



Порушення пуринового обміну в етіопатогенезі уратного нефролітіазу

С. І. Воротинцев¹^{ID}^{E,F}, А. І. Білай¹^{ID}^{B,C,D}, І. М. Білай¹^{ID}^{*A,C,D,E}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – поліетіологічне урологічне захворювання, причинами якого можуть бути екзогенні й ендогенні фактори, включаючи спадковий. Характеризується воно появою каменів у нирках і сечових шляхах, схильністю до рецидивування, часто тяжким перебігом. Майже 25 % каменів складаються з сечової кислоти (СК). Провідну роль у патогенезі уратного нефролітіазу (УН) відіграють порушення пуринового обміну, що виявляють за розвитком гіперурикемії (ГУ) та гіперурикурії.

Мета роботи – огляд сучасної фахової літератури щодо ролі порушень пуринового обміну в етіопатогенезі УН.

Результати. Виникнення УН залежить від сталості рН кислої сечі, зменшення діурезу, ГУ та гіперурикурії. СК – кінцевий метаболіт пуринового обміну та головна каменеутворювальна субстанція у хворих на УН. ГУ виникає через некомпенсовані порушення пуринового обміну при зменшенні ниркової секреції та кишкового уриколізу (шлях екскреції), надлишкового надходження пуринових основ в організм та посиленого синтезу їх *in vivo* (метаболічний шлях).

Лимонна кислота, як один з основних метаболітів циклу трикарбонових кислот (ЦТК), через відповідні субстрати пов'язана з утворенням пуринів і метаболітом амінокислотного обміну глутаміном. ЦТК поєднаний із циклами сечовини, гліоксилатних і пуринових основ через α -кетоглутарову кислоту. Вона є субстратом лимонної кислоти та впливає на синтез глутамату, який з'єднується з аміаком з утворенням глутаміну, що використовується в циклі синтезу пуринів.

Висновки. Встановлена роль і діагностичне значення розладів пуринового обміну, порушень ЦТК (лимонна кислота), амінокислотного обміну (глутамін), активності ксантиноксидази – ключового ферменту в синтезі пуринів, що проходить через ЦТК за участі його метаболіту α -кетоглутарату. ЦТК пов'язаний із глутаміном, що багатий на азот, необхідний для синтезу пуринових основ.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, уратний нефролітіаз, гіперурикемія, сечова кислота, пошкодження нирок, пуриновий обмін.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 1(41). С. 90–97

Disorder of purine metabolism in the etiopathogenesis of urate nephrolithiasis

S. I. Vorotyntsev, A. I. Bilai, I. M. Bilai

Urinary stone disease (USD) is a polyetiological urological disease caused by both exogenous and endogenous factors, including hereditary ones. It is characterized by the appearance of stones in the kidneys and urinary tract, and a tendency to relapse, often with a severe course. Almost 25 % of stones consist of uric acid (UA). The leading role in the pathogenesis of urate nephrolithiasis (UN) is played by disorders of purine metabolism, which are characterized by the development of hyperuricemia (HU) and hyperuricuria.

The aim of the work is to review modern literary sources on the role of purine metabolism disorders in the etiopathogenesis of UN.

Results. The development of UN depends on the constancy of the acidic urine pH, as well as on a decrease in diuresis, HU and hyperuricuria. UA is the final metabolite of purine metabolism and the main stone-forming substance in patients with UN. HU develops both due to uncompensated disorders of purine metabolism with a decrease in renal secretion and intestinal urololysis (excretion pathway) and excessive intake of purine bases in the body and their increased synthesis *in vivo* (metabolic pathway).

Citric acid, as one of the main metabolites of the tricarboxylic acid (TCA) cycle, is connected through the corresponding substrates to the formation of purines and the metabolite of amino acid metabolism, glutamine. TCA is connected to the cycles of urea, glyoxylate and purine bases through α -ketoglutaric acid. It is a substrate of citric acid, and it affects the synthesis of glutamate, which combines with ammonia to form glutamine, used in the cycle of purine synthesis.

Conclusions. The role and diagnostic value of purine metabolism upsets, disorders of the TCA (citric acid), amino acid metabolism (glutamine), the activity of xanthine oxidase is a key enzyme in purine synthesis which passes through TCA with the participation of its

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/273835>

UDC 616.613-003.7-02:616-008.83:547.857

DOI: [10.14739/2409-2932.2023.1.273835](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.273835)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 90–97

Key words: urolithiasis, urate nephrolithiasis, hyperuricemia, uric acid, kidney damage, purine metabolism.

*E-mail: belay250455@gmail.com

Received: 10.01.2023 // Revised: 13.02.2023 // Accepted: 16.02.2023

metabolite α -ketoglutarate, have been established. TCA is bound to glutamine, rich in nitrogen, which is necessary for the synthesis of purine bases.

Key words: urolithiasis, urate nephrolithiasis, hyperuricemia, uric acid, kidney damage, purine metabolism.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 90–97

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – поширене захворювання, що найчастіше діагностують в осіб працездатного віку [1]. В Європі цю патологію щорічно виявляють у майже 2 000 пацієнтів на 1 млн населення, тобто від 0,1 % до 0,4 % від загальної кількості жителів. Залежно від місця проживання на СКХ страждають від 5 % до 10 % жителів європейського континенту [2]. На нефролітіаз у всьому світі хворіють 9,6 % населення. Серед урологічної патології СКХ становить 40 %, чоловіки хворіють у 2–3 рази частіше, ніж жінки, найбільше хворих – працездатного віку (від 30 до 40 років) [3]. При СКХ частота рецидиву становить до 60 %. В Україні в 2017 році це захворювання зафіксовано в 566,4 пацієнта на 100 000 населення, а з-поміж осіб похилого та старечого віку – 1111,7 на 100 000 населення [4].

Нефролітіаз в Україні посідає друге місце серед усіх урологічних захворювань після сечових інфекцій [5,6]. Загалом у світі каменеутворення виявляють у 1500–2000 випадках на 1 млн населення [7]. З-поміж причин смертності від урологічних захворювань СКХ посідає друге місце [1,8,9].

СКХ – поліетіологічне захворювання, причини якого досі остаточно не з'ясовано. Про цю патологію відомо багато, але вичерпно не вивчено причини каменеутворення, етіологію та патогенез, особливості профілактики [6,7].

Уратний нефролітіаз (УН) – урологічна патологія, причинами якої можуть бути екзогенні й ендогенні фактори, включаючи спадковий. Характеризується УН появою уратних каменів у нирках і сечових шляхах, схильністю до рецидивування, часто тяжким перебігом [5,8]. Майже 25 % каменів складаються з сечової кислоти (СК). На УН нині хворіють до 20–30 % пацієнтів (у 1950 роки – 5–10 %), тобто спостерігають тенденцію до збільшення випадків виявлення цього захворювання. Провідну роль у патогенезі УН відіграють порушення пуринового обміну, що виявляють за розвитком гіперурикемії (ГУ) та гіперурикурії [5,10].

Попри чималі успіхи у вивченні етіології та патогенезу УН, недостатньо досліджено порушення пуринового обміну, остаточно не доведено роль інгібіторів кристалізації та маркерів екскреції каменеутворювальних сполук. Відкритими залишаються питання щодо діагностики та лікування цієї патології, диференційованого призначення лікарських засобів, що могли б впливати на окремі ланки пуринового метаболізму.

Мета роботи

Огляд сучасної фахової літератури щодо ролі порушень пуринового обміну в етіопатогенезі УН.

Відомо, що УН – вид СКХ, коли камені містять СК та її солі, як-от урат натрію, урат амонію, дигідрат СК

і безводну СК. Частота УН становить до 5–40 % від загальної захворюваності на СКХ. Це захворювання втричі частіше виявляють в осіб, які займаються розумовою працею, ніж фізичною; чоловіки втричі частіше за жінок хворіють на УН, а частота рецидивів сягає 60–70 % [11].

Єдиної теорії патогенезу УН немає. Процес утворення уратних каменів дуже складний, пов'язаний із багатогранністю фізико-хімічних процесів у нирках, сечових шляхах. УН вважають патологією, що пов'язана з мультиетіологічністю, метаболічними, гормональними та генетичними порушеннями не тільки в сечовидільній системі, але й у шлунково-кишковому тракті [12].

Нині чимало уваги приділяють «немодифікованим» факторам в етіології УН, а саме географічному розташуванню, етнічним і генетичним факторам, статі. Науковий інтерес викликають і «модифіковані» фактори: цукровий діабет, метаболічний синдром, ожиріння, артеріальна гіпертензія тощо [13].

Найбільш значущими причинами виникнення УН нині вважають сучасний спосіб життя, шкідливі звички в дієтичному харчуванні, нервові перенапруження, що спричиняють зміни біохімічних процесів у хворого [11,14].

До факторів, що можуть спричинити появу уратних каменів, належать ферменто- та тубулопатії хворого (генетичні фактори), соціально-побутові, кліматичні, географічні, професійні причини [11].

У патогенетичному аспекті УН – поліетіологічне захворювання, що може бути спровоковане ендогенними й екзогенними факторами, характеризується утворенням уратних каменів у нирках і сечових шляхах, часто рецидивує та має тяжкий перебіг [15,16]. Розрізняють 2 типи утворення уратних каменів:

1. формального генезу – колоїдна теорія, що ґрунтується на утворенні в центрі каменю колоїду, навколо якого відбувається атипова кристалізація (теорія кристалізації); це вказує на кількісні та якісні зміни солей у сечі;

2. каузального генезу – вплив екзогенних і ендогенних факторів. На утворення уратних каменів впливає зміна рН сечі в кислий бік і рівнів неорганічного фосфату, кальцію, СК. До сполук, що порушують процеси кристалізації, належать колаген, пірвіноградна кислота, мукопротеїди та речовини, які активують екскрецію каменеутворювальних сполук, – цитрати, гіпурова кислота, креатинін, сечовина [17].

Отже, УН – поліетіологічна патологія, що виникає внаслідок дії ендогенних та екзогенних факторів, залежить від сталості рН кислоти сечі, зменшення діурезу, ГУ та гіперурикурії [18].

Провідним чинником у патогенезі УН є стійка кисла сеча. СК має слабокислотну характеристику, розчинна в лужному та слабокислому середовищах. При змен-



Рис. 1. Можливий генез УН.

шенні рН сечі розчинність СК знижується, що активує екскрецію каменеутворювальних сполук. Якщо рН сечі становить 6,5, кристалізація не відбувається. Коли рівень рН сечі дорівнює 5,5, кристалізація може відбуватися при екскреції сечі до 0,8 г/л, а при рН сечі 4,5 – до 0,25 г/л. За таких умов уратні камені, що містять урат амонію та урат натрію, можуть виявлятися при слабкокислому рН сечі на відміну від конкрементів, до складу яких входять безводна СК і дигідрат СК [19].

Показано, що основними шляхами активного утворення СК є тканинний розпад, утворення з пуринів їжі та синтезованих в організмі хворого пуринів. Ці дослідження підтверджують, що УН виникає здебільшого внаслідок розладів пуринового обміну [20].

Рівень СК в організмі людини може коливатися в таких варіантах:

- 1) нормальний вміст СК у сироватці крові при нормальній продукції та екскреції;
- 2) нормальний вміст СК у сироватці крові при звичайній продукції в печінці та підвищеному виділенні нирками з організму;
- 3) підвищений рівень СК у сироватці крові при збільшенні продукції печінкою та нормальним виведенням нирками;
- 4) збільшення СК у сироватці крові та одночасне підвищення її продукції печінкою, висока екскреція нирками, що свідчить про значні порушення пуринового обміну;
- 5) гіперурикемія при нормальному синтезі в печінці та зниженні екскреції нирками, одночасному зменшенні функціонального стану нирок [11].

Відомо, що СК – кінцевий метаболіт у складному біохімічному процесі пуринового обміну, в якому беруть участь різноманітні ферменти. Пуринові основи утворю-

ються в організмі людини в результаті синтезу пуринів *de novo*, розщеплення нуклеопротейдів аліментарного походження, катаболізму нуклеопротейдів власних клітин людини. Синтез пуринів проходить через цикл трикарбонових кислот (ЦТК) за участі його складового метаболіту α -кетоглутарової кислоти. Цикл Кребса пов'язаний з амінокислотним обміном, що вказує на утворення пуринів через глутамат, далі – глутамін, який багатий на азот, необхідний для синтезу пуринових основ [20].

Показано, що каменеутворення при УН відбувається за трьома патогенетичними механізмами, як-от низький діурез із недостатнім вживанням рідини, гіперурикозурія, кисла рН сечі (рис. 1) [11].

Доведено також, що при рН сечі <5,5 може відбуватися найінтенсивніше каменеутворення. Можливо, навіть при нормальному рівні СК у сироватці крові хворого низький рН сечі (<5,5) викликає кристалізацію солей СК та утворення каменів при УН [21].

Серед основних причин ацидифікації сечі в хворих на УН – зменшення екскреції іонів амонію з сечею та збільшення загальної екскреції кислот із сечею [21].

Встановлено, що у хворих на УН виявили підвищення СК у сироватці крові, зменшення рівня глутаміну та лимонної кислоти в сироватці крові, рівня натрію та калію в сечі. Суттєво підвищений рівень аміаку щодо калію та натрію вказує на стійкий ацидоз сечі [11].

Збільшення утворення СК може відбуватися при ензимних розладах:

- а) підвищена активність ксантиноксидази, що окиснює гіпоксантин у ксантин, а потім СК;
- б) збільшення активності фосфорибозилпірофосфатсинтетази (ФРПФС), що активує утворення фосфорибо-

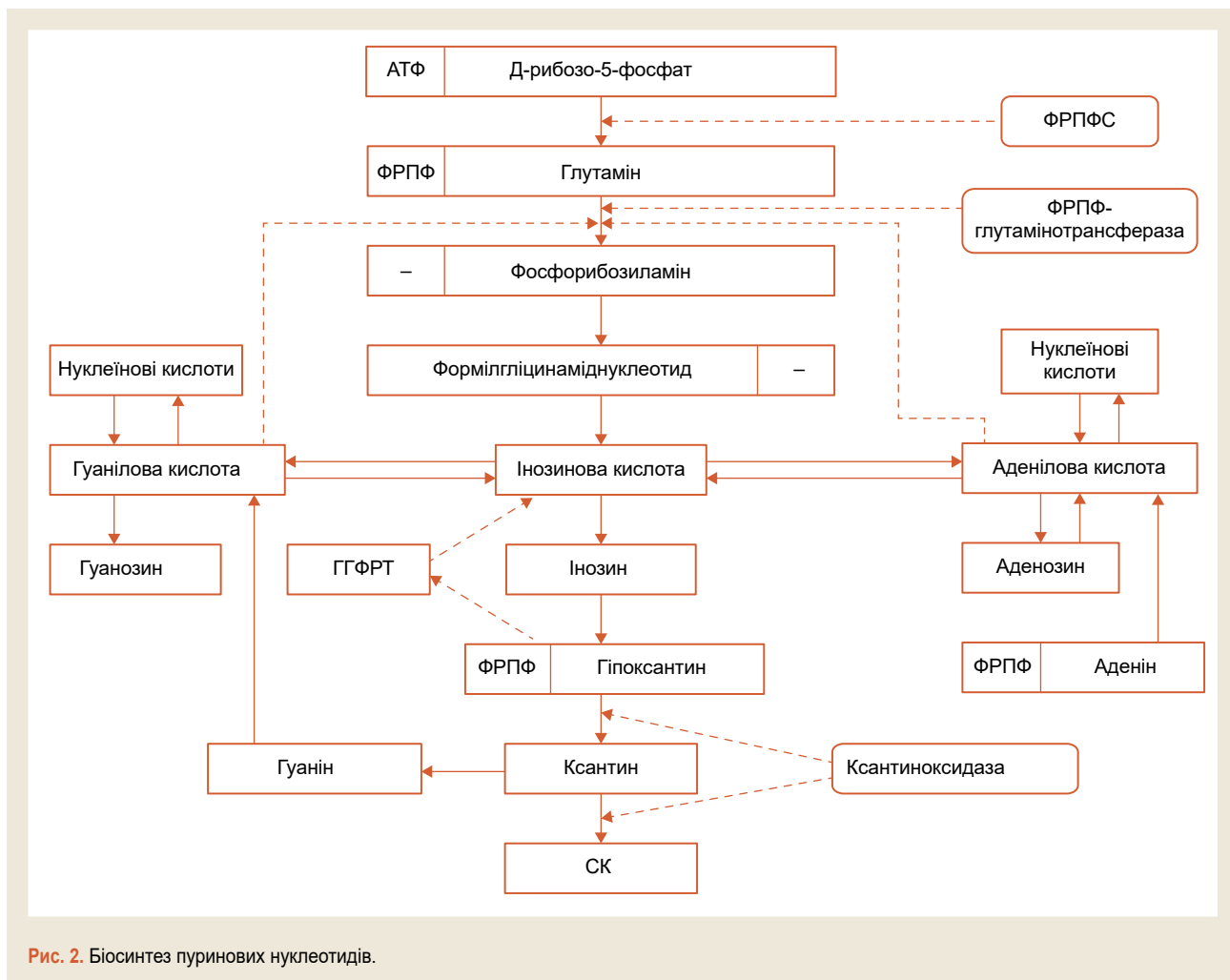


Рис. 2. Біосинтез пуринових нуклеотидів.

зилпірофосфату (ФРПФ) з аденозинтрифосфату (АТФ) і рибозо-5-фосфату;

в) зменшення активності урикази, що спричиняє перехід СК в алантоїн;

г) зменшення активності гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази (ГГФРТ), що зумовлює перехід пуринів гіпоксантину та гуаніну в нуклеотиди інозин- та гуанозинмонофосфат;

д) дефіцит глутамінази, що перетворює глутамін у глутамінову кислоту та аміак [20].

Виявили, що основні джерела утворення пуринових нуклеотидів – ФРПФ і глутамін, з яких синтезується інозинова кислота (рис. 2). Біотрансформація цього метаболіту відбувається шляхом катаболізму на гіпоксантин, ксантин і СК [22]. Пригнічення ФРПФ і гіпоксантину за допомогою ГГФРТ із синтезом інозинової кислоти та деяких похідних нуклеотидів встановлює рівновагу цих біохімічних реакцій. Водночас перетворення гіпоксантину в ксантин і далі в СК активує фермент ксантинооксидаза, що бере участь у синтезі СК – кінцевого метаболіту пуринів. За таких умов стимуляторами активності ксантинооксидази є інтерферон та молібдати. Молібден стимулює ксантинооксидазу, а інтерферон спричиняє експресію генів, що кодують її утворення [22].

У синтезі супероксиду та пероксинітритів, що можуть негативно впливати на дезоксирибонуклеїнові кислоти, білкові молекули мембран клітин, збільшувати клітинну малігнізацію та апоптоз, беруть участь ферменти синтезу азоту оксиду та ксантинооксидаза [23].

Ксантинооксидаза – біомаркер під час лікування розладів пуринового обміну та ГУ. Це ключовий ензим, що бере участь у синтезі СК. Підвищена активність ксантинооксидази може призводити до прогресування оксидантного стресу внаслідок утворення перекису водню та супероксид-аніону. Активні форми кисню утворюються при відновленні кисню у флавіновому центрі: супероксидний аніонрадикал і перекис водню. Реакція Габера–Вейса і Фентона ґрунтується на перетворенні клітинних форм кисню на гідроксильні радикали за допомогою хелатного заліза. Унікальність цього процесу полягає в надлишковій активності ксантинооксидази, коли синтезуються СК та активні форми кисню. Цей механізм спричиняв розлади пуринового метаболізму та окисне пошкодження тканин нирки [23].

Підвищений рівень СК – некомпенсований розлад обміну пуринових основ [24]. ГУ може бути при зниженні кліткового уриколізу та секреції нирок (процес екскреції). Підвищення рівня СК виявляють у разі надлишку вели-

кислота (глутамат) з'єднується з аміаком, утворюється глутамін, який може бути використаний у циклі синтезу сечовини або в циклі синтезу пуринів [29].

Каменеутворення при СКХ посилюють різні патологічні стани, як-от діарея, подагра, хвороба Гірке, метаболічний синдром, гемолітична анемія, онкологічні захворювання, синдром Леша–Ніхана, дегідратація, а також вживання великої кількості тваринних білків, справжня поліцитемія тощо [11].

Значна ГУ в організмі хворого може виникати в результаті швидкого включення аміаку в субстрати для побудови пуринового ядра, зменшення екскреції пуринових основ внаслідок посиленої реабсорбції уратних сполук, а також зменшення екскреції СК через розлади функціонального стану печінки та накопичення уратних комплексів. Усі ці процеси порушень пуринового обміну, утворення СК контролюються на генетичному рівні [25].

У результаті розладів пуринового метаболізму виникає гіперпродукція СК – ГУ та гіперурикурія. Каміні, що складаються із СК, солей СК, ксантину, утворюються при порушенні пуринового обміну в нирках [30]. Через розлади пуринового обміну може виникати подагра, що може залежати від виникнення УН. Коморбідність СКХ і подагри сягає 58 % випадків [17,31].

Отже, здійснили науково-теоретичне узагальнення та вирішили актуальне науково-прикладне завдання урології, зокрема визначили роль і діагностичне значення розладів пуринового обміну, порушень циклу Кребса й амінокислотного метаболізму в патогенезі формування уратних камінів. У хворих на УН головною каменеутворювальною субстанцією є СК. Рівень ГУ та гіперурикурії може зростати в пацієнтів із метаболічним синдромом, артеріальною гіпертензією, ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, порушеннями ліпідного обміну й атеросклерозом, тісно пов'язаний із цією патологією. Рівень СК у сироватці крові та сечі асоційований із комплексом критеріїв, що характерні для метаболічного синдрому. Тому удосконалення діагностики та лікування УН є актуальним питанням в урології, необхідною умовою та важливим розділом алгоритму метафілактики СКХ.

Висновки

1. УН – поліетіологічне захворювання обміну речовин, причинами якого можуть бути ендогенні й екзогенні фактори, характеризується утворенням уратних камінів у нирках і сечових шляхах, схильне до рецидивування та має тяжкий перебіг.

2. СК – кінцевий метаболіт у складному біохімічному процесі пуринового обміну та головна каменеутворювальна субстанція у хворих на УН.

3. Виникнення УН залежить від кислоти рН сечі, зменшення діурезу, ГУ та гіперурикурії.

4. ГУ – некомпенсовані порушення пуринового обміну при зменшенні ниркової секреції, кишкового уриколізу (шлях екскреції), надлишковому надходженні пуринових основ в організм і посиленому їх синтезі *in vivo* (метаболічний шлях).

5. Встановлена роль і діагностичне значення порушень пуринового обміну, ЦТК (лимонна кислота), амінокислотного обміну (глутамін), активності ксантиноксидази – ключового ферменту в синтезі пуринів, який проходить через ЦТК за участі його метаболіту α -кетоглутарової кислоти. ЦТК пов'язаний із глутаміном, багатим на азот, необхідний для синтезу пуринових основ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflict of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Воротинцев С. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9159-6617](https://orcid.org/0000-0002-9159-6617)

Білай А. І., канд. мед. наук, асистент каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7510-6684](https://orcid.org/0000-0001-7510-6684)

Білай І. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7574-4093](https://orcid.org/0000-0002-7574-4093)

Information about authors:

Vorotyntsev S. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bilay A. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bilay I. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy, and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Дискриминантний аналіз як метод підтримки прийняття рішення в медичних дослідженнях на прикладі іммуноферментного аналізу у больних мочекаменной болезнью / Л. Н. Сергеева, Г. В. Бачурин, Т. В. Строгонова, Ю. С. Коломоец. *Georgian Medical News*. 2021. № 7-8. С. 147-153.
- [2] Heers H., Turney B. W. Trends in urological stone disease: a 5-year update of hospital episode statistics. *BJU international*. 2016. Vol. 118, Iss. 5. P. 785-789. <https://doi.org/10.1111/bju.13520>
- [3] Возіанов О. С. Результати лікування хворих на уретеролітіаз методом екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії на апараті Siemens Modularis Uro. *Здоров'я чоловіка*. 2021. № 1. С. 24-26.
- [4] Мочекислая гиперкристаллурия и ее роль в формировании почечных конкрементов / В. В. Черненко, Д. В. Черненко, Н. И. Желтовская, В. И. Савчук. *Урология*. 2017. Т. 21, № 1. С. 6-9.
- [5] Сучасний погляд на бездренажну перкутанну нефролітотрипсію / С. О. Возіанов, А. І. Сагалевич, А. І. Бойко та ін. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 4. С. 575-582. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.226895>
- [6] Возіанов С. О., Сайдакова Н. О., Старцева Л. М. Стан та перспективи розвитку урологічної служби в Україні. *Урологія*. 2013. Т. 17, № 3. С. 89-95.
- [7] Черненко В. В., Черненко Д. В. Підвищення ефективності реабілітації у хворих на сечокам'яну хворобу після проведення літотрипсії. *Урологія*. 2015. Т. 19, № 4. С. 14-20.
- [8] Влияние алиментарных факторов на рН мочи / В. П. Стусь, Н. Н. Моисеенко, М. В. Жбаков, В. В. Ехалов. *Urologiya*. 2020. Т. 24, № 4. С. 335-343.
- [9] Бачурин Г. В., Коломоец Ю. С. Результати використання предикторів запалення у хворих на сечокам'яну хворобу. *Здоров'я чоловіка*. 2020. № 1. С. 71-74.
- [10] Нові можливості в корекції гіперурикемії у хворих на сечокам'яну хворобу та сечокислу гіперкристалурію / В. В. Черненко, В. Й. Савчук, Н. І. Желтовська та ін. *Здоров'я чоловіка*. 2019. № 3. С. 70-74.

- [11] Medical management of kidney stones: AUA guideline / M. S. Pearle, D. S. Goldfarb, D. G. Assimos et al. *The Journal of urology*. 2014. Vol. 192, Iss. 2. P. 316-324. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.006>
- [12] Leanez Jiménez M., Candau Vargas-Zúñiga F., Reina Ruiz C. La litiasis urinaria como enfermedad sistémica [Urinary lithiasis as a systemic disease]. *Archivos españoles de urología*. 2017. Vol. 70, Iss. 1. P. 28-39.
- [13] Romero V., Akpınar H., Assimos D. G. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Reviews in urology*. 2010. Vol. 12, Iss. 2-3. P. e86-e96.
- [14] Oh C., Kim H. S., No J. K. Impact of dining out on nutritional intake and metabolic syndrome risk factors: data from the 2011 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *The British journal of nutrition*. 2015. Vol. 113, Iss. 3. P. 473-478. <https://doi.org/10.1017/S0007114514003870>
- [15] Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline / H. A. Fink, T. J. Wilt, K. E. Eidman et al. *Annals of internal medicine*. 2013. Vol. 158, Iss. 7. P. 535-543. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00005>
- [16] Approche pratique de la lithiase rénale: duo entre généralistes et spécialistes [Renal stone disease: collaborative management between primary care and specialized physicians] / T. Hernandez, C. Stoermann Chopard, O. Bonny et al. *Revue medicale Suisse*. 2013. Vol. 9, Iss. 375. P. 456-461.
- [17] Changes in stone composition over two decades: evaluation of over 10,000 stone analyses / R. Moses, V. M. Jr Pais, M. Ursiny et al. *Urolithiasis*. 2015. Vol. 43, Iss. 2. P. 135-139. <https://doi.org/10.1007/s00240-015-0756-6>
- [18] EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis / C. Türk, A. Petřík, K. Sarica et al. *European urology*. 2016. Vol. 69, Iss. 3. P. 475-482. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.041>
- [19] Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi / O. El-Gamal, M. El-Bendary, M. Ragab, M. Rasheed. *Urological research*. 2012. Vol. 40, Iss. 3. P. 219-224. <https://doi.org/10.1007/s00240-011-0406-6>
- [20] EAU Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology. 2022. URL : <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>
- [21] Bhadoria A. Metabolic syndrome and associated risk factors. *Journal of Family and Community Medicine*. 2015. Vol. 22, Iss. 1. P. 57. <https://doi.org/10.4103/2230-8229.149593>
- [22] Синяченко О. В. Ігнатенко Т. А. Мухін І. В. Клініко-лабораторні аспекти пуринового обміну: норма і патологія. *Медицина залізничного транспорту України*. 2004. № 1. С. 96-100.
- [23] Dapagliflozin and xanthine oxidase inhibitors improve insulin resistance and modulate renal glucose and urate transport in metabolic syndrome / H. Y. Ng, F. F. Leung, W. H. Kuo et al. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2021. Vol. 48, Iss. 12. P. 1603-1612. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13574>
- [24] Li L., Zhang Y., Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *American journal of translational research*. 2020. Vol. 12, Iss. 7. P. 3167-3181.
- [25] Uric acid in CKD: has the jury come to the verdict? / B. Bonino, G. Leoncini, E. Russo et al. *Journal of nephrology*. 2020. Vol. 33, Iss. 4. P. 715-724. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00702-7>
- [26] Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations / L. G. Sanchez-Lozada, B. Rodriguez-Iturbe, E. E. Kelley et al. *American journal of hypertension*. 2020. Vol. 33, Iss. 7. P. 583-594. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa044>
- [27] Lee S. J., Oh B. K., Sung K. C. Uric acid and cardiometabolic diseases. *Clinical hypertension*. 2020. Vol. 26. P. 13. <https://doi.org/10.1186/s40885-020-00146-y>
- [28] Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines / A. Skolarikos, M. Straub, T. Knoll et al. *European urology*. 2015. Vol. 67, Iss. 4. P. 750-763. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.029>
- [29] Metabolic evaluation of urinary lithiasis: what urologists should know and do / J. Letendre, J. Cloutier, L. Villa, L. Valiquette. *World journal of urology*. 2015. Vol. 33, Iss. 2. P. 171-178. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1442-y>
- [30] Copur S., Demiray A., Kanbay M. Uric acid in metabolic syndrome: Does uric acid have a definitive role?. *European journal of internal medicine*. 2022. Vol. 103. P. 4-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.04.022>
- [31] Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study / G. S. Marchini, C. Sarkissian, D. Tian et al. *The Journal of urology*. 2013. Vol. 189, Iss. 4. P. 1334-1339. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.09.102>

References

- [1] Sergeeva, L., Bachurin, G. Stroganova, T., & Kolomoets, Yu. (2021). Diskriminantnyi analiz kak metod podderzhki priyatiya resheniya v meditsinskikh issledovaniyakh na primere immunofermentnogo analiza u bolnykh mochekamennoi boleznью [Discriminant analysis as a supporting method of decision-making in medical investigations on the example of the enzyme immunoassay in patients with urolithiasis]. *Georgian Medical News*, (7-8), 147-153. [in Russian].
- [2] Heers, H., & Turney, B. W. (2016). Trends in urological stone disease: a 5-year update of hospital episode statistics. *BJU international*, 118(5), 785-789. <https://doi.org/10.1111/bju.13520>
- [3] Vozianov, O. S. (2021). Rezultaty likuvannya khvorykh na ureterolitiaz metodom ekstrakorporalnoi udarno-boivlovi litotripsii na aparati Siemens Modularis Uro [Results of treatment of patients with ureterolithiasis by extracorporeal shock wave lithotripsy on Siemens Modularis Uro]. *Zdorovia cholovika*, (1), 24-26. [in Ukrainian].
- [4] Chernenko V. V., Chernenko D. V., Zheltovska N. I., & Savchuk V. I. (2017). Mochekislaya giperkristalluriya i ee rol v formirovani pochechnykh konkrementov [Urate hypercrystalluria and its role in formation of renal concrements]. *Urolohiia*, 21(1), 6-9. [in Russian].
- [5] Vozianov, S. O., Sahalevych, A. I., Boiko, A. I., Haiseniuk, F. Z., Kohut, V. V., Dzhuran, B. V., & Sosnin, M. D. (2021). Suchasnyi pohliad na bezdrenazhnu perkutannu nefrolitotripsiiu [A modern view on tubeless percutaneous nephrolithotomy]. *Zaporozhye medical journal*, 23(4), 575-582. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.226895>
- [6] Vozianov, S. O., Saidakova, N. O., & Startseva, L. N. (2013). Stan ta perspektyvy rozvytku urolohiichnoi sluzhby v Ukraini [The state and perspectives for the development of the urologic service in Ukraine]. *Urolohiia*, 17(3), 89-95. [in Ukrainian].
- [7] Chernenko, V. V., & Chernenko, D. V. (2015). Pidvyschennia efektyvnosti reabilitatsii u khvorykh na sechokamianu khvorobu pislia provedennia litotripsii [Improving the efficiency of the rehabilitation of patients with urolithiasis after lithotripsy]. *Urolohiia*, 19(4), 14-20. [in Ukrainian].
- [8] Stus, V. P., Moiseenko, N. N., Zhbakov, M. V., & Ehalov, V. V. (2020). Vliyanie alimentarnykh faktorov na rN mochi [Effect of alimental factors on urine pH]. *Urologiya*, 24(4), 335-343. [in Ukrainian].
- [9] Bachurin, H., & Kolomoets, Yu. (2020). Rezultaty vykorystannia pre-dyktoriv zapalennia u khvorykh na sechokamianu khvorobu [Results of application of predictors of inflammation in patients with urolithiasis]. *Zdorovia cholovika*, (1), 71-74. [in Ukrainian].
- [10] Chernenko, V. V., Savchuk, V. Y., Zheltovska, N. I., Chernenko, D. V., & Bondarenko, Yu. M. (2019). Novi mozhlyvosti v korektsii hiperurykemii u khvorykh na sechokamianu khvorobu ta sechokyslu hiperkristalluriu [Current possibilities in the correction of hyperuricemia in patients with urolithiasis and uric acid hypercrystallization]. *Zdorovia cholovika*, (3), 70-74. [in Ukrainian].
- [11] Pearle, M. S., Goldfarb, D. S., Assimos, D. G., Curhan, G., Den- nu-Ciocca, C. J., Matlaga, B. R., Monga, M., Penniston, K. L., Preminger, G. M., Turk, T. M., White, J. R., & American Urological Association (2014). Medical management of kidney stones: AUA guideline. *The Journal of urology*, 192(2), 316-324. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.006>
- [12] Leanez Jiménez M., Candau Vargas-Zúñiga F., & Reina Ruiz, C. (2017). La litiasis urinaria como enfermedad sistémica [Urinary lithiasis as a systemic disease]. *Archivos españoles de urología*, 70(1), 28-39.
- [13] Romero, V., Akpınar, H., & Assimos, D. G. (2010). Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Reviews in urology*, 12(2-3), e86-e96.
- [14] Oh, C., Kim, H. S., & No, J. K. (2015). Impact of dining out on nutritional intake and metabolic syndrome risk factors: data from the 2011 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *The British journal of nutrition*, 113(3), 473-478. <https://doi.org/10.1017/S0007114514003870>
- [15] Fink, H. A., Wilt, T. J., Eidman, K. E., Garimella, P. S., MacDonald, R., Rutks, I. R., Brasure, M., Kane, R. L., Ouellette, J., & Monga, M. (2013). Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Annals of internal medicine*, 158(7), 535-543. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00005>
- [16] Hernandez, T., Stoermann Chopard, C., Bonny, O., Iselin, C., Martin, P. Y., & Jaeger, P. (2013). Approche pratique de la lithiase rénale: duo entre généralistes et spécialistes [Renal stone disease: collaborative management between primary care and specialized physicians]. *Revue medicale suisse*, 9(375), 456-461.

- [17] Moses, R., Pais, V. M., Jr, Ursiny, M., Prien, E. L., Jr, Miller, N., & Eisner, B. H. (2015). Changes in stone composition over two decades: evaluation of over 10,000 stone analyses. *Urolithiasis*, 43(2), 135-139. <https://doi.org/10.1007/s00240-015-0756-6>
- [18] Türk, C., Petřík, A., Sarica, K., Seitz, C., Skolarikos, A., Straub, M., & Knoll, T. (2016). EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *European urology*, 69(3), 475-482. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.041>
- [19] El-Gamal, O., El-Bendary, M., Ragab, M., & Rasheed, M. (2012). Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi. *Urological research*, 40(3), 219-224. <https://doi.org/10.1007/s00240-011-0406-6>
- [20] European Association of Urology. (2022). *EAU Guidelines on Urolithiasis*. <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>
- [21] Bhadoria, A. (2015). Metabolic syndrome and associated risk factors. *Journal of Family and Community Medicine*, 22(1), 57. <https://doi.org/10.4103/2230-8229.149593>
- [22] Syniachenko, O. V. Ihnatenko, T. A., & Mukhin, I. V. (2004). Kliniko-laboratorni aspekty purynovoho obminu: norma i patolohiia [Clinic-laboratory aspects of the purine exchange: the norm and pathology]. *Medytsyna zaliznychnoho transportu Ukrainy*, (1), 96-100. [in Ukrainian].
- [23] Ng, H. Y., Leung, F. F., Kuo, W. H., Lee, W. C., & Lee, C. T. (2021). Dapagliflozin and xanthine oxidase inhibitors improve insulin resistance and modulate renal glucose and urate transport in metabolic syndrome. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 48(12), 1603-1612. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13574>
- [24] Li, L., Zhang, Y., & Zeng, C. (2020). Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *American journal of translational research*, 12(7), 3167-3181.
- [25] Bonino, B., Leoncini, G., Russo, E., Pontremoli, R., & Viazzi, F. (2020). Uric acid in CKD: has the jury come to the verdict?. *Journal of nephrology*, 33(4), 715-724. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00702-7>
- [26] Sanchez-Lozada, L. G., Rodriguez-Iturbe, B., Kelley, E. E., Nakagawa, T., Madero, M., Feig, D. I., Borghi, C., Piani, F., Cara-Fuentes, G., Bjornstad, P., Lanaspá, M. A., & Johnson, R. J. (2020). Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations. *American journal of hypertension*, 33(7), 583-594. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa044>
- [27] Lee, S. J., Oh, B. K., & Sung, K. C. (2020). Uric acid and cardiometabolic diseases. *Clinical hypertension*, 26, 13. <https://doi.org/10.1186/s40885-020-00146-y>
- [28] Skolarikos, A., Straub, M., Knoll, T., Sarica, K., Seitz, C., Petřík, A., & Türk, C. (2015). Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *European urology*, 67(4), 750-763. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.029>
- [29] Letendre, J., Cloutier, J., Villa, L., & Valiquette, L. (2015). Metabolic evaluation of urinary lithiasis: what urologists should know and do. *World journal of urology*, 33(2), 171-178. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1442-y>
- [30] Copur, S., Demiray, A., & Kanbay, M. (2022). Uric acid in metabolic syndrome: Does uric acid have a definitive role?. *European journal of internal medicine*, 103, 4-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.04.022>
- [31] Marchini, G. S., Sarkissian, C., Tian, D., Gebreselassie, S., & Monga, M. (2013). Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study. *The Journal of urology*, 189(4), 1334-1339. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.09.102>