

Опыт применения натрия пиррофосфата при оксалатном нефролитиазе в эксперименте

Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В., Брюханов В.М., Азарова О.В., Талалаева О.С., Кудинов А.В., Мотин Ю.Г.

The experience of oxalate nephrolithiasis therapy by sodium pyrophosphate in experiment

Zharikov A.Yu., Zverev Ya.F., Lampatov V.V., Bryukhanov V.M., Azarova O.V., Talalayeva O.S., Kudinov A.V., Motin Yu.G.

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

© Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. и др.

Изучено влияние натрия пиррофосфата на течение экспериментального оксалатного нефролитиаза.

Экспериментальный нефролитиаз моделировался у двух групп крыс путем потребления в течение 6 нед 1%-го раствора этиленгликоля в виде питья. Первая группа являлась контрольной. Во второй группе начиная с 3-й нед ежедневно вводился внутрь натрия пиррофосфат в дозе 2 г/кг массы тела. Осуществлялось определение показателей экскреторной функции почек, измерение активности маркерных ферментов, а также морфометрическое исследование почечных срезов.

Установлено, что натрия пиррофосфат существенно облегчает течение экспериментального нефролитиаза.

Ключевые слова: оксалатный нефролитиаз, натрия пиррофосфат, функция почек.

The aim of the investigation was studying sodium pyrophosphate's effect on experimental oxalate nephrolithiasis.

Experimental nephrolithiasis modeling by using of 1% ethylenglycole's solution as a drink for rats during 6 weeks. First group was control. In the second group since the third week was being administrated sodium pyrophosphate in dose 2 g/kg. Was detecting parameters of kidney's function, markers enzymes activity, was carried out morphological researches.

It was concluded that sodium pyrophosphate's therapy reduce experimental oxalate nephrolithiasis.

Key words: oxalate nephrolithiasis, sodium pyrophosphate, kidney's fuction.

УДК 616.613-003.7:615.1:615.25:546.183

Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ) — заболевание почек, которым страдают 10—12% работоспособного населения развитых стран мира [7]. Основной формой мочекаменной болезни является оксалатный нефролитиаз, на долю которого приходится более половины клинических случаев болезни [1, 7]. При этом возможности фармакологической коррекции оксалатного нефролитиаза сегодня ограничены, что делает поиск новых антилитогенных средств актуальным.

Известно, что основным структурным компонентом почечных конкрементов при оксалатном нефролитиазе являются биоминералы вевеллита ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$). Вместе с тем установлено, что процесс

формирования оксалатных камней начинается в прилегающем к тонкому отделу петли Генле интерстиции отложением на бляшках Рэндалла кристаллов апатита — фосфатных солей кальция различной гидратированности. Эти кристаллы, покрываясь органическим матриксом, становятся ядром нуклеации с последующей адгезией оксалатных минералов [5]. Наличие такого центра нуклеации — необходимое условие камнеобразования. Учитывая это, перспективным направлением фармакологической коррекции данной формы МКБ может стать применение средств, способных уменьшить образование нерастворимых солей фосфата кальция и (или) их преципитацию на бляшках Рэндалла.

В данном контексте значительный интерес для исследования представляют пирофосфаты — продукты гидролиза аденозинтрифосфата (АТФ), играющие ключевую роль в контроле за костной минерализацией вследствие ослабления отложения апатитов [12]. Естественным поэтому выглядит предположение о возможности ингибирования пирофосфатами кристаллизации апатита в почках [8, 14]. В различных исследованиях была выявлена зависимость между уровнем концентрации пирофосфата в почечных канальцах и активностью литогенных процессов [11, 13, 15]. Кроме того, эксперименты *in vitro* показали, что пирофосфат прямо ингибирует кристаллизацию фосфатов кальция за счет связывания с поверхностью кристаллов, подавляя тем самым их дальнейший рост [9, 10]. Однако данных о комплексном влиянии пирофосфата как лекарственного средства на процесс камнеобразования в почках сегодня недостаточно.

Цель исследования — изучить влияние натрия пирофосфата на течение экспериментального оксалатного нефролитиаза.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 35 крысах-самцах линии Вистар, которые находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи, в условиях стандартной диеты. Животные были разделены на две группы. В 1-й (контрольной) группе (20 животных) на протяжении 6 нед с целью моделирования оксалатного нефролитиаза крысы получали в виде питья 1%-й раствор этиленгликоля. Этиленгликоль (ЭГ) — это низкомолекулярный двухатомный спирт, одним из продуктов метаболизма которого является оксалат-ион. Поэтому хроническое применение ЭГ приводит к развитию вторичной гипероксалурии, пересыщению мочи солями CaC_2O_4 , повреждению почечного эпителия и в конечном счете — отложению кальциевых депозитов преимущественно в интерстициальной ткани почечного сосочка [3]. Добавим, что данная модель активно применяется разными исследователями, например S.R. Khan, R. de Water, S. Thamilselvan и др. [3]. Кроме того, она была успешно воспроизведена в проведенных ранее экспериментах [1].

Во 2-й (опытной) группе животные ($n = 15$) также в течение 6 нед получали ЭГ. При этом начиная с 4-й нед им ежедневно на протяжении 3 нед вводился натрия пирофосфат внутрь в дозе 2 г/кг массы тела. В ходе

эксперимента один раз в 3—4 дня в моче, собранной за сутки, определялась концентрация ионов Ca^{2+} , PO_4^{3-} , $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$, измерялись уровень рН мочи и экскреция креатинина. Оксалат-ионы в моче определялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. В качестве элюентов использовались 0,1%-й раствор серной кислоты и 80%-й ацетонитрил при градиенте последнего от 0 до 100%. Скорость подачи элюентов — 100 мкл/мин, объем элюирования — 1 000 мкл, температура хроматографической колонки 35 °С. Детекцию осуществляли при длине волны $\lambda = 210$ нм. Расчеты проводили по методу сравнения со стандартом, используя для построения калибровочного графика раствор оксалат-ионов в концентрации 1 мг/мл (Fluka, США). Фосфат-ионы в моче определяли методом фотозлектроколориметрии (ФЭК) при длине волны $\lambda = 440$ нм по реакции образования фосфорномолибден-ванадиевого комплекса, имеющего характерную желтую окраску. Ионы кальция в моче также определяли методом ФЭК по реакции с о-крезолфтаlein-комплексом при длине волны $\lambda = 590$ нм.

Кроме того, каждые 7 сут проводилось определение активности в моче маркерных ферментов повреждения почечного эпителия: лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (характеризует степень цитолиза клеток), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) (свидетельствует о степени повреждения клеточных мембран), N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы (НАГ) (демонстрирует функциональные нарушения нефроцитов). Активность ЛДГ определялась методом спектрофотометрии при длине волны $\lambda = 340$ нм. В основе метода лежит реакция восстановления пирувата до молочной кислоты. Эта реакция катализируется ЛДГ, а ее скорость зависит от активности фермента. Каталитическая активность ГГТ, для измерения которой использовался метод ФЭК, рассчитывалась пропорционально количеству п-нитроанилина, образующегося в результате реакции взаимодействия L- γ -глутамил-3-карбокси-4-нитроанилида и глицилглицина. Детектирование п-нитроанилина осуществляли на фотозлектроколориметре при длине волны $\lambda = 400$ нм. Определение НАГ проводилось по модифицированной методике Magusch. Согласно этой методике активность НАГ пропорциональна количеству п-нитрофенола, образующегося в результате реакции гидролиза п-нитро-N-ацетил- β -глюкозамида, которую катализирует указанный фермент. Измерение количества п-нитрофенола производи-

лось спектрофотометрически при длине волны $\lambda = 400$ нм. Активность всех определяемых ферментов рассчитывалась относительно концентрации (мг/л) креатинина в моче и обозначалась в единицах U/мг креатинина в сутки, как это принято в биохимических исследованиях.

На 42-е сут эксперимента по 5 крыс из обеих групп подвергались декапитации путем дислокации шейного позвонка под эфирным наркозом с соблюдением требований Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей» (Страсбург, 1986) и Закона РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997. У декапированных крыс изымались почки, которые служили материалом для морфологических исследований.

Морфологические исследования проводились при помощи метода светооптической микроскопии. В качестве фиксирующей жидкости применялся 10%-й раствор формалина. Для оценки изменений коркового и мозгового веществ почки срезы ткани толщиной 4—6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. На срезах толщиной 10—15 мкм гистохимическим методом Косса определялось наличие соединений кальция и проводилось морфометрическое исследование величины выявленных депозитов и их количества.

Полученные результаты обрабатывали статистическим методом вариационных рядов с использованием критерия Манна—Уитни. Все расчеты велись по общепринятым формулам. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее, m — ошибка среднего.

Результаты

Проведенные эксперименты показали, что в результате 6-недельного потребления ЭГ у всех крыс контрольной группы развивался выраженный оксалатный

нефролитиаз. В этот период происходили характерные изменения параметров функции почек (табл. 1). Так, уже на 7-е сут опыта было зафиксировано появление в моче значительного количества оксалат-ионов, в то время как до применения ЭГ их присутствия не выявлялось. В процессе развития заболевания концентрация аниона щавелевой кислоты в моче варьировала в диапазоне от 1,0 до 1,7 мг/мл, стабилизируясь к 42-м сут на уровне 1,1 мг/мл.

На этом фоне у крыс контрольной группы был зафиксирован поступательный, ярко выраженный рост активности в моче маркерных ферментов повреждения почечного эпителия. К исходу 6-й нед применения ЭГ активность ЛДГ увеличилась в 5,6 раза, ГГТ — в 2,9 раза, НАГ — в 4,5 раза (табл. 2).

Таблица 1

Показатели экскреторной функции почек у крыс контрольной группы в условиях экспериментального нефролитиаза

Период эксперимента, сут	Диурез, мл/сут	Оксалат, мг/мл	Фосфат, мг/мл	Креатинин, моль/сут
Интактные крысы	6,5 ± 0,53	—	8,1 ± 0,28	8,1 ± 0,51
7	6,5 ± 0,72	1,0 ± 0,08*	7,5 ± 0,66	7,5 ± 0,53
14	6,4 ± 0,60	1,4 ± 0,16*	8,1 ± 0,53	6,5 ± 0,40*
21	6,2 ± 0,58	1,3 ± 0,15*	7,4 ± 0,46	6,5 ± 0,37*
28	7,4 ± 1,41	1,7 ± 0,30*	4,8 ± 0,36*	4,7 ± 0,52*
35	9,9 ± 1,93	1,1 ± 0,21*	5,8 ± 0,84*	6,1 ± 0,72*
42	9,6 ± 1,75	1,1 ± 0,19*	5,9 ± 0,61*	6,1 ± 0,93

* Здесь и в табл. 2, 3: достоверные изменения относительно интактных значений.

Наконец, результаты морфометрии подтвердили возникновение литогенных процессов в почках подопытных животных контрольной группы. Выявлялось наличие значительного количества кальциевых депозитов (22,6 ± 3,23 в поле зрения), средний размер которых составил (10,2 ± 0,73) мкм.

Схожие изменения параметров функции почек происходили в первые 3 нед применения ЭГ в опытной группе (табл. 3). Так, наблюдалось пересыщение мочи

Таблица 2

Влияние натрия пиррофосфата в дозе 2 г/кг массы тела на ферментативную активность в моче крыс на фоне экспериментального нефролитиаза

Период эксперимента, сут	ЛДГ		ГГТ		НАГ	
	U/мг креатинина в сутки					
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Интактные	0,09 ± 0,005	0,30 ± 0,014	0,18 ± 0,008	0,22 ± 0,025	7,8 ± 0,35	6,8 ± 0,72
7	0,29 ± 0,023*	0,35 ± 0,029	0,32 ± 0,014*	0,25 ± 0,031	19,4 ± 2,33*	9,2 ± 1,08
14	0,48 ± 0,035*	0,42 ± 0,024*	Не определялось	0,29 ± 0,020*	23,0 ± 1,82*	10,3 ± 0,60*
21	0,57 ± 0,035*	0,65 ± 0,033*	0,36 ± 0,015*	0,32 ± 0,024*	25,7 ± 3,20*	Не определялось
28	0,40 ± 0,030*	0,39 ± 0,016*	0,31 ± 0,016*	0,17 ± 0,023	18,4 ± 0,89*	8,6 ± 0,34*

35	0,46 ± 0,042*	0,35 ± 0,017*	0,52 ± 0,052*	0,29 ± 0,020*	Не определялось	7,9 ± 0,59
42	0,53 ± 0,021*	0,32 ± 0,016	Не определялось	0,26 ± 0,025	35,4 ± 3,60*	4,6 ± 0,20*

Примечание. Подчеркнуты достоверные изменения относительно группы сравнения.

Таблица 3

Влияние натрия пирофосфата в дозе 2 г/кг массы тела на показатели экскреторной функции почек у крыс опытной группы в условиях экспериментального нефролитиаза

Период эксперимента, сут	Диурез, мл/сут	Оксалат, мг/мл	Фосфат, мг/мл	Кальций, мкмоль/мл	pH мочи	Креатинин, моль/сут
Интактные крысы	5,2 ± 0,36	—	10,1 ± 0,68	2,2 ± 0,18	5,5 ± 0,05	7,2 ± 0,35
<i>Моделирование нефролитиаза</i>						
3	4,3 ± 0,61	1,3 ± 0,14*	7,7 ± 0,53	1,8 ± 0,13	5,6 ± 0,07	4,5 ± 0,37*
7	3,1 ± 0,41*	2,0 ± 0,30*	14,6 ± 1,42*	2,4 ± 0,33	5,9 ± 0,21*	6,5 ± 0,21
10	3,0 ± 0,39*	0,8 ± 0,07*	12,8 ± 1,54	1,9 ± 0,41	5,5 ± 0,04	5,4 ± 0,35*
14	3,2 ± 0,48*	2,2 ± 0,21*	15,8 ± 1,38*	1,5 ± 0,21*	5,7 ± 0,18	7,3 ± 0,33
17	4,1 ± 0,69	1,3 ± 0,20*	12,6 ± 1,34	1,7 ± 0,28	5,9 ± 0,23*	6,6 ± 0,55
21	3,9 ± 0,66	1,6 ± 0,24*	13,9 ± 1,46*	2,1 ± 0,25	6,3 ± 0,26*	7,5 ± 0,41
<i>Лечение</i>						
3	4,6 ± 0,84	1,2 ± 0,13*	12,0 ± 1,27	1,9 ± 0,18	6,8 ± 0,23*	6,8 ± 0,58
7	3,6 ± 0,63*	1,3 ± 0,22*	13,8 ± 1,81*	2,1 ± 0,27	7,0 ± 0,25*	6,3 ± 0,65
10	5,5 ± 0,74	0,8 ± 0,08*	9,5 ± 0,21	1,1 ± 0,10*	7,4 ± 0,27*	8,0 ± 0,61
14	4,7 ± 0,64	0,7 ± 0,05*	13,0 ± 1,03*	1,6 ± 0,13*	5,8 ± 0,05*	7,5 ± 0,40
17	5,8 ± 1,10	0,9 ± 0,12*	10,7 ± 0,79	1,2 ± 0,11*	5,9 ± 0,09*	8,5 ± 0,59
21	6,4 ± 1,31	0,8 ± 0,10*	10,9 ± 1,29	1,4 ± 0,15*	6,2 ± 0,12*	8,7 ± 0,70

оксалат-ионами (от 0,8 до 2,2 мг/мл) и фосфат-ионами (в 1,6—2 раза относительно интактных значений) при стабильной в целом мочевиной концентрации ионов Ca^{2+} , которая не изменялась по сравнению с исходными значениями. Кроме того, как видно из табл. 2, в процессе развития заболевания происходило существенное увеличение ферментативной активности в моче (ЛДГ — в 2,2 раза, ГГТ — в 1,5 раза относительно интактных значений).

При моделировании нефролитиаза в опытной группе довольно ощутимо снижался диурез — на 25—40% относительно интактных значений, что, по-видимому, было обусловлено некоторым уменьшением скорости клубочковой фильтрации, показателем которой являлась экскреция креатинина (табл. 3). Данные условия следует рассматривать как благоприятные для кристаллизации, поскольку известно, что при уменьшении объема мочи и скорости ее тока пересыщение нерастворимыми соединениями усиливается [6].

Не менее благоприятной для развития нефролитиаза была кислотность мочи (табл. 3). В период моделирования патологии значения pH сдвигались в кислую сторону, что, как установлено, способствует наиболее активному образованию оксалатных солей кальция и их последующей седиментации [2].

В этих условиях применение натрия пирофосфата привело к облегчению течения патологии. Так, в результате проведенного курса терапии в некоторой степени ослаблялось пересыщение мочи литогенными ионами (табл. 3). Установлено, что начиная с 10-х сут введения изучаемого средства по сравнению с показателями 3-й нед у крыс опытной группы в 2 раза снижалась концентрация в моче оксалат-ионов, после чего величина данного показателя не изменялась вплоть до конца эксперимента. При этом зафиксированные значения были на 24—36% меньше, чем в контрольной группе.

Кроме того, на фоне введения натрия пирофосфата до уровня интактных значений уменьшалась мочевиная концентрация фосфат-ионов и в 1,5—1,9 раза снижалась концентрация в моче ионов кальция относительно 21-х сут внутри опытной группы (табл. 3). Параллельно, как видно из табл. 3, с середины 2-й нед терапии у крыс, получавших лечение, происходила нормализация диуреза и экскреции креатинина. Наконец, в период с 3-х по 10-и сут введения натрия пирофосфата возрастали значения pH мочи на 0,7—1,1.

Весомым показателем антилитогенного действия натрия пирофосфата явилась динамика ферментурии. Из табл. 2 следует, что в процессе лечения активность ЛДГ относительно 21-х сут патологии снижалась на 51%, ГГТ — на 19%, НАГ — на 55%. Как следствие,

по завершении эксперимента показатели активности ЛДГ и ГГТ достигали уровня здоровых животных, а НАГ — даже в 1,5 раза ниже интактных значений. Важно, что в сравнении с контрольной группой данная динамика была еще более впечатляющей. Так, активность ГГТ в результате лечения уступала контрольным цифрам в 1,8 раза, а НАГ — в 7,7 раза.

Наглядным подтверждением ослабления камнеобразующих процессов в почках стали результаты морфометрии. После проведенного курса терапии количество кальциевых депозитов в области почечного сосочка уменьшилось в 1,4 раза (с $22,6 \pm 3,23$ до $15,7 \pm 2,78$ в поле зрения), а их размер — в 1,9 раза (с $10,2 \pm 0,73$) до $(5,3 \pm 0,19)$ мкм; $p < 0,001$).

Обсуждение

Анализируя полученные результаты, следует отметить, что в процессе моделирования экспериментального оксалатного нефролитиаза в обеих экспериментальных группах, как и ожидалось, за счет метаболизма потребляемого крысами ЭГ в моче в значительном количестве появились оксалат-ионы. Как известно, помимо способности реагировать с ионами кальция и образовывать нерастворимые биоминералы вевеллита, оксалат-ионы вызывают деструкцию и дисфункцию уротелия, что является важным звеном в каскаде литогенных процессов, приводящих к образованию почечных камней [5]. Поэтому 6-недельное потребление ЭГ вполне предсказуемо индуцировало развитие нефролитиаза, что было подтверждено биохимическими и морфометрическими исследованиями. На этом фоне длительное введение натрия пирофосфата обусловило уменьшение концентрации оксалат-ионов в моче относительно контроля, несмотря на то что в процессе терапии крысы продолжали потреблять ЭГ, а значит, зафиксированный эффект можно объяснить именно действием пирофосфата, но не изменением экспериментальных условий. Параллельно нормализовалась концентрация фосфат-ионов в моче, что хорошо согласуется с уже известными свойствами пирофосфата как средства, обладающего способностью воздействовать на апатитное звено камнеобразования. Наконец, вследствие проведенного лечения существенно снижалась мочевиная концентрация ионов кальция как по сравнению с 21-ми сут, характеризующими пик экспериментальной патологии, так и относительно интактных значений.

Данные наблюдения указывают на то, что под действием натрия пирофосфата ослаблялось пересыщение мочи литогенными ионами, что с высокой долей вероятности могло благоприятно сказаться на течении заболевания.

Кроме того, в результате длительного введения натрия пирофосфата нормализовалась диуретическая функция почек, ослабленная в условиях патологии. Учитывая, что интенсивность пересыщения мочи обратно пропорциональна объему и скорости мочеотделения [6], зафиксированное действие пирофосфата также могло внести определенный вклад в общий пул антилитогенных эффектов.

Известно, что важным физико-химическим параметром, регулирующим синтез кристаллического материала оксалатной природы и его дальнейшее осаждение из пересыщенного раствора, является рН мочи, причем наиболее активно указанный процесс происходит в диапазоне значений рН 4,5—7,0, ослабляясь при изменении среды в щелочную сторону [2]. В данном контексте обращает на себя внимание некоторое защелачивание мочи в первые 10 сут введения натрия пирофосфата. Опираясь на описанные выше физико-химические особенности, можно предположить, что в этот период времени образование нерастворимых солей оксалата кальция было уменьшено.

Происходящие изменения экскреторной функции почек сопровождались значительным ослаблением активности в моче маркерных ферментов повреждения почечного эпителия. Показательно, что динамика ферментурии уже после 1-й нед применения изучаемого средства приобрела четкую тенденцию к снижению, в результате чего к моменту окончания эксперимента активность ЛДГ, ГГТ и НАГ возвращалась к нормальному уровню, зафиксированному у здоровых животных, и была существенно ниже показателей контрольной группы. Это означает, что проведенная терапия привела к восстановлению структурной целостности и функциональной активности нефроцитов, устраняя так называемый повреждающий фактор, столь необходимый для формирования почечных конкрементов [5].

Описанные стороны действия натрия пирофосфата при экспериментальном нефролитиазе воплотились в главном — количество кальциевых депозитов в почках уменьшалось в 1,4 раза, а их размер — в 1,9 раза.

Заключение

Установлено, что 3-недельное применение натрия пиродифосфата существенно облегчает течение экспериментального оксалатного нефролитиаза. Характерными признаками данного действия стали нормализация экскреторной функции почек, ослабление пересыщения мочи, увеличение рН мочи на 0,7—1,1, восстановление структуры и функции нефроцитов и уменьшение количества и размеров кальциевых депозитов.

Литература

1. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. и др. Функция почек в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза // Нефрология. 2008. Т. 12, № 1. С. 69—74.
2. Голованова О.А., Борбат В.Ф. Почечные камни. М.: Мед. книга, 2005. 172 с.
3. Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. Современные методы моделирования оксалатного нефролитиаза // Нефрология. 2008. Т. 12, № 4. С. 28—35.
4. Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. Современные представления о модуляторах оксалатного нефролитиаза. I. Стимуляторы кристаллизации // Нефрология. 2009. Т. 13, № 1. С. 56—72.
5. Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе // Нефрология. 2009. Т. 13, № 4. С. 37—50.
6. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В., Жариков А.Ю. Современные представления о роли физико-химических факторов в патогенезе кальциевого нефролитиаза // Нефрология. 2009. Т. 13, № 1. С. 39—50.
7. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2000. 384 с.
8. Fleisch H., Bisaz S. Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor // Am. J. Physiol. 1962. V. 203. P. 671—675.
9. Grases F., Ramis M., Costa-Bauza A. Effects of phytate and pyrophosphate on brushite and hydroxyapatite crystallization. Comparison with the action of other polyphosphates // Urol. Res. 2000. V. 28, № 2. P. 136—140.
10. Jung A., Bisaz S., Fleisch H. The binding of pyrophosphate and two diphosphonates by hydroxyapatite crystals // Calcif. Tissue Res. 1973. V. 11. P. 269—280.
11. Laminski N.A., Meyers A.M., Sonnekus M.I., Smyth A.E. Prevalence of hypocitraturia and hypopyrophosphaturia in recurrent calcium stone formers: as isolated defects or associated with other metabolic abnormalities // Nephron. 1990. V. 56. P. 379—386.
12. Mochhala S.H., Sayer J.A., Carr A., Simmons N.L. Renal calcium stones: insights from the control of bone mineralization // Exp. Physiol. 2008. V. 93, № 1. P. 43—49.
13. Roberts N.B., Dutton J., Helliwell T. et al. Pyrophosphate in synovial fluid and urine and its relationship to urinary risk factors for stone disease // Ann. Clin. Biochem. 1992. V. 29. P. 529—534.
14. Russell R.G. Metabolism of inorganic pyrophosphate (PPi) // Arthritis Rheum. 1976. V. 19, Suppl. 3. P. 465—478.
15. Wikström B., Danielson B.G., Ljunghall S. et al. Urinary pyrophosphate excretion in renal stone formers with normal and impaired renal acidification // World J. Urol. 1983. V. 1. P. 150—154.

Поступила в редакцию 20.09.2010 г.

Утверждена к печати 22.12.2010 г.

Сведения об авторах

А.Ю. Жариков — канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии АГМУ (г. Барнаул).

Я.Ф. Зверев — д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии АГМУ (г. Барнаул).

В.В. Лампатов — д-р биол. наук, профессор кафедры фармакологии АГМУ (г. Барнаул).

В.М. Брюханов — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии АГМУ (г. Барнаул).

О.В. Азарова — канд. биол. наук, доцент, зав. кафедрой общей химии АГМУ (г. Барнаул).

О.С. Талалаева — канд. мед. наук, ассистент кафедры фармакологии АГМУ (г. Барнаул).

А.В. Кудинов — аспирант кафедры фармакологии АГМУ (г. Барнаул).

Ю.Г. Мотин — канд. мед. наук, ассистент кафедры гистологии АГМУ (г. Барнаул).

Для корреспонденции

Жариков Александр Юрьевич, тел.: 8 (3852) 26-08-29, 8-913-082-5477; e-mail: zharikov_a_y@mail.ru