© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, О.С.Талалаева, В.В.Лампатов, А.Ю.Жариков, С.В.Талалаев, Я.С.Булгакова, 2008
УДК 616.613-003.7:612.015.32]-092.4

*Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов, О.С. Талалаева, В.В. Лампатов,
А.Ю. Жариков, С.В. Талалаев, Я.С. Булгакова*

О РОЛИ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕФРОЛИТИАЗА

*Ya.F. Zverev, V.M. Bryukhanov, O.S. Talalaeva, V.V. Lampatov, A.Yu. Zharikov,
S.V. Talalaev, Ya.S. Bulgakova*

ON THE ROLE OF PROCESSES OF FREE RADICAL OXIDATION IN THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL NEPHROLITHIASIS

Кафедры фармакологии и гистологии Алтайского государственного медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось изучение процесса свободно-радикального окисления в почках и крови крыс с экспериментальной мочекаменной болезнью. **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДЫ.** Эксперименты проведены на самцах крыс Wistar, получавших в виде питья на протяжении 21 дня 1%-й раствор этиленгликоля. Гистохимически в почечных срезах определяли наличие кристаллов оксалата кальция. Биохимическими методами оценивали оксидантный (тиобарбитуратреактивные продукты, общая оксидантная активность) и антиоксидантный (каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, общая антиоксидантная активность) статусы почек и крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В ходе экспериментов в срезах почек всех крыс, потреблявших этиленгликоль, зафиксировали значительное количество Са-позитивных кристаллов, локализованных преимущественно на поверхности почечного сосочка. Развитие нефролитиаза сопровождалось мощной активацией свободно-радикального окисления как в почках, так и в крови животных. Одновременно выявлялось ослабление антиоксидантной защиты, обусловленное в основном угнетением активности глутатионпероксидазы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза у крыс происходит активация свободно-радикального окисления в почках и крови животных. Этот процесс сопровождается ослаблением активности глутатионпероксидазы, одного из основных антиоксидантных ферментов.

Ключевые слова: экспериментальный нефролитиаз, свободно-радикальное окисление.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the process of free-radical oxidation in the kidneys and blood of rats with experimental urolithiasis. **MATERIAL AND METHODS.** Experiments were carried out in male Wistar rats given 1% solution of ethylene glycol in drinking water during 21 days. The presence of calcium oxalate crystals in kidney slices was determined histochemically. Biochemical methods were used to assess the oxidant (thiobarbiturate reactive products, total oxidant activity) and antioxidant (catalase, superoxidismutase, glutathione peroxidase, total antioxidant activity) status of the kidneys and blood. **RESULTS.** Considerable number of Ca-positive crystals localized mainly on the surface of the renal papilla was determined in kidney slices of all rats receiving ethylene glycol. Progression of nephrolithiasis was accompanied by intense activation of free-radical oxidation both in the kidneys and in blood. Abatement of antioxidant defense was simultaneously observed due to the inhibition of activity of glutathione peroxidase. **CONCLUSION.** Thus, activation of free-radical oxidation in the kidneys and blood of animals takes place under conditions of experimental oxalate nephrolithiasis in rats. This process is followed by weakened activity of glutathione peroxidase as one of the main antioxidant enzymes.

Key words: experimental nephrolithiasis, free-radical oxidation.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы предпринимаются интенсивные усилия, направленные на выяснение патогенеза мочекаменной болезни (МКБ), которой страдает до 10% населения развитых стран мира [1–4]. Несмотря на существенный прогресс в лечении, обусловленный широким внедрением методов удаления камней (операция, дробление, литолиз и их разновидности), позволяющих с успехом избавляться от образовавшихся почечных конкрементов, патофизиологические механизмы, обусловли-

вающие развитие нефролитиаза, выяснены не до конца, что чревато появлением возвратных камней, т.е. рецидивированием заболевания [5].

Сегодня рядом исследователей выдвинуто предположение о том, что ключевая роль в патогенезе наиболее распространенного оксалатного нефролитиаза принадлежит активным формам кислорода (АФК), генерируемым в почке в результате активации свободно-радикального окисления (СРО), возникающей в процессе взаимодействия кристаллов оксалата кальция с клетками эпителия

почечных канальцев. Причем прямые и косвенные подтверждения этого предположения получены как *in vitro* на клеточных культурах, имитирующих различные отделы нефрона, так и *in vivo* в экспериментах на животных и в ходе клинических наблюдений [6–14].

Целью настоящей работы явилась оценка оксидантного и антиоксидантного статуса крови и почек крыс в условиях развития экспериментального оксалатного нефролитиаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мочекаменную болезнь инициировали у самцов крыс Wistar массой 200–250 г, потреблявших на протяжении 3 недель в качестве питья 1%-й раствор этиленгликоля.

Активность процессов СРО оценивали по совокупности показателей оксидантного и антиоксидантного статуса.

Показатели оксидантного статуса определяли в гомогенате коркового вещества почек и в плазме крови. Суммарный показатель концентрации всех прооксидантов и свободно-радикальных метаболитов – общую оксидантную активность (ОАА) – оценивали по интенсивности окраски флуоресцентного комплекса, образующегося при взаимодействии продуктов перекисного окисления ТВИН-80 с тиобарбитуровой кислотой. Дополнительно определяли концентрацию в ткани малонового диальдегида (МДА) и других тиобарбитурат-реактивных продуктов окисления жирных кислот (ТБРП).

Активность антиоксидантной системы исследовали в гомогенате коркового вещества почек и в гемолизате эритроцитов. Для оценки антиоксидантного статуса клеток определяли показатели общей антиоксидантной активности (ОАА) и активности антиоксидантных ферментов: каталазы (КАТ), супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО). ОАА оценивали по степени ингибирования Fe^{2+} /аскорбат-индуцированного

окисления ТВИН-80 гомогенатом ткани (гемоллизатом эритроцитов). Активность КАТ определяли по подавлению ферментом окисления молибдата натрия перекисью водорода. Активность СОД оценивали по содержанию в пробе нитроформазана, окрашенного продукта восстановления нитротетразолия супероксидантными радикалами. Маркером активности ГПО служило определение неокисленного глутатиона по цветной реакции с реактивом Эллмана.

Морфологическое исследование почек крыс производили с использованием светооптической микроскопии. В качестве фиксирующей жидкости использовали 10%-й раствор формалина. Для оценки изменений коркового и мозгового вещества почки срезы ткани толщиной 4–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. На срезах толщиной 10–15 мкм гистохимическим методом Косса определяли наличие соединений кальция. В результате фиксируются отложения кальция черного цвета, ядра – красные, остальные тканевые структуры – розовые. Увеличение $\times 100$, $\times 400$.

Данные, полученные у животных с экспериментальной мочекаменной болезнью, сравнивали с показателями интактных крыс.

Результаты обрабатывали статистическим методом вариационных рядов с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение активности процессов свободно-радикального окисления в физиологических условиях выявило ряд особенностей оксидантного и антиоксидантного статуса почек и крови. Как видно из таблицы, концентрация МДА и других тиобарбитуратреактивных продуктов перекисного окисления липидов в гомогенате коркового вещества почек в три раза превышала уровень ТБРП в плазме крови. Интересно, что при этом у интактных животных общая оксидантная активность почек достоверно не отличалась от соответствующего

Показатели свободно-радикального окисления у крыс с экспериментальной мочекаменной болезнью ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Почки		Кровь	
	интактные крысы	крысы с нефролитиазом	интактные крысы	крысы с нефролитиазом
ТБРП, мкМ	7,3 $\pm$ 0,40	12,9 $\pm$ 1,03*	2,6 $\pm$ 0,26	3,9 $\pm$ 0,42*
ОАА, %	54,3 $\pm$ 2,36	66,8 $\pm$ 1,67*	51,6 $\pm$ 3,69	73,4 $\pm$ 0,92*
КАТ, %	13,2 $\pm$ 0,66	15,5 $\pm$ 1,06	15,6 $\pm$ 0,69	22,0 $\pm$ 1,99*
СОД, %	19,6 $\pm$ 1,85	18,4 $\pm$ 1,90	24,8 $\pm$ 2,53	16,4 $\pm$ 1,99*
ГПО, %	45,2 $\pm$ 1,89	30,1 $\pm$ 1,85*	57,8 $\pm$ 2,04	32,3 $\pm$ 3,29*
ОАА, %	20,9 $\pm$ 2,69	18,2 $\pm$ 1,73	67,9 $\pm$ 0,90	60,1 $\pm$ 1,17*

Примечание: ТБРП – тиобарбитуратреактивные продукты, ОАА – общая оксидантная активность, КАТ – каталаза, СОД – супероксиддисмутазы, ГПО – глутатионпероксидаза, ОАА – общая антиоксидантная активность. Звездочками отмечены достоверные изменения в сравнении с показателями интактных животных.

показателя в крови. Вместе с тем, интегративный показатель антиоксидантной активности ОАА в нефроцитах, как следует из таблицы, был почти в три раза ниже, чем в крови. Различия активности ГПО в почках и в крови были выражены значительно меньше. Сравнение показателей КАТ и СОД нефроцитов и крови интактных животных не выявило существенных отличий в активности исследуемых антиоксидантных ферментов.

Длительное потребление этиленгликоля привело к развитию выраженной кристаллурии, подтверждается данными морфологического исследования. Если в почках интактных животных не выявлялось достоверных признаков наличия кальциевых депозитов, то при исследовании срезов почек всех крыс с МКБ была зафиксирована иная картина. В почках последних отмечено большое количество включений «кальций-позитивного материала» (до 100 и более в поле зрения) неправильной округлой формы, часто с «выпячиваниями» в интерстиций коркового и мозгового вещества почки, с преимущественной локализацией в интерстиции почечного сосочка, на его вершине по поверхности эпителия. В единичных случаях отмечено наличие «кальций-позитивного материала» в просвете собирательных трубок. Средний размер описанных включений составил $10,1 \pm 2,79$ мкм.

На фоне развившегося нефролитиаза были зарегистрированы признаки мощной активации свободно-радикального окисления как в почках, так и в крови животных. Оказалось, что накопление оксалатов в почечной ткани повышает общую оксидантную активность нефроцитов на 10%, а крови – на 20% по сравнению с показателями интактных крыс. При этом концентрация МДА и других тиобарбитуратреактивных продуктов перекисного окисления липидов в пораженных почках выросла в два раза (см. таблицу). Достоверный рост показателя ТБРП отмечался и в крови животных с МКБ.

Изменение антиоксидантного статуса почек в условиях экспериментальной мочекаменной болезни заключалось главным образом в подавлении активности глутатионпероксидазы. Согласно полученным результатам, представленным в таблице, показатель активности ГПО в почках животных, пораженных нефролитиазом, был на 33% ниже соответствующих значений у здоровых животных. При этом существенное уменьшение активности ГПО не отразилось на показателе общей антиоксидантной активности почек. Как видно из таблицы, активность КАТ и СОД в почках животных с экспериментальной мочекаменной болезнью также достоверно не отличалась от значений в органах интактных крыс.

В то же время, в крови крыс, потреблявших этиленгликоль, выявлялись более существенные изменения антиоксидантной активности. Как и в почках, наибольшие изменения коснулись глутатионпероксидазы. Активность этого фермента в крови животных с МКБ снижалась на 44%. Одновременно фиксировалось значительное (на 33%) угнетение активности сукцинатдегидрогеназы. Указанные изменения, по-видимому, обеспечили существенное снижение интегративного показателя общей антиоксидантной активности эритроцитов. Вместе с тем, в крови крыс с экспериментальной мочекаменной болезнью регистрировался достоверный рост активности каталазы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате потребления 1%-ного раствора этиленгликоля на протяжении 21 дня у всех крыс развился выраженный нефролитиаз. Использованная нами модель мочекаменной болезни является общепринятой и наиболее адекватно имитирует оксалатный нефролитиаз человека [15–19]. Попадая в организм животного, этиленгликоль быстро всасывается и метаболизируется в печени до гликолевой кислоты. Последняя окисляется до глиоксильной кислоты с последующим образованием щавелевой кислоты, соли которой и обеспечивают создание в почках гипероксалатурии, условия, необходимого для инициирования процесса нуклеации, агрегации и роста кристаллов оксалата кальция с последующим отложением соответствующих камней. Вначале агрегаты кристаллов фиксируются на апикальных мембранах поврежденных клеток почечного эпителия, затем транспортируются в интерстиций и концентрируются в основном на поверхности почечного сосочка, где и происходит последующее формирование камней [2, 18, 20–23].

Эксперименты на животных показали, что в физиологических условиях в почках и в крови здоровых животных соотношение оксидантного и антиоксидантного статусов несколько отличается. Если в нефроцитах преобладал уровень оксидантной активности, то в крови интактных крыс показатели антиоксидантного статуса относительно превосходили значения оксидантного.

Заметим, что содержание свободных радикалов и концентрация тиобарбитуратреактивных продуктов перекисации липидов в почках интактных животных варьирует в широких пределах. Ранее нами было показано, что хотя ООА почек здоровых животных может превышать значения показателя в крови, а содержание ТБРП в нефроцитах не всегда достигает такого высокого уровня, как в настоящем исследовании [24]. И все же, несмот-

ря на указанные колебания показателей оксидантного статуса, активность процессов СРО в почках несколько выше, чем в крови. Возможно, усиленное образование активных форм кислорода (АФК) обусловлено высоким уровнем метаболизма в почке. Не исключено, что рост показателей оксидантной активности здесь обеспечивают не только свободные радикалы, образующиеся в нефроцитах, но и прооксиданты, выводимые с мочой. Накоплению в почках свободных радикалов и их метаболитов может способствовать и более низкая антиоксидантная активность нефрона.

И действительно, показатель ОАА в почках интактных крыс был существенно ниже, чем в крови, что, по-видимому, в значительной степени определялось более низким уровнем активности глутатионпероксидазы, считающейся главным антиоксидантным ферментом почки. Активность каталазы и супероксиддисмутазы в почках и крови здоровых крыс существенно не различалась. Здесь уместно напомнить, что интегративный показатель общей антиоксидантной активности отражает уровень как ферментных, так и неферментных антиоксидантов в ткани. При этом антиоксидантные ферменты выполняют свою функцию внутри клеток, а низкомолекулярные жирно- и водорастворимые антиоксиданты нейтрализуют свободные радикалы во внеклеточном секторе, так что более низкая ОАА в почках, кроме уменьшения активности ГПО, вполне может зависеть и от уровня неферментной антиоксидантной защиты.

Одним из наиболее впечатляющих результатов 3-недельного приема этиленгликоля, наряду с образованием и отложением кристаллов оксалата кальция, явилась параллельная активация свободно-радикального окисления. При этом образование АФК было индуцировано как в почках, так и в крови животных. Как видно из таблицы, это привело к резкому увеличению содержания тиобарбитурат-реактивных продуктов, особенно в почечной ткани (рост в 1,75 раза), а также общей оксидантной активности, наиболее выраженное в крови (рост на 42%). Большинство исследователей, занимающихся данной проблемой, полагают, что сверхнасыщение канальцевой мочи солями щавелевой кислоты (гипероксалурия) является необходимым условием образования и выпадения кристаллов, которые вступают в непосредственное взаимодействие с эпителием почечных канальцев. Это взаимодействие и является индуктором свободно-радикального окисления, что приводит к генерированию АФК и развитию в почке оксидативного стресса. Образовавшиеся свободные радикалы, в свою очередь, оказывают прямое воздействие на мембраны ка-

нальцевых клеток, вызывая их повреждение и инициируя процесс воспалительной инфильтрации. А поврежденные участки канальцев являются идеальным местом для прикрепления кристаллов оксалата с их последующим ростом и образованием агрегатов. Исследования, проведенные на клеточных культурах и моделях нефролитиаза у крыс, подтвердили, что кристаллурия ведет к развитию оксидативного стресса, который проявляется в виде накопления в почечных клетках, крови и моче тиобарбитуратреактивных продуктов, диеновых конъюгатов, супероксидного и гидроксильного радикалов, перекиси водорода, а также генерирующих их ферментов [6, 14, 25–29]. Параллельно в моче наряду с гипероксалурией выявляется увеличение экскреции маркерных ферментов, свидетельствующих о повреждении канальцевого эпителия и развитии апоптоза [7, 8, 11, 16, 19, 30–32].

Анализируя уровень антиоксидантной защиты, отметим, что основным эффектом, зафиксированным нами в условиях экспериментальной МКБ, явилось существенное подавление активности глутатионпероксидазы в крови и почках подопытных животных. Снижение активности ГПО – наиболее часто встречающееся изменение среди антиоксидантных ферментов при мочекаменной болезни. Этот эффект был зафиксирован как в эксперименте, так и в клинике [7, 8, 14, 27]. Как известно, глутатионпероксидаза является важным антиоксидантным ферментом, субстратом которого выступают самый реактивный вид кислорода – гидроксильный радикал, а также перекись водорода и различные гидроперекиси липидов. По всей вероятности, столь существенное снижение активности этого фермента в наших экспериментах связано с изменением редокс-баланса глутатиона (GSH), возникающим при МКБ. Общеизвестно, что GSH, небелковый компонент тиолдисульфидной системы, играет важную роль в регенерации неферментных антиоксидантов. Одновременно его восстановленная форма является компонентом, обеспечивающим нормальное функционирование ряда глутатионзависимых ферментов, в том числе и ГПО. Особое значение при этом имеет баланс окисленной и восстановленной форм GSH. Восстанавливая активность других неферментных антиоксидантов в условиях оксидативного стресса, глутатион переходит в окисленную форму, а возникающий дефицит восстановленного GSH, вероятнее всего, и является причиной снижения активности глутатионпероксидазы. И действительно, при мочекаменной болезни факт снижения содержания глутатиона и изменения его редокс-баланса в сторону преобладания окисленной формы зарегистрирован многими авторами [7, 8, 14, 27, 30, 33, 34].

Относительно других антиоксидантных ферментов не существует столь однозначного мнения. В наших экспериментах не выявлено существенных изменений активности каталазы и супероксиддисмутазы в почках крыс с нефролитиазом, а в крови на фоне снижения СОД активность КАТ даже достоверно возрастала. Имеющиеся литературные сведения носят противоречивый характер. В одних экспериментах показано снижение активности СОД и КАТ [8, 27], в других – в начале болезни (7 день) обнаруживалось повышение, а в конце периода наблюдения (42-й день) – снижение этих показателей [26], в-третьих – активность каталазы варьировала от сниженной до повышенной в зависимости от использованного типа клеточных культур [7]. Так что не исключено, что активность этих антиоксидантных ферментов зависит от стадии заболевания и от отдела нефрона, где развивается патологический процесс, хотя последнее представляется нам весьма сомнительным.

В заключение отметим, что прямая связь, выявленная между развитием оксалатного нефролитиаза и активацией свободно-радикального окисления открывает новые многообещающие перспективы в лечении этой распространенной почечной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза у крыс происходит активация свободно-радикального окисления в почках и крови. Этот процесс сопровождается ослаблением активности глутатионпероксидазы, одного из основных антиоксидантных ферментов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тиктинский ОЛ, Александров ВП. *Мочекаменная болезнь*. Питер, СПб., 2000; 3-12
2. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005; 115 (10): 2598-2608
3. Daudon M. Epidemiology of nephrolithiasis in France. *Ann Urol (Paris)* 2005; 39 (6): 209-231
4. Matlaga BR, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. *J Urol* 2007; 177: 31-38
5. Кадыров ЗА, Истратов ВГ, Сулейманов СИ. Некоторые вопросы этиологии и патогенеза мочекаменной болезни. *Урология* 2006; 5: 98-101
6. Thamilselvan S, Selvan R. Effect of vitamin E and mannitol on renal calcium oxalate retention in experimental nephrolithiasis. *Indian J Biochem Biophys* 1997; 34 (3): 319-323
7. Thamilselvan S, Hackett RL, Khan SR. Cells of proximal and distal tubular origin respond differently to challenges of oxalate and calcium oxalate crystals. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 [Suppl 14]: S452-S456
8. Thamilselvan S, Khan SR, Menon M. Oxalate and calcium oxalate mediated free radical toxicity in renal epithelial cells: effect of antioxidants. *Urol Res* 2003; 31 (1): 3-9
9. Huang HS, Chen CF, Chien CT, Chen J. Possible biphasic

changes of free radicals in ethylene glycol-induced nephrolithiasis in rats. *BJU Int* 2000; 85 (9): 1143-1149

10. Huang HS, Ma MC, Chen J, Chen CF. Changes in renal hemodynamics and urodynamics in rats with chronic hyperoxaluria and after acute oxalate infusion: role of free radicals. *Neuronal Urodyn* 2003; 22 (2): 176-182

11. Huang HS, Ma MC, Chen CF, Chen J. Lipid peroxidation and its correlations with urinary levels of oxalate, citric acid, and osteopontin in patients with renal calcium oxalate stones. *Urology* 2003; 62 (6): 1123-1128

12. Aihara K, Byer KJ, Khan SR. Calcium phosphate-induced renal epithelial injury and stone formation: involvement of reactive oxygen species. *Kidney Int* 2003; 64 (4): 1283-1291

13. Sumitra K, Pragasaam V, Sakthivel R et al. Beneficial effect of vitamin E supplementation on the biochemical and kinetic properties of Tamm-Horsfall glycoprotein in hypertensive and hyperoxaluric patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (7): 1407-1415

14. Tungsanga K, Sriboonlue P, Futrakul P et al. Renal tubular cell damage and oxidative stress in renal stone patients and the effect of potassium citrate treatment. *Urol Res* 2005; 33 (1): 65-69

15. Khan SR, Hackett RL. Calcium oxalate urolithiasis in the rat: is it a model for human stone disease? A review of recent literature. *Scan Electron Microsc* 1985; Pt 2: 759-774

16. de Water R, Boeve ER, van Miert PP et al. Experimental nephrolithiasis in rats: the effect of ethylene glycol and vitamin D₃ on the induction of renal calcium oxalate crystals. *Scanning Microsc* 1996; 10 (2): 591-601

17. Khan SR. Animal models of kidney stone formation: an analysis. *World J Urol* 1997; 15 (4): 236-243

18. Green ML, Hatch M, Freel RW. Ethylene glycol induces hyperoxaluria without metabolic acidosis in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F536-F543

19. Yamaguchi S, Wiessner JH, Hasegawa AT et al. Study of a rat model for calcium oxalate crystal formation without severe renal damage in selected conditions. *Int J Urol* 2005; 12 (3): 290-298

20. Kumar S, Sigmon D, Miller T et al. A new model of nephrolithiasis involving tubular dysfunction/injury. *J Urol* 1991; 146 (5): 1384-1389

21. de Bruijn WC, Boeve ER, van Run PR et al. Etiology of calcium oxalate nephrolithiasis in rats. II. The role of the papilla in stone formation. *Scanning Microsc* 1995; 9 (1): 115-124

22. Khan SR. Experimental calcium oxalate nephrolithiasis and the formation of human urinary stones. *Scanning Microsc* 1995; 9 (1): 89-100

23. Bushinsky DA. Nephrolithiasis: site of the initial solid phase. *J Clin Invest* 2003; 111(5): 602-605

24. Рытикова ОС, Брюханов ВМ, Зверев ЯФ, Госсен ИЕ. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе непродолжительной ишемии почки в эксперименте. *Нефрология* 2004; 8 (4): 115-116

25. Muthukumar A, Selvan R. Renal injury mediated calcium oxalate nephrolithiasis: role of lipid peroxidation. *Ren Fail* 1997; 19 (3): 401-408

26. Huang HS, Ma MC, Chen J, Chen CF. Changes in the oxidant-antioxidant balance in the kidney of rats with nephrolithiasis induced by ethylene glycol. *J Urol* 2002; 167 (6): 2584-2593

27. Selvan R. Calcium oxalate stone disease: role of lipid peroxidation and antioxidants. *Urol Res* 2002; 30 (1): 35-47

28. Khan SR. Role of renal epithelial cells in the initiation of calcium oxalate stones. *Nephron Exp Nephrol* 2004; 98 (2): e55-e60

29. Khan SR. Hyperoxaluria-induced oxidative stress and antioxidants for renal protection. *Urol Res* 2005; 33 (5): 349-357

30. Rashed T, Menon M, Thamilselvan S. Molecular mechanism of oxalate-induced free radical production and glutathione redox imbalance in renal epithelial cells: effect of antioxidants. *Am J Nephrol* 2004; 24 (5): 557-568

31. Huang HS, Chen J, Chen CF, Ma MC. Vitamin E attenuates crystal formation in rat kidneys: roles of renal tubular cell death and crystallization inhibitors. *Kidney Int* 2006; 70 (4):

699-710

32. Veena CK, Josephine A, Preetha SP et al. Renal peroxidative changes mediated by oxalate: the protective role of fucoidan. *Life Sci* 2006; 79 (19): 1789-1795

33. Thamilsulvan S, Menon M. Vitamin E therapy prevents hyperoxaluria-induced calcium oxalate crystal deposition in the kidney by improving renal tissue antioxidant status. *BJU Int* 2005; 96 (1): 117-126

34. Meimaridou E, Lobos E, Hothersall JS. Renal oxidative vulnerability due to changes in mitochondrial-glutathione and energy homeostasis in a rat model of calcium oxalate urolithiasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F731-F740

Поступила в редакцию 11.12.2007 г.

Принята в печать 19.02.2008 г.