-mail: prs@isuct.ru *

Ульяна Сергеевна Сердюцкая, Александр Игоревич Стрельников, Татьяна Михайловна Морыганова

Ивановская государственная медицинская академия, Шереметевский просп, 8, Иваново, Российская Федерация, 153012

E-mail: serdu-ui@yandex.ru, strelnikovprof@gmail.com,

Софья Викторовна Гусакова

Физический факультет, Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, Минск, 220030, Беларусь

E-mail: husakova@bsu.by

Методами рентгенофазового анализа, сканирующей электронной микроскопии, рентгеноспектрального микроанализа исследован количественный минералогический и химический состав уратных мочевых камней у 25 пациентов с уролитиазом Ивановской области. Изучена текстура и состав поверхности конкрементов, проведено моделирование процесса литолиза в лабораторных условиях разбавленными водными растворами с различными величинами pH и исследовано изменение состава поверхности камней в процессе их разрушения. Установлено, что главным минералом уратных камней является мочевиная кислота, а ее гидраты встречаются значительно реже. Конкрементов на основе солей мочевой кислоты с ионами натрия, аммония или кальция обнаружено не было. Основными химическими элементами на поверхности исследованных образцов являются углерод, азот и кислород. Взаимодействие уратных камней с литолитическими растворами приводит к равномерному уменьшению их размера, которое тем значительнее, чем меньше размер конкремента. Данные рентгеноспектрального микроанализа показывают, что состав поверхности камней на основе мочевиной кислоты в процессе литолиза практически не меняется. Сделан вывод, что к пероральному литолизу уратного уролитиаза цитратными смесями необходимо подходить дифференцированно в зависимости от состава уратных конкрементов. В частности, при наличии в уратных камнях ощутимых количеств гидратов оксалата кальция, витлокита или солей мочевиной кислоты, литолитическая терапия должна применяться в качестве дополнительного метода к дистанционной ударно-волновой или контактной литотрипсии. В свою очередь, для крупных конкрементов мочевиной кислоты эффект литолитической цитратной монотерапии может быть замечен не ранее, чем через два-три месяца перорального приема цитратных смесей.

Ключевые слова: уратные камни, количественный рентгенофазовый анализ, электронная микроскопия, рентгеноспектральный микроанализ, литолиз

Для цитирования:

Стрельников А.И., Смирнов П.Р., Сердюцкая У.С., Гусакова С.В., Морыганова Т.М. Минералогический состав, структура и литолиз уратных мочевых камней у пациентов Ивановской области. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2020. Т. 63. Вып. 9. С. 93–100

For citation:

Strelnikov A.I., Smirnov P.R., Serdyutskaya U.S., Gusakova S.V., Moryganova T.M. Mineralogical composition, structure and litholysis of urate urinary stones for patients of Ivanovo region. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* [Russ. J. Chem. & Chem. Tech.]. 2020. V. 63. N 9. P. 93–100

MINERALOGICAL COMPOSITION, STRUCTURE AND LITHOLYSIS OF URATE URINARY STONES FOR PATIENTS OF IVANOVO REGION

A.I. Strelnikov, P.R. Smirnov, U.S. Serdyutskaya, S.V. Gusakova, T.M. Moryganova

Pavel R. Smirnov *

G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the RAS, Academicheskaya st., 1, Ivanovo, 153045, Russia

E-mail: prs@isuct.ru *

Ulyana S. Serdyutskaya, Alexander I. Strelnikov, Tatyana M. Moryganova

Ivanovo State Medical Academy, Sheremetevsky ave., 8, Ivanovo, 153012, Russia

E-mail: serdu-ui@yandex.ru, strelnikovprof@gmail.com,

Sofiya V. Gusakova

Physical Faculty, Belorussian State University, Nezavisimosti ave., 4, Minsk, 220030, Belarus

E-mail: husakova@bsu.by

The quantitative mineralogical and chemical composition of urate urinary stones has been investigated using the X-ray powder method, scanning electron microscopy and X-ray spectral microanalysis for twenty five patients with urolithiasis of the Ivanovo region. The texture and surface composition of calculi have been carefully investigated and the peroral litholysis was simulated under laboratory conditions with dilute aqueous solutions of various pH values. The local change in the surface chemical composition for four stones during their destruction has been also studied via the X-ray spectral microanalysis. The main minerals of urate calculi are pure uric acid and insignificantly uric acid hydrates. No calculi composed of uric acid salts are observed. The main chemical elements of their surface are carbon, nitrogen and oxygen. The interaction of urate stones with litholytic solutions leads to a gradual decrease in their size, the effect being much more pronounced for smaller calculi. The results of X-ray spectral microanalysis show that the surface composition of stones composed of pure uric acid is almost constant during the treatment. Our results clearly indicate that oral litholysis of urate stones with appropriate citrate mixtures should be approached differentially depending on the composition of the calculus. In particular, for urate stones containing an appreciable amount of calcium oxalate hydrates, vitlocite or uric acid salts, litholytic therapy should be mainly applied as an additional technique to the extracorporeal shock wave or contact lithotripsy. For larger uric acid calculi, in turn, the effect of litholytic citrate monotherapy may be observed not earlier than after two or three months of oral administration of citrate mixtures.

Key words: urate urolithiasis, quantitative mineralogical stone analysis, electronic microscopy, X-ray microanalysis, litholysis

ВВЕДЕНИЕ

В структуре мочекаменной болезни (МКБ) доля уратного уролитиаза, вызванного нарушениями пуринового обмена [1], относительно невелика и составляет по оценкам [2, 3] в среднем около 10%. Однако в последние годы число пациентов с уратными камнями имеет тенденцию к увеличению [3-5], что в совокупности с высокой рецидивностью [6] требует совершенствования метафилактических мероприятий и расширения тактических приемов лечения. Основными причинами образования уратных камней являются нарушения пуринового обмена, приводящие к гиперэкскреции мочевой кислоты (МК), мочекислый диатез, характеризующийся низкими значениями

суточного рН-профиля мочи (< 5,8), недостаточное потребление жидкости, вызывающее образование кристаллов в моче. Все три перечисленных фактора являются, по сути, достаточно общими для разных типов МКБ. В частности, проведенные нами клиничко-лабораторные исследования пациентов с кальций-оксалатным уролитиазом [7] показали, что более 60% больных имеют повышенный уровень суточной экскреции мочевой кислоты (> 4 ммоль), а у 30% суточный рН-профиль находится < 5,8. Эти пациенты находятся в зоне высокого риска рецидива МКБ, как вследствие высокой вероятности образования непосредственно кристаллов мочевой кислоты (МК), так и промотирования осаждения моногидрата оксалата кальция (КОМ) вследствие блокирования ингиби-

рующего действия гликозамингликанов и структурной схожести кристаллических решеток МК и КОМ [2, 3, 8], что способствует формированию кальций-оксалатных камней на подложке из мочевой кислоты. Наличие в моче кристаллов гидроксилапатита или глицина дополнительно промотирует образование и рост камней на основе КОМ [9].

Хорошо известно [2-5], что в отличие от кальций-оксалатных камней конкременты мочевой кислоты в целом хорошо поддаются пероральному литолизу, чем давно и успешно пользуются в клинической практике [10]. Однако физико-химические основы литолитической терапии уратного уролитиаза изучены недостаточно, в отечественной литературе мало сведений о минералогическом составе уратных конкрементов, текстуре и химическом составе поверхности камней, ее изменении в процессе литолиза, а также влиянии рН литолических растворов на протекание процесса. Настоящая работа посвящена исследованию минералогического состава уратных камней у пациентов Ивановской области, изучению текстуры и состава их поверхности, а также моделированию процесса литолиза с целью оптимизации лечения пациентов с МКБ.

МЕТОДИКА ЭСПЕРИМЕНТА

Для определения минералогического состава конкрементов нами был использован метод количественного рентгенофазового анализа (РФА), позволяющий с высокой точностью определять состав кристаллических образцов.

Методика проведения исследований была полностью идентична описанной ранее [7, 11]. Для определения количественного состава конкрементов по дифракционным данным использовали итерационную процедуру Ритвельда, минимизирующую отклонения между экспериментальной и рассчитанной дифрактограммами и реализованную в пакете программ Topas 4 (Bruker).

Структура и состав поверхности уратных камней (рис. 1) были изучены методом сканирующей электронной микроскопии с помощью расторового электронного микроскопа LEO1455VP (Carl Zeiss), снабженного SiLi-детектором (Röntec) для рентгеноспектрального микроанализа.

Методика определения концентрации химических элементов на поверхности конкремента была также идентична описанной ранее [11-14]. Полученные результаты представлены в табл. 1.

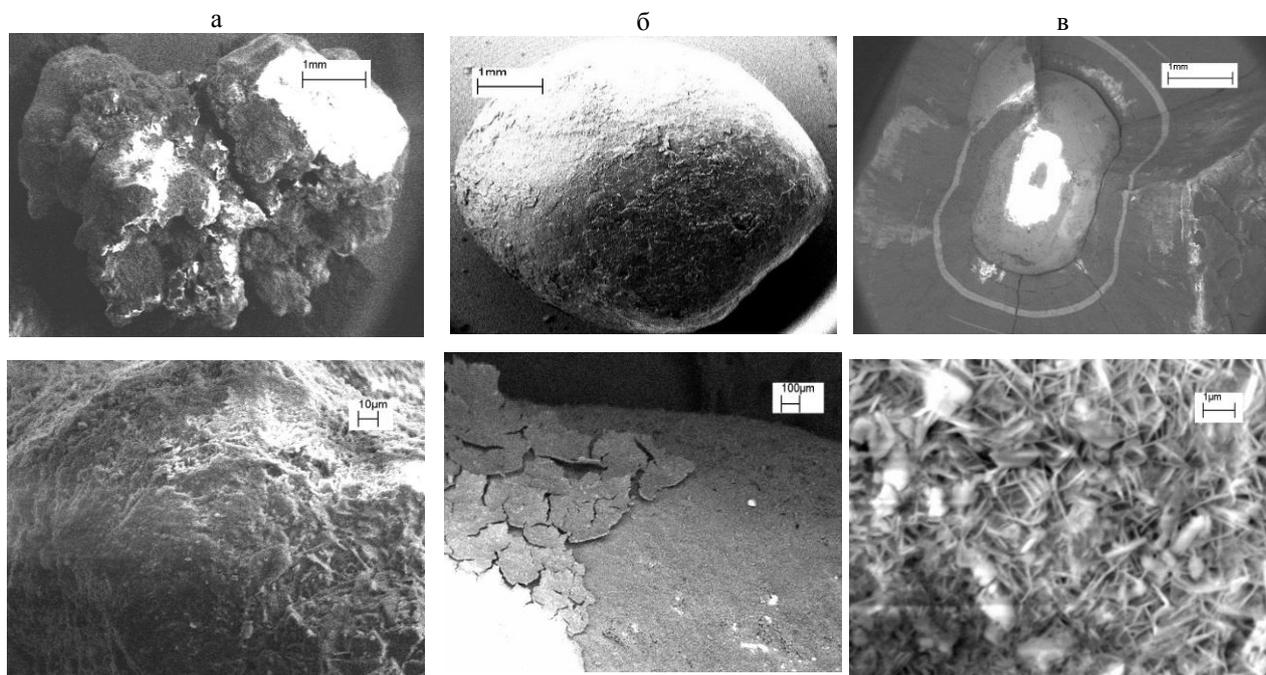


Рис. 1. Сканирующая электронная микроскопия уратных конкрементов (см. Табл. 1, 2) с помощью LEO1455VP (Carl Zeiss): а – образец А, б – образец Б до (сверху) и после (снизу) литолиза раствором цитратом калия; в – образец Г после многочасовой обработки раствором цитратом калия (сверху) и текстура ядра образца Г, состоящего из кристаллов КОМ и МК (снизу)
 Fig. 1. Scanning electron microscopy of urate stones (see Tabl. 1, 2) with LEO1455VP (Carl Zeiss): а – sample A, б – sample B before (top) and after (bottom) litholysis with potassium citrate solution; в – sample G after many hours of treatment with a potassium citrate solution (top) and the texture of the core of sample G, composed of COM and UA crystals (bottom)

Для моделирования нисходящего литолиза уратных камней была использована проточная установка [12-14]. Методика проведения эксперимента заключалась в следующих операциях. Предварительно высушенные и взвешенные образцы камней, полученные в урологической клинике Ивановской Областной клинической больницы, помещались в стеклянную капсулу. Капсула устанавливалась в заполненную дистиллированной водой ячейку, температура которой составляла $37 \pm 0,1$ °С. Вода в ячейке перемешивалась магнитной мешалкой, и система выдерживалась до наступления теплового равновесия.

Таблица 1
Содержание химических элементов на поверхности уратных камней по данным рентгеноспектрального микроанализа

Table 1. The content of chemical elements on the surface of urate stones according to X-ray microanalysis

Элементы	Содержание, атомных %						
	Образцы камней						
	А	Б	В		Г		Ядро
Н			О	Н	О		
С	39	39	40	27	42	37	26
N	37	24	23	21	27	21	12
O	24	37	37	52	31	41	52
Na	(1) ^а	(1-3) ^б	(1-6) ^б	-	-	-	0,3
P	-	-	-	-	-	-	0,5
S	-	-	-	(0,3)	-	0,4	-
K	-	-	-	-	-	-	0,2
Ca	-	-	(0,2)	(0,1)	-	0,3	9
Si	-	-	(0,1)	(0,2)	-	0,3	-

Примечания: ^а – погрешность определения содержания химических элементов на поверхности составляет в среднем 15 % от приведенной величины,

^б – в скобках показано изменение содержания элементов в ряде точек поверхности при увеличении в 1000 и более раз; символы Н и О означают необработанную и обработанную в течение 2 ч литолитическим раствором на основе цитрата калия поверхности, соответственно.

Notes: ^а – uncertainties of these quantities are within 15%,

^б – these values indicate the chemical element content in an appropriate field of the stone surface with magnification of 1000 or more times; the symbols H and O denote untreated and treated surface. The latter was treated with a litholytic solution contained potassium citrate during 2 h.

Подача литолитических растворов в ячейку осуществлялась с помощью перистальтического насоса. Отработанный препарат удалялся через специальный штуцер в крышке ячейки. По окончании опыта насос отключался, капсула с камнем промывалась дистиллированной водой, высушивалась в потоке теплого воздуха при 40 °С, а затем при комнатной температуре до постоянной массы. Далее она взвешивалась, и находилась величина убыли массы камня. Литолитические растворы, приведенные в табл. 2, готовились на основе химически чистых реагентов (Panreac, Spain) и бидистиллированной воды.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уратные камни представляют собой достаточно хрупкие желтовато-коричневые конкременты, сложенные в большинстве случаев МК и/или ее гидратами [2, 15, 16]. Камни на основе солей мочевой кислоты, включая инфицированные конкременты на основе урата аммония [2, 3], весьма редки и в нашем исследовании не встречались. Размеры исследованных образцов колебались от 4-5 до 18 мм в диаметре (масса 70-1000 мг).

На рис. 2 приведены три дифрактограммы исследованных нами уратных конкрементов. Рис. 2а представляет собой наиболее типичную картину для такого типа камней, более 80% из которых состоит из чистой мочевой кислоты. На поверхности таких образцов по данным рентгеноспектрального микроанализа находятся лишь атомы углерода, азота и кислорода (табл. 1). Второй образец (рис. 2 б) содержит три минералогические фазы и, наряду с МК, содержит ее дигидрат и кальция оксалат дигидрат (КОД). Считается, что наличие дигидрата мочевой кислоты в камне свидетельствует о выраженном мочекишлом диатезе, требующем медикаментозной коррекции. Присутствие в камне большого количества КОД может свидетельствовать о наличии гиперкальциурии [7], что существенно снижает эффект литолитической терапии цитратными смесями и требует использования дистанционной литотрипсии (ДЛТ) для фрагментации образца.

Третий образец (рис. 2 в), являющийся, по сути, уникальным, состоит из четырех минералогических фаз. Наряду с МК, он содержит сопоставимые количества витлокита и крайне редко встречающегося в урологической практике моногидрата мочевой кислоты [16].

Очевидно, что литолитическая терапия в виде монотерапии здесь будет более эффективна, чем в предыдущем случае, поскольку доля КОМ мала. Тем не менее, наиболее оптимальной стратегией лечения и здесь должно быть сочетание перорального литолиза и ДЛТ.

Исследование текстуры и состава поверхности уратных конкрементов показало, что все образцы имеют в целом однородную структуру. Исключением является образец, показанный на рис. 1 в, имеющий внутренние кольца и ядро, состоящее из смеси МК (иголки) и гидратов оксалата кальция (белые кристаллиты). На поверхности уратных камней как до, так и после обработки литолитическими растворами (табл. 1), основными химическими элементами являются С, N, O. Это однозначно свидетельствует о том, что основной минералогической фазой является МК. При большом увеличении в образцах А, Б, В обнаруживается некоторое количество натрия, что может сви-

детельствовать о наличии небольшой примеси натриевой соли МК в камне. Значительный интерес представляет собой образец Г, имеющий сложную структуру. Данные РФА и табл. 1 показывают, что внешняя оболочка камня состоит из МК, а кольца и ядро – из смеси гидратов оксалата

кальция и мочевой кислоты. Очевидно, что в этом случае монотерапия цитратными смесями будет не слишком эффективной, поскольку растворимость кальций-оксалатных камней в литолитических растворах очень мала (табл. 2).

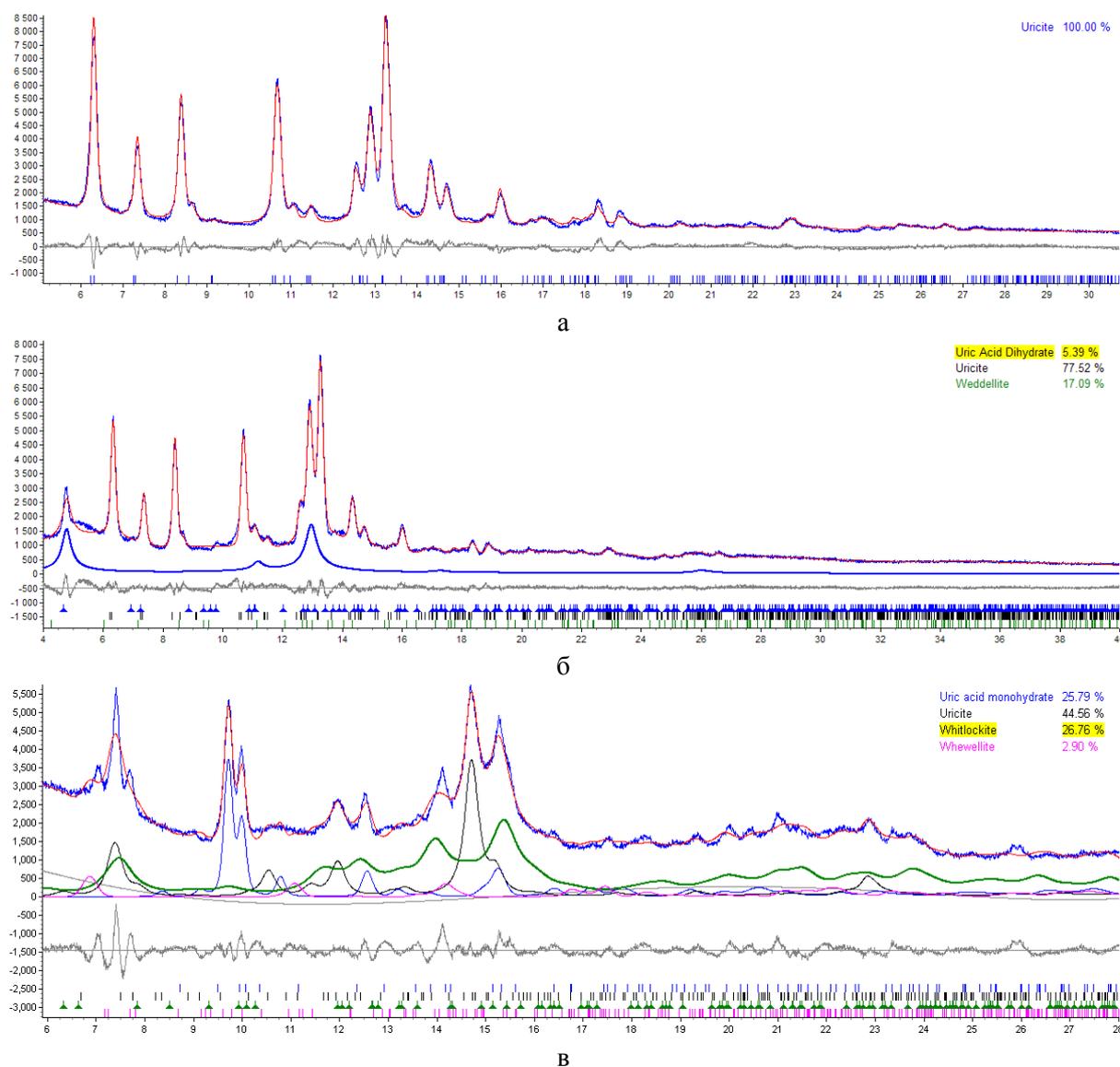


Рис. 2. Количественное определение минералогического состава уратных мочевых камней на основе данных порошковой дифрактометрии с помощью пакета программ Topas 4 (излучение – молибден). (а) Расчетная (красная линия) и экспериментальная (синяя линия) дифрактограмма характерного камня из МК, серым цветом здесь и ниже даны разностные кривые; (б) расчетная (красная линия) и экспериментальная (синяя линия) дифрактограмма уратного камня, содержащего три минералогические фазы МК 78 мас. %, дигидрат МК 5 мас. % и дигидрат оксалата кальция (КОД) 17 мас. %. Синим цветом внизу показан вклад дигидрата МК в дифракционную кривую; (в) расчетная (красная линия) и экспериментальная (синяя линия) дифрактограмма четырехкомпонентного уратного камня, содержащего 45 мас. % МК, 26 мас. % моногидрата МК, 3 мас. % КОМ и 27 мас. % витлокита. Внизу показаны вклады каждого компонента в дифракционную кривую

Fig. 2. Quantitative determination of the mineralogical composition of urate urinary stones with the powder diffraction method using the Topas 4 software package (radiation - molybdenum). (a) Computed (red line) and experimental (blue line) patterns for a UA stone: grey curves show the difference between experimental and calculated values; (б) calculated (red line) and experimental (blue line) patterns for a urate stone containing three mineralogical phases UA 78 wt. %, dihydrate UA 5 wt. % and calcium oxalate dihydrate (COD) 17 wt. %. The blue color below shows the contribution of UA dihydrate to the diffraction curve; (в) calculated (red line) and experimental (blue line) diffraction patterns for a rare four-component urate stone containing 45 wt. % UA, 26 wt. % UA monohydrate, 3 wt. % COM and 27 wt. % vitlocite. The contribution of each component into the diffraction curve is shown

Растворимость уратных конкрементов А-Г в литолических растворах при 37 °С
 Table 2. Solubility of A-G urate calculi in litholytic solutions at 37 °С

Образец	Состав литолических растворов, мас. %						Основн. комп. и масса камня, мг	Скорость подачи раствора, мл/мин	Убыль массы камня, %	
	Калия цитрат	Na ₂ H ₂ Edta	Пиперазин	ТВИН 80	Ампициллин	pH				
А	Бидистиллят						~6,2	МК, m~70	4,0	0,2±0,1
А	0	5	0	0	0	4,6	МК, m~70	2,5	1,8±0,3	
А	2,8	0	0,9	0,2	0,2	7,7	МК, m~70	3,2	7,1±1,0	
Б	Бидистиллят						~6,2	МК, m~180	4,0	0,1±0,1
Б	0	5	0	0	0	4,6	МК, m~180	2,5	0,5±0,1	
Б	5	0	0	0	0	~8,6	МК, m~180	2,5	10,0±0,8	
В	0	5	0	0	0	~4,6	МК, m~250	3,2	0,2±0,1	
В	2,8	0	0,9	0,2	0,2	~7,5	МК, m~250	2,5	6,0±0,6	
В	5	0	0	0	0	~8,6	МК, m~250	2,5	4,9±0,2	
Г	Бидистиллят						~6,2	МК, m~1000	4,0	0
Г	0	0	0	1	0	~6,2	МК, m~1000	2,5	0,3±0,1	
Г	2,8	0	0	0	0	~6,4	МК, m~1000	2,5	0,6±0,1	
Г	0	5	0	0	0	~4,6	МК, m~1000	2,5	0,1±0,1	
Г	2,8	0	0,9	0,2	0,2	~7,5	МК, m~1000	2,5	1,9±0,1	
*	2,8	0	0,9	0,2	0,2	~7,5	КОМ, m~1000	2,5	1,0±0,1	

Примечания: Погрешности выражены в виде удвоенного стандартного отклонения, время литолиза во всех случаях 2 ч

* Кальций-оксалатный конкремент.

Notes: Errors are the twice standard deviation; treatment time is 2 h for all cases.

* Calcium oxalate calculus.

Как уже отмечалось, образованию уратных камней главным образом способствуют гиперурикозурия, а также концентрирование и закисление мочи. Если значения pH мочи находятся на уровне < 5,8 длительное время, то это может привести к отложению большого количества МК, поскольку ее растворимость при изменении значений pH с 7 до 5 падает почти в 20 раз [17]. Отсюда ясно, что растворимость камней на основе МК и ее гидратов будет существенно возрастать при увеличении pH среды и снижении концентрации продуктов пуринового обмена в моче. Действительно, данные табл. 2 показывают, что в воде, водных растворах трилона Б (Na₂H₂EDTA, pH = 4,6) или цитрата калия (pH = 6,2) не происходит какой-либо существенной деструкции уратных камней. В целом, это неудивительно, поскольку все перечисленные литолические препараты имеют слабощелочную среду, а атомов кальция, способных взаимодействовать с комплексами, на поверхности камней нет (табл. 1).

Эффективность литолиза существенно повышается в щелочных средах – 5% растворе цитрата калия (pH = 8,6) и литолической композиции с более физиологическим значением pH = 7,5, содержащей, наряду с цитратом калия, ряд компонентов, увеличивающих растворимость моче-

вой кислоты и обладающих антимикробным действием (Твин 80, ампициллин). Данные табл. 2 показывают, что за 2 ч литолиза для образцов массой 70-250 мг удается добиться клинически значимого уменьшения их размера. Растворение камня протекает послойно, без образования сколов и трещин (рис. 1 б), а состав поверхности в пределах погрешности практически не меняется (табл. 1).

Для крупных камней, однако, литолиз оказывается значительно менее эффективным. Как видно из данных табл. 2, за 2 ч литолиза через ячейку проходит около 300 г раствора с pH ~ 7,5, что приводит к потере около 2% массы конкремента. Легко подсчитать, что для полного растворения камня (заметим, что для его удаления из мочевыделительной системы обычно этого и не требуется) понадобится около 15 л литолического раствора. При величине суточного диуреза у пациента около 1,5 л, и, учитывая, что в мочеисведении участвуют обе почки, это займет не менее 20 дней. Принимая во внимание важность проведения цитратной терапии [18-21], а также то, что достигаемый уровень суточного pH-профиля мочи при цитратной терапии обычно незначительно выше 7, и для достижения этого необходимо около 8 недель, то очевидно, что даже при самых благоприятных условиях эффект от проводимой цитратной терапии будет замечен не ранее, чем через

2-3 мес [18, 19, 21]. Очевидно, что использование ДЛТ, приводящее хотя бы к частичной дефрагментации конкремента, может существенно повысить эффективность литолической терапии [20, 21].

ВЫВОДЫ

К пероральному литолизу цитратными смесями уратного уролитиаза необходимо подходить дифференцированно в зависимости от минералогического состава уратных конкрементов. Монотерапия цитратами под контролем рН мочи эффективна, главным образом, при камнях, состоящих из мочевиной кислоты небольшого размера, а

также весьма полезна для метафилактики рецидивного камнеобразования. В случае камней, содержащих МК в сочетании с гидратами оксалата кальция, витлокитом или солей МК, литолическая терапия должна применяться в качестве дополнительного метода к дистанционной ударно-волновой или контактной литотрипсии. Комбинация этих методов лечения позволит значительно повысить эффективность лечебных и метафилактических мероприятий.

У.С. Сердюцкая благодарит АС Фонд за финансовую поддержку (Программа Умник 2018, проект У-49138).

ЛИТЕРАТУРА

1. **Marutyan S.V., Petrosyan G.H., Marutyan S.A., Navasardyan L.A., Trchounian A.H.** Влияние рентгеновского и микроволнового излучений на дезаминирование пуриновых нуклеотидов в дрожжевых клетках *candida guilliermondii* NP-4. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2019. Т. 62. Вып. 2. С. 48-52. DOI: 10.6060/ivkkt.20196202.5894.
2. **Knudsen B.E., Beiko D.T., Denstedt J.D.** Uric Acid Urolithiasis, in *Urinary stone disease: the practical guide to medical and surgical management*. Ed. by M.L. Stoller, M.V. Meng. Humana Press. 2007. P. 299-308. DOI: 10.1007/978-1-59259-972-1_16.
3. **Sakhee Kh.** Uric acid metabolism and uric acid stones, in *Urinary tract stone disease*. Ed. by P.N. Rao, G.N. Preminger, J.P. Kavanagh. Springer-Verlag. P. 185-193. DOI: 10.1007/978-1-84800-362-0_15.
4. **Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А., Багиров Р.И.** Комплексная литолическая терапия уратного нефролитиаза. *Урология*. 2006. № 6. С. 38-43.
5. **Вошчула В.И.** Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика. Минск: ВЭВЭР. 2006. 268 с.
6. **Bichler K.H., Lahme C., Mattauch W., Strohmaier W.L.** Metabolische evaluation und metaphylaxe von harnsteinpatienten. *Aktuel Urol*. 2000. 31. P. 283-293. DOI: 10.1055/s-2000-7195.
7. **Кустов А.В., Стрельников А.И., Морыганов М.А., Айрапетян А.О., Смирнов П.Р., Лялякина Е.В., Томс С.Р.** Минералогический состав камней, факторы риска и метаболические нарушения у пациентов с кальций-оксалатным уролитиазом. *Урология*. 2017. № 4. С. 22-26. DOI: 10.18565/urology.2017.4.22-26.
8. **Grases F., Sanchis P., Perello J., Costa-Bauzá A.** Role of uric acid in different types of calcium oxalate renal calculi. *Int. J. Urol*. 2006. N 13. P. 252-256. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2006.01262.x.
9. **Голованова О.А., Ефимова А.В., Лакман А.В., Панова Т.В.** Применение метода оптической микроскопии для изучения кристаллизации одноводного оксалата кальция. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2008. Т. 51. Вып. 9. С. 34-38.
10. **Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г., Фролова Е.А.** Современная консервативная (цитратная) терапия при уратных камнях мочеточников. *Урология*. 2014. № 5. С. 10-13.

REFERENCES

1. **Marutyan S.V., Petrosyan G.H., Marutyan S.A., Navasardyan L.A., Trchounian A.H.** The effect of x-ray and microwave radiation on the deamination of purine nucleotides in *candida guilliermondii* NP-4 yeast cells. *Izv. Vyssh. Uchebn.Zaved. Khim. Khim. Tekhnol*. 2019. V. 62. N 2. P. 48-52 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20196202.5894.
2. **Knudsen B.E., Beiko D.T., Denstedt J.D.** Uric Acid Urolithiasis, in *Urinary stone disease: the practical guide to medical and surgical management*. Ed. by M.L. Stoller, M.V. Meng. Humana Press. 2007. P. 299-308. DOI: 10.1007/978-1-59259-972-1_16.
3. **Sakhee Kh.** Uric acid metabolism and uric acid stones, in *Urinary tract stone disease*. Ed. by P.N. Rao, G.N. Preminger, J.P. Kavanagh. Springer-Verlag. P. 185-193. DOI: 10.1007/978-1-84800-362-0_15.
4. **Dzeranov N.K., Beshliev D.A., Bagirov R.I.** Complex lithologic therapy of urate nephroligiasis. *Urologiya*. 2006. N 6. P. 38-43 (in Russian).
5. **Voshchula V.I.** Urolithiasis: etiotropic and pathogenetic treatment, prevention. Minsk. VEVER. 2006. 268 p. (in Russian).
6. **Bichler K.H., Lahme C., Mattauch W., Strohmaier W.L.** Metabolische evaluation und metaphylaxe von harnsteinpatienten. *Aktuel Urol*. 2000. 31. P. 283-293. DOI: 10.1055/s-2000-7195.
7. **Kustov A.V., Strel'nikov A.I., Moryganov M.A., Ayrapetyan A.O., Smirnov P.R., Lyalyakina E.V., Toms S.R.** The mineralogical composition of stones, risk factors and metabolic disorders in patients with calcium-oxalate urolithiasis. *Urologiya*. 2017. N 4. P. 22-26 (in Russian). DOI: 10.18565/urology.2017.4.22-26.
8. **Grases F., Sanchis P., Perello J., Costa-Bauzá A.** Role of uric acid in different types of calcium oxalate renal calculi. *Int. J. Urol*. 2006. N 13. P. 252-256. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2006.01262.x.
9. **Golovanova O.A., Efimova A.V., Lakman A.V., Panova T.V.** The use of optical microscopy to study the crystallization of calcium oxalate monohydrate. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol*. 2008. V. 51. N 9. P. 34-38 (in Russian).
10. **Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Rapoport L.M., Tsarichenko D.G., Frolova E.A.** Modern conservative (citrate) therapy for urate stones of the ureter. *Urologiya*. 2014. N 5. P. 10-13 (in Russian).

11. Кустов А.В., Стрельников А.И., Смирнов П.Р., ГусакOVA С.В., Мoryганов М.А., Томс С.Р., С.И. Груздев, Айрапетян А.О. Количественный минералогический анализ и структура мочевых камней пациентов Ивановской области. *Урология*. 2016. № 3. С. 19-25.
12. Kustov A.V., Shevyrin A.A., Strelnikov A.I., Berezin B.D., Trostin V.N. Chemolysis of calcium oxalate renal stones – study in vitro and possible clinical application. *Urol. Res.* 2012. N 40. P. 205-209. DOI: 10.1007/s00240-011-0429-z.
13. Кустов А.В., Березин Б.Д., Стрельников А.И., Шевырин А.А., Тростин В.Н. Взаимодействие комплексобразующего реагента с уролитом – основа создания эффективной малоинвазивной терапии фосфатурии. *Докл. АН*. 2009. Т. 428. С. 203-205.
14. Kustov A.V., Berezin B.D., Trostin V.N. The complex-renal stone interaction: solubility and electronic microscopy studies. *J. Phys. Chem. B*. 2009. V.113. N 28. P. 9547-9550. DOI: 10.1021/jp901493x.
15. Strohmaier W.L., Seilnacht J., Schubert G. Clinical significance of uric acid dihydrate in urinary stone. *Urol. Res.* 2011. V. 39. N 5. P. 357-360. DOI: 10.1007/s00240-010-0356-4.
16. Schubert G., Reck G., Jancke H., Kraus W., Patzelt Ch. Uric acid monohydrate – a new urinary calculus phase. *Urol. Res.* 2005. V. 33. N 3. P. 231-238. DOI: 10.1007/s00240-005-0467-5.
17. Wilcox W.R., Khalaf A., Weinberger A. Solubility of uric acid and monosodium urate. *Med. Biol. Eng.* 1972. V. 10. N 4. P. 522-531. DOI: 10.1007/BF02474201.
18. Кустов А.В., Стрельников А.И., Айрапетян А.О., Мoryганов М.А., Журавлева Н.И. Диагностика метаболических нарушений и метафилактика рецидивного кальций-оксалатного уролитиаза. *Урология*. 2015. № 5. С. 86-88.
19. Caudarella R., Vescini F., Buffa A., Stefoni S. Citrate and mineral metabolism: kidney stones and bone disease. *Front. Bioscience*. 2003. V. 8. N 6. P. 1084-1106. DOI: 10.2741/1119.
20. Кустов А.В., Мoryганов М.А., Стрельников А.И., Журавлева Н.И., Айрапетян А.О. Количественный минералогический анализ камней и диагностика метаболических нарушений у пациенток с кальций-оксалатным уролитиазом. *Урология*. 2016. № 1. С. 11-15.
21. Kustov A.V., Strelnikov A.I. Quantitative mineralogical composition of calculi and urine abnormalities for calcium oxalate stone formers: a single-center results. *Urol. J.* 2018. V. 15. N 3. P. 87-91.
11. Kustov A.V., Strel'nikov A.I., Smirnov P.R., Gusakova S.V., Moryganov M.A., Toms S.R., S.I. Gruzdev, Aiyrapetyan A.O. Quantitative mineralogical analysis and structure of urinary stones in patients of the Ivanovo region. *Urologiya*. 2016. N 3. P. 19-25 (in Russian).
12. Kustov A.V., Shevyrin A.A., Strelnikov A.I., Berezin B.D., Trostin V.N. Chemolysis of calcium oxalate renal stones – study in vitro and possible clinical application. *Urol. Res.* 2012. N 40. P. 205-209. DOI: 10.1007/s00240-011-0429-z.
13. Kustov A.V., Berezin B.D., Strel'nikov A.I., Shevyrin A.A., Trostin V.N. The interaction of a complexing reagent with urolite is the basis for creating an effective minimally invasive therapy of phosphaturia. *Dokl. AN*. 2009. V. 428. P. 203-205 (in Russian).
14. Kustov A.V., Berezin B.D., Trostin V.N. The complex-renal stone interaction: solubility and electronic microscopy studies. *J. Phys. Chem. B*. 2009. V.113. N 28. P. 9547-9550. DOI: 10.1021/jp901493x.
15. Strohmaier W.L., Seilnacht J., Schubert G. Clinical significance of uric acid dihydrate in urinary stone. *Urol. Res.* 2011. V. 39. N 5. P. 357-360. DOI: 10.1007/s00240-010-0356-4.
16. Schubert G., Reck G., Jancke H., Kraus W., Patzelt Ch. Uric acid monohydrate – a new urinary calculus phase. *Urol. Res.* 2005. V. 33. N 3. P. 231-238. DOI: 10.1007/s00240-005-0467-5.
17. Wilcox W.R., Khalaf A., Weinberger A. Solubility of uric acid and monosodium urate. *Med. Biol. Eng.* 1972. V. 10. N 4. P. 522-531. DOI: 10.1007/BF02474201.
18. Kustov A.V., Strel'nikov A.I., Aiyrapetyan A.O., Moryganov M.A., Zhuravleva N.I. Diagnosis of metabolic disorders and metaphylaxis of recurrent calcium-oxalate urolithiasis. *Urologiya*. 2015. 5. P. 86-88 (in Russian).
19. Caudarella R., Vescini F., Buffa A., Stefoni S. Citrate and mineral metabolism: kidney stones and bone disease. *Front. Bioscience*. 2003. V. 8. N 6. P. 1084-1106. DOI: 10.2741/1119.
20. Kustov A.V., Moryganov M.A., Strel'nikov A.I., Zhuravleva N.I., Aiyrapetyan A.O. Quantitative mineralogical analysis of stones and diagnosis of metabolic disorders in patients with calcium-oxalate urolithiasis. *Urologiya*. 2016. N 1. P. 11-15 (in Russian).
21. Kustov A.V., Strelnikov A.I. Quantitative mineralogical composition of calculi and urine abnormalities for calcium oxalate stone formers: a single-center results. *Urol. J.* 2018. V. 15. N 3. P. 87-91.

Поступила в редакцию 15.04.2020
Принята к опубликованию 19.06.2020

Received 15.04.2020
Accepted 19.06.2020