



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Nephrology School

L. V. Korol, V. S. Vasylychenko

doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.08

Metabolism oxalic acid: failure causes and consequences of molecular-biochemical factors for the formation of oxalate-induced diseases

State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Citation:

Korol LV, Vasylychenko VS. Metabolism oxalic acid: failure causes and consequences of molecular-biochemical factors for the formation of oxalate-induced diseases. Ukr J Nephrol Dial. 2019;2(62):54-67. doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.08

Article history:

Received October 24, 2018
Received in revised form
December 06, 2018
Accepted January 09, 2019

Abstract. *Mechanisms mediating oxalate-induced alterations in renal have attracted the attention of scientists in recent years. Various mechanisms have been proposed to explain crystal retention. The present review assesses the biochemical mechanisms of oxalate-induced alterations and diagnostically significant markers of organ damage caused by oxalate.*

The article focuses on the modern data of molecular-biochemical aspects of the formation of oxalate-induced diseases.

Key words: *oxalic acid, metabolism, oxalate-induced diseases*

Conflict of interest statement: the authors declared no competing interests.

© L. V. Korol, V. S. Vasylychenko, 2019. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Lesya Korol: lesyakorol@meta.ua



© Король Л. В., Васильченко В. С., 2019

УДК 616.633.461.2-053.2

Л.В. Король, В.С. Васильченко

Метаболізм щавлевої кислоти: причини порушення та наслідки, молекулярно-біохімічні аспекти формування оксалат-індукованих захворювань

ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

Резюме. В останні роки увагу вчених привертають оксалат-індуковані захворювання, що включають в себе групу захворювань та синдромів, об'єднаних тим, що їх розвиток пов'язаний з порушенням обміну оксалату. Актуальними залишаються дослідження біохімічних механізмів та чинників розвитку оксалат-індукованих патологічних станів і пошук діагностично значимих маркерів оксалат-індукованого ураження органів. У роботі наведені сучасні дані щодо молекулярно-біохімічних чинників формування оксалат-індукованих захворювань.

Ключові слова: щавлева кислота, метаболізм, оксалат-індуковані захворювання

Останнім часом все більше уваги приділяється дослідженням предикторів та чинників прогресування захворювань нирок. Багато досліджень продемонстрували діагностичну значимість визначення концентрації щавлевої кислоти (ЩК) в сечі для діагностики дисметаболических нефропатій, сечокам'яної хвороби та супутніх коморбідних станів, що супроводжують перебіг хронічної хвороби нирок (ХХН), продемонстрували шкідливість ЩК як такої для хворих на ХХН через індукцію запалення та ушкодження нирок. Активно проводяться дослідження по вивченню біохімічних механізмів та чинників розвитку оксалат-індукованих патологічних станів як в експериментальних моделях на тваринах, так і в клініці різних захворювань [1, 2, 3, 4], удосконалюються методики діагностики типів порушень оксалатного метаболізму, ведеться пошук діагностично-значимих маркерів оксалат-індукованого ураження тканин [5, 6, 7].

Вперше кристали кальцію оксалату були ідентифіковані Donney 1838 році. Тоді ж і виник термін «оксалурія» для клінічного опису надмірних кількостей ЩК та утворених нею кристалів з іншими хімічними елементами у сечі пацієнтів [8]. У людини і тварин ЩК (етандіова кислота, оксалова кислота, цукрова кислота, оксалат) – це найпростіша, але досить сильна з дикарбонових кислот, що є кінцевим метаболічним продуктом без фізіологічних функцій. За фізико-хімічними властивостями ЩК відноситься до сильних кислот ($pK_{a1} = 1,23$; $pK_{a2} =$

4,19) і має помірну розчинність у воді (8,7 г у 100 г води за 20 °C). У розчині ЩК дисоціює на аніон C_{204} і два протона. ЩК кристалізується з водних розчинів у вигляді білого дигідрату [1, 7, 9]. Вона окиснюється до двоокису вуглецю і води сполуками заліза і перманганату калію. У присутності цинку і соляної кислоти вона редукується, спочатку до гліокислової, а потім до гліколевої кислоти [10].

Як відомо, ЩК зазнає хімічних перетворень залежно від рН середовища, в якому вона присутня. Кров має рН 7,4 (слабо лужний) і практично вся ЩК знаходиться в двохосновній формі. Значення рН сечі коливаються в межах 4,5 - 8 з середнім значенням 6. У разі дуже низького рН ЩК може втратити позитивно заряджений іон водню або протон. Значення рН сечі варіює у діапазоні від слаболужного до дуже кислого. За слаболужного рН ЩК знаходиться переважно в двохосновній формі, а за кислого – у одноосновній і двохосновній формах разом [1, 8].

Розчинність ЩК при температурі тіла становить лише 5 мг/л за рН 7,0. Таким чином, двохосновна форма ЩК є фактично нерозчинною. При більшості фізіологічних значень рН переважають солі ЩК, оксалати. ЩК має здатність утворювати солі з широким спектром металів, кожна з яких має різну розчинність. ЩК утворює розчинні солі з іонами лужних металів (Li, Na, K) і з солями заліза; всі інші оксалати є слабо розчинними у воді (таблиця 1).

Леся Вікторівна Король

lesyakorol@meta.ua

Таблиця 1

**Розчинність солей щавлевої кислоти
та константи їх дисоціації**

Опис	Константа дисоціації	Розчинність (мг/100 мл)	Температура (° C)
Оксалат кальцію	3,0	0,67	13
Оксалат магнію	2,76	70,0	16
Оксалат стронцію	2,54	5,1	18
Оксалат заліза (II)	4,7	22,0	18
Оксалат цинку	4,9	0,79	18
Оксалат кобальту	4,7	Нерозчинна сіль	
Оксалат міді	6,3	2,5	25

Наприклад, солі з кальцієм вона утворює практично нерозчинні за нейтрального або лужного рН. Кальцій оксалат є розчинним в об'ємі 0,67 мг на 100 г води при рН 7,0 і 13 ° C [8]. Розчинність оксалату кальцію збільшується за присутності сечовини і різних іонів, особливо цитратів і магнію. Розчинність підвищується через збільшення концентрації іонів водню. Показано, що низькі концентрації неорганічного пірофосфату інгібують осадження кальцію оксалату у водному розчині [1, 8].

Оксалати організм людини отримує із екзогенних джерел та в результаті ендогенного синтезу. Рівень ШК в крові можна розділити на екзогенний, який надходить в організм в результаті абсорбції з шлунково-кишкового тракту (30%), і ендогенний, який є продуктом метаболізму (70%). При звичайному харчуванні приблизно 80-1200 мг ШК та її солей щодня надходить в організм з їжею. Від 2,5 до 10% оксалатів абсорбується в кишківнику. Баланс оксалатів досягається завдяки його ниркової екскреції до 15-40 мг/день. Приблизно 50% ШК, що надійшла з їжею, метаболізується кишковою флорою (*Oxalobacter formigenes*) і 25% виводить-

ся в незмінному вигляді. ШК не зв'язується з білками, а фільтрується клубочками і секретується каналцями [8, 10, 11, 12].

Оксалати містяться переважно у продуктах рослинного походження [14]. За медичними дієтичними рекомендаціями University of Pittsburgh Schools of the Health Sciences виділяють три групи продуктів за вмістом оксалатів: з високою концентрацією (більше 10 мг оксалату на кожну порцію), середньою та низькою (таблиця 2).

Продукти харчування з концентрацією ШК від 2 до 10 мг належать до проміжної групи. Серед них: апельсиновий, виноградний, томатний, журавлиновий та морквяний соки; йогурт та чай з шипшини, чорної смородини, чебрецю; насіння соняшнику та льону; коричневий рис, кукурудзяне борошно та борошно з твердів сортів пшениці (і всі вироби з нього); апельсин, ананас, кокос, темна слива, абрикоса, персик, груша, журавлина, свіжа полуниця, артишок, фенхель, листя салату, спаржа, помідор, броколі, брюссельська капуста, цибуля, консервовані морква та горох, кукурудза, крес-салат, пастернак та ріпа; печінка, сардини [15].

Таблиця 2

Продукти з високим вмістом оксалатів

Напої	Групи продуктів				
	Молочні продукти	Крупи	Горіхи та насіння	Фрукти	Овочі
Темне міцне пиво; чорний чай; розчинна кави; гарячий шоколад; чорний чай; какао; соки з фруктів з високим вмістом оксалатів	Шоколадне молоко; соевий сир; соєве молоко; соевий йогурт	Гречана крупа, хліб житній, пшеничний, цільозерновий, висівки	Усі види горіхів; горіхові масла; насіння кунжуту, амаранту	Ожина; малина; виноград; ревіль; агрус; чорниця; ківі; мандарин; бузина, інжир; цедра апельсина, лимона та лайма	Квасоля; буряк (корінь, зелень); баклажан; кабачки; морква; шпинат; перець (чили, зелений); шпинат; зелень кульбаби, петрушки

Концентрація оксалатів збільшується у соках та у разі термічної обробки фруктів та овочів, тому дієтичне харчування виключно фруктовими та овочевими соками може призвести до перевищення кількості оксалатів у сечі [16]. Споживання оксалатів у поєднання з жирами, наприклад риб'ячим жиром, не впливає на рівень їх екскреції. Проте викликає жваву дискусію у науковій спільноті, оскільки не підтверджує і не спростовує попередні результати досліджень, які описують підвищення екскретованого оксалату за умов високожирової дієти [17].

Окрім екзогенних оксалатів організм здатний синтезувати ендогенну ЩК. Так відомо, ендогенна ЩК утворюється у організмі людини зі швидкістю приблизно 1 мг/год в результаті метаболізму аскорбінової кислоти (30%) та гліоксалової кислоти (40%) [12, 18, 19]. Відомо, що ЩК генерується в печінці і, в меншій мірі, у нирках в результаті метаболізму

амінокислот, гідроксипроліну (ГП), гліцину, фенілаланіну і триптофану, а також гліоксалу [20]. Як показали дослідження на експериментальних тваринах, цілком можливо, що системні коливання концентрації гормонів і метаболітів також здатні впливати на шляхи синтезу ЩК [21]. Крім того, вітамін С, виконуючи свою антиоксидантну функцію, може руйнуватися до ЩК в тканинах [22].

Найпоширенішою молекулою-попередником ЩК є гліоксилат, що після низки ензиматичних перетворень може виступати вторинним посередником розвитку прозапальних та окисних реакцій [23].

Гліоксилат синтезується в реакціях окислення гліколяту ензимом гліколатоксидазою (ЕС 1.1.3.1) або в метаболічному циклі ГП. На рисунку 1 схематично зображені основні можливі реакції, які залучені до каскадів ЩК. До того ж, один і той самий ензим може брати участь одразу в декількох ензиматичних реакціях.

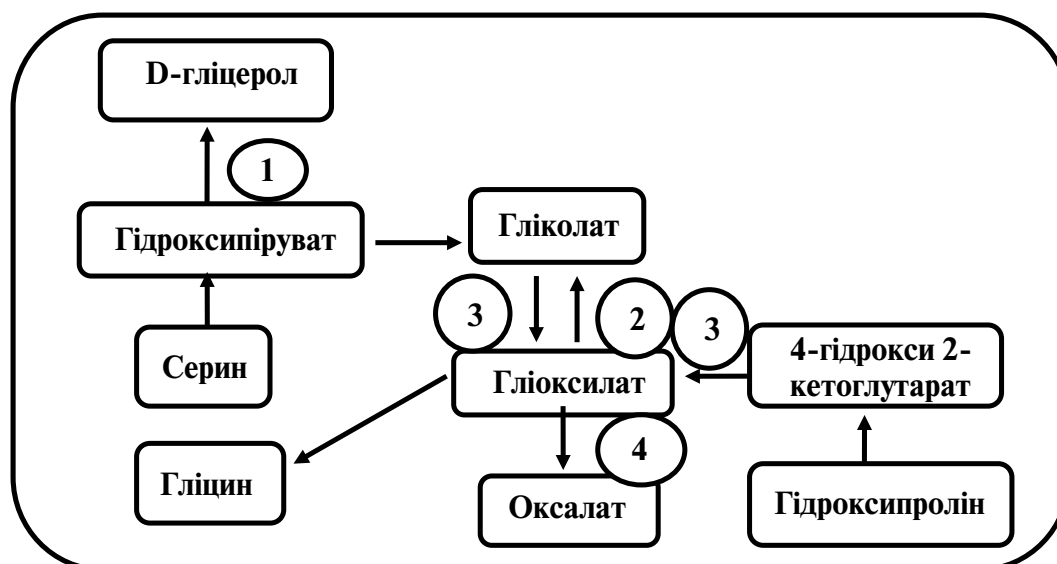


Рис. 1. Шлях синтезу оксалатів. Позначення ензимів: 1 – аланін- гліоксилат амінотрансфераза (ЕС 2.6.1.44); 2 – гліколатредуктаза (ЕС 1.1.1.26); 3 – 4-гідрокси 2-кетоглутарат альдолаза (ЕС 4.1.3.16); 4 –лактатдегідрогеназа (ЕС 1.1.1.27).

Наприклад, аланін:гліоксилат амінотрансфераза (АГАТ, ЕС 2.6.1.44) здійснює перетворення гідроксипірувату (рис. 1) та гліоксилату. Останню сполуку ензим катаболізує до гліцину. Саме гліоксилат перетворюється до ЩК під впливом дегідрогенази (рис. 1) [24].

Значний вклад в пул гліоксилату в організмі вносить метаболізм ГП, завдяки споживанню ендогенного пулу колагену, який оцінюється в 2-3 г в день, що призводить до утворення 300-450 мг ГП. Вільний ГП не може бути реінкорпоровано в пептиди, і велика частина його метаболізується печінкою і нирками [25].

Катаболічний шлях ГП включає в себе чотири ферментативних етапи в мітохондріях, печінці і нирках. Перший етап включає в себе ФАД-залежне

окиснення ГП до 1 пірролін-3-ОН-5-карбоксилату (3-ОН-Р5С) ферментом гідроксипролін оксидазою (проліндегідрогеназа 2, ГПО2, ЕС 1.5.5.2) [25]. Надалі з'єднання 3-ОН-Р5С піддається неферментативному гідролізу до 4-гідроксиглутамат-γ-напівальдегіду [27]. NAD⁺-залежний фермент 1-пірролін-5-карбоксилат дегідрогеназа (ЕС 1.2.1.88) перетворює останній продукт в 4-гідроксиглутамат (4-ОН-Glu). Аспартат амінотрансфераза (АСТ, ЕС 2.6.1.1) перетворює 4-ОН-Glu в 4-гідрокси-2-оксоглутарат з використанням моксиалоацетату [26], а 4-гідрокси-2-оксоглутарат-альдолаза (НОГА, ЕС 4.1.3.16) розщеплює 4-гідрокси-2-оксоглутарат на гліоксилу та пірувату [28]. Як правило, перебуваючи в мітохондріях або після надходження в цитоплазму гліоксилат відновлюється до гліколяту глі-

оксилатредуктазою (ЕС 1.1.1.26). Гліколят може надалі надходити до пероксисом, де перетворюється назад в гліоксилат за допомогою гліколатоксидази. У пероксисомах гліоксилат перетворюється в гліцин за допомогою АГАТ. У людей з первинними гіпероксалуріями пул гліоксилату досить великий, щоб дозволити лактатдегідрогеназі (ЛДГ, ЕС 1.1.1.27) перетворювати гліоксилат в ЩК, що призводить до підвищення вмісту ЩК [26].

Детоксикацію гліоксилату здійснює АГАТ в пероксисомах гепатоцитів людини, яка перетворює гліоксилат в гліцин. Вітамін В6 діє як кофактор. У нормальних умовах тільки частина гліоксилату перетворюється в ЩК. Генетичні дефекти ферментів, які метаболізують гліоксилат, призводять до надвиробництва ЩК в печінці [7].

В експерименті було показано, що для зменшення ендogenous синтезу ЩК гідроксипроліндегідрогеназа (ЕС 1.5.99.8) може бути використана як терапевтична мішень для блокування синтезу ЩК завдяки розщепленню ГП у осіб з первинною гіпероксалурією [25]. В організмі людини, а саме в шлунково-кишковому тракті, системі кровообігу, в насінневих канатиках і органах виділення, постійно відбуваються перистальтичні рухи, ефективність і своєчасність яких залежить від тонуусу і фізичного стану нервів і м'язів, а важливим елементом стимулювання цього процесу є ЩК. Аналізуючи біохімічні реакції в клітинах за участю ЩК також було показано, що ЩК потрібна для утворення урацилу і оротової кислоти. Урацил є компонентом РНК, який є загальним для всіх клітин в метаболізмі людини [3].

Надходження ЩК та її солей до клітин організму регулюють молекулярні механізми. Більшість біологічних мембран є проникними для ЩК, серед них еритроцити, клітини ниркового і кишкового епітелію. В експерименті на тваринах було показано, що мембрани клітин скелетних м'язів виявляють проникність до оксалату кальцію. Це підтверджується, зокрема, відкладанням ЩК всередині везикул саркоплазматичного ретикулума цих клітин. Однак мембрани мітохондрій є практично непроникними до оксалатів [8]. Khan з колегами встановили, що сеча зазвичай містить промотори формування кристалів оксалату кальцію та висловили думку, що мембрани клітин та їх складові є найбільш ймовірним субстратом для початку формування кристалів у сечі [29]. Крім цього, у транспортуванні ЩК важливу роль відіграють мембранні транспортери та антипортери. Зокрема, транспортери кальцію. Кінетичний профіль поглинання двовалентного кальцію за присутності ЩК є двофазним. При рН, яке близьке до значення 5,5, перша фаза переміщення плавно замінюється наступною, без затримки. Викид протонів під час поглинання кальцію пригнічуються ЩК. Тобто ЩК та її солі, можуть переноситися всередину клітин та везикул монопротонованим шляхом транспор-

тування завдяки протонам, що викидаються кальцієвим насосом під час поглинання самого металу [30].

В біомедичних дослідженнях на моделі клітинних ліній нирки (Madin-Darby Canine Kidney – MDCK) було продемонстровано мембранну ініціацію перетворення оксалату моногідрату на дигідратну форму. Також підтверджена інгібіторна властивість мембранних компонентів щодо росту кристалів, проте не встановлені механізми адгезивних взаємодій між сформованими солями ЩК на поверхні клітин нирок [31].

Перетворення ЩК та її солей в нирках включає гломерулярну фільтрацію, секрецію та реабсорбцію. Гломерулярна фільтрація залежить від кількості ЩК у плазмі. Транспорт ЩК опосередковується родиною транспортних білків SLC26 (Solute-linked carrier 26) [32]. SLC26A1 опосередковує переміщення ЩК в клітину через базолатеральну мембрану. Він діє як антипорт, обмінюючи його на сульфат. На противагу транспортеру A1, переносник SLC26A6 сприяє секреції ЩК та реабсорбції хлориду на апікальній стороні клітин. Оксалатний обмінник SLC26A6 відіграє важливу роль в опосередкуванні кишкової секреції ЩК і має вирішальне значення для підтримки оксалатного гомеостазу. Дисфункцію SLC26A6 пов'язують з підвищеною абсорбцією ЩК в малому кишківнику та з розвитком каменів у нирках [33]. Дослідження *in vitro* показали, що SLC26A6 є сильно N-глікозильованим. Відомо, що N-пов'язане глікозилювання критично впливає на фолдинг, перенесення і функціонування в широкому спектрі інтегральних мембранних білків і, отже, потенційно може впливати на функцію SLC26A6 і подальший гомеостаз оксалатів. Було підтверджено, що ендogenous експресуємий SLC26A6 у мишей і людини дійсно глікозильований, що олігосахариди приєднані через N-глікозидний зв'язок і що існують тканинспецифічні відмінності в глікозилюванні [34].

Кристали ЩК можуть викликати пошкодження різних тканин. Гострі кристали можуть спричинити фізичне пошкодження цілісності тканинних структур. Також вони можуть, на рівні клітинного сигналювання, збільшити кількість маркерів запалення. При порушенні гомеостазу оксалатів відбувається їх накопичення у тканинах організму [35]. Відображення цього процесу фіксується підвищенням концентрації оксалатів у плазмі крові та сечі [36]. Порушення обміну ЩК та збільшення її продукції в крові та сечі поділяються на первинні (генетично зумовлені) та вторинні. Серед генетично зумовлених порушень обміну ЩК виділяють три типи [37]. Усі вони є спадковими, захворюваннями, в основі яких лежать мутації генів (AGXT, GRHPR, DHDPSL), що призводять до підвищеного утворення і екскреції ЩК та її солей [12, 37, 38].

Перший тип є найпоширенішим і складає приблизно 80% усіх випадків. Це аутосомно-рецесивне

порушення метаболізму гліоксилату викликане недостатністю проміжного піридоксаль-5'-фосфат-залежного ферменту АГАТ. Цей ензим каталізує трансамінування L-аланіну та гліоксилату до пірувату та гліцину. Для набуття функціональної активності потребує вітаміну В6. Дефект ферменту спричинено мутацією в гені AGXT (Alanine-Glyoxylate And Serine-Pyruvate Aminotransferase), що знаходиться на другій хромосомі [8, 39]. Недостатність АГАТ призводить до накопичення гліоксилату і надмірного утворення ЩК і гліколяту. АГАТ є стабільним гомодимером, його N-кінцеві амінокислоти обгорнуті навколо сусіднього мономера. Поширений варіант, Pro11Leu, створює більш сильну N-кінцеву послідовність, яка впливає на долю деяких мутантних білків. Клінічно такий тип характеризується підвищенням рівня екскреції ЩК та гліколяту і хронічним накопиченням кальцію оксалату в сечовому тракті або нирковій паренхімі. Це дуже гетерогенний стан як на клінічному, так і молекулярному рівнях [5]. Вважається, що на клінічному рівні – це є захворювання нирок, але на молекулярному рівні – це захворювання печінки [40]. Крім того, при типі 1, поряд з підвищеною екскрецією оксалатів, виявляється надмірна кількість гліоксилату (до 100 мг / добу і більше, при нормі до 5 мг / добу) і підвищена екскреція гліколяту (до 100 мг / добу при нормі до 15 мг / добу) [41].

Другий тип порушень - аутосомно-рецесивне захворювання, яке має порушення у метаболізмі ЩК на біохімічному рівні. Зазвичай викликається дисфункцією ферменту гліоксилат/гідроксипіруват-редуктази (GRHPR, EC 1.1.1.26), що зумовлено мутацією гену GRHPR (Glyoxylate and hydroxypyruvate reductase) на десятій хромосомі [24, 42, 43]. GRHPR має широкий розподіл в тканинах, але переважно внутрішньопечінково, присутня в цитоплазмі гепатоцитів і, в меншій мірі, в мітохондріях. У разі дефіциту GRHPR ЛДГ метаболізує накопичений гліоксилат до ЩК і гідроксипіруват у L-гліцерат. Спостерігається збільшення екскреції L-гліцеринової кислоти та оксалатів. У людини гліоксилатредуктаза сприяє перетворенню гліоксилату в гліколят. При нестачі гліоксилатредуктази більше гліоксилату метаболізується до ЩК [24]. За розвитку порушень II типу в сечі виявляється надмірна кількість L-гліцерату (до 300-600 мг / добу), тоді як в нормі в сечі він практично відсутній [44].

Третій тип порушень пов'язаний з блокуванням розщеплення 4-гідрокси-2-оксоглутарату до пірувату і гліоксилату. Тобто не відбувається утворення ЩК. Втрачає функціональність мітохондріальний ензим HOGA [43, 44]. Оскільки HOGA відіграє ключову роль в метаболізмі ГП, то його недостатність призводить до порушення метаболізму ГП [45]. Порушення експресії детектовано у локусі HOGA1, що розташований на дев'ятій хромосомі [46]. Однак автори не можуть пояснити, чому цей дефект може привести до підвищення рівня ЩК,

оскільки можна очікувати пригнічення синтезу мітохондріального гліоксилату. Одним з аргументів є те, що HOGA пригнічує мітохондріальну гліоксилатредуктазу-гідроксипіруватредуктазу [46, 47].

Вторинні порушення обміну ЩК виникають в силу екзогенних (надлишкове надходження оксалогенних продуктів, низький питний режим, збільшення споживання натрію та білка тварин, дефіцит магнію, вітамінів В2 і В6, ентеральна гіперабсорбція, наявність захворювань шлунково-кишкового тракту) і ендогенних причин (спадкова схильність, порушення обміну амінокислот, нестабільність цитомембран або посилена ендогенна продукція, що виникає внаслідок впливу її попередників) [48, 49, 50].

Патогенетично – це гетерогенна група захворювань, розвиток яких може бути обумовлено наступними факторами:

- посилення синтезу гліоксилату з гліцину і проліну в умовах оксидативного стресу, активації моноаміноксидази при наявності дефектів локального антиоксидантного захисту («оксидантна гіпотеза»);
- недостатність мембранних механізмів захисту клітини від іонів кальцію (неповноцінність системи кальцій-магнієвої АТФ-ази та ін., «кальцієва гіпотеза»);
- дефіцит або руйнування біологічних і хімічних стабілізаторів іонів ЩК і кальцію («гіпотеза дефіциту інгібіторів утворення оксалатів»);
- можлива часткова недостатність ферменту АГАТ (гіпотеза полігенних варіацій метаболізму гліоксильної кислоти);
- активація фосфоліпаз і прискорений обмін мембранних фосфоліпідів: фосфатидилсерину і фосфатидилетаноламіну як джерел серину і етаноламіну, метаболізуючих через гліколят-гліоксилат до ЩК («гіпотеза нестабільності цитомембран»);
- гіпотеза епітаксії – підвищена кристалізація оксалату кальцію в умовах підвищеної концентрації в крові і сечі сечової кислоти.

Крім того, зростання концентрації ЩК в крові та сечі може бути зумовлено підвищенням абсорбції ЩК та її солей при:

- Підвищенні доступності ЩК для всмоктування в кишківнику.
- Захворюваннях кишківника – хвороба Крона, виразковий коліт, кишкові анастомози.
- Підвищенні утворення оксалатів організмом.
- Зниженні доступності кальцію через низькокальцієву дієту.
- Підвищенні всмоктування кальцію через підвищення активності вітаміну Д3, первинної гіперабсорбції кальцію або ниркової втрати фосфату.

- Вживанні кальційзв'язуючих агентів (фосфат целюлози, жирних кислот).
- Підвищенні абсорбції через низьку активність кальцію.
- Інтотоксикації етиленгліколем і метоксифураном.
- Зниженні в кишківнику популяції бактерій *Oxalobacter formigenes*.

Підвищення концентрації ЦК в крові та сечі завдяки зростанню її абсорбції з кишківника спостерігається у пацієнтів з синдромом мальабсорбції, внаслідок порушення процесів всмоктування з тонкої кишки харчових речовин та розвитку запальних захворювань кишківника [51]. У здорових людей у кишківнику більшість ЦК зв'язується з кальцієм і видаляється у вигляді нерозчинних сполук. Збільшення в кишківнику неабсорбуючих жирних кислот призводить до того, що вони пов'язують кальцій і виводяться у вигляді кальцієвих комплексів [50]. Всі ситуації, які викликають порушення всмоктування жовчних солей і жирних кислот в кишківнику, можуть опосередковано збільшувати абсорбцію оксалатів. Це відбувається тому, що вони збільшують проникність слизової оболонки товстої кишки для ЦК, і, крім того, кальцій зв'язується з жирними кислотами, залишаючи оксалат вільним і розчинним [47]. Таким чином, у таких пацієнтів недостатність кальцію, щоб зв'язати ЦК в кишківнику, сприяє зростанню абсорбції оксалатів. Зниження всмоктування кальцію викликає гіпокальціємію, що призводить до вторинного гіперпаратиреозу і гіперкальціурії. Умови, що сприяють кишковій гіпероксалемії та гіпероксалурії, це підвищена доступність ЦК в товстій кишці через зниження доступності кальцію в кишківнику внаслідок мальабсорбції жиру, при хворобі Крона, целиакії, резекції кишки, операціях шлункового шунтування [52, 53, 54]; розвитку синдрому короткої кишки, системному склерозі із залученням кишківника [55]; використанні орлістату [56]; загостренні хронічного панкреатиту [57]. На додаток до виникнення недостатності підшлункової залози і мальабсорбції, муковісцидоз також сприяє порушенню обміну ЦК через дефект у сімействі розчинених носіїв 26-члену, що є аніонообмінником апікальної мембрани, який розташований на межі тонкої кишкової щітки [58]. Також рівень ЦК зростає при застосуванні дієти з низьким вмістом кальцію; підвищенні проникності товстої кишки для ЦК (наприклад, пошкодження слизової оболонки товстої кишки при *Clostridium difficile* коліті, що сприяє неселективному збільшенню абсорбції ЦК) [50], зменшенню деградації ЦК в кишківнику через зниження кишкової колонізації оксалатдеградуючими бактеріями (тобто *Oxalobacter formigenes*) [59, 60].

У досліджах на щурах М. Hatch і співавтори довели, що, крім впливу на абсорбцію оксалату, *O. formigenes* індукують його секрецію в товстій киш-

ці, тим самим викликаючи зниження концентрації ендогенних і аліментарних оксалатів в сечі [61]. Експериментальні дослідження також показали, що підкислення товстої кишки лактулозою значно збільшує екскрецію оксалатів з сечею [7].

Доведено, що зростання концентрації ЦК в крові та сечі індукує інтерстиціальний фіброз. Convento та співавтори досліджували вплив солей ЦК на зміни у сигнальних системах нефронів та інших клітин, створивши модель гіпероксалурії у мишей, додаючи ГП та етиленгліколь до питної води, щоб індукувати утворення оксалатів в клітинах проксимальних каналців, продемонстрували механізм виникнення фіброзу, індукованого оксалатом. Цей процес описує фенотипові зміни, індуковані в епітеліальних клітинах, які характеризуються втратою щільних з'єднань, адгезивних контактів, полярності, реорганізацією нового цитоскелету і підвищеною моторикою, синтезом білків позаклітинного матриксу тощо. Структурно і функціонально трансформовані клітини – міофіброласти. Вони набувають характеристики, які притаманні мезенхімальним клітинам, а саме – негативну регуляцію кадгеринами, цитокератинами, що призводить до втрати клітинних контактів. Навпаки, позитивну регуляцію мезенхімальних клітин під час епітеліально-мезенхімального переходу здійснюють віментин і α -актин [62].

У тканинах нирок гіпероксалуричних тварин спостерігалось збільшення продукції TGF- β 1 і колагену типу I і III. Найбільш вражаючою особливістю тубулоінтерстиціального фіброзу є надмірне відкладення позаклітинного матриксу, особливо для колагенових волокон I і III типів [63].

Так, у експерименті на тваринах показано, що застосування дієти, збагаченої продуктами з високим вмістом ЦК, сприяє розвитку ХХН у самців і самок мишей лінії C57BL/6, а гістологічні дослідження нирок тварин підтверджують ураження каналців інтерстиціальним запаленням і фіброзом. Крім того, у мишей розвивалися анемія, метаболічний ацидоз, гіперкаліємія, гіперфосфатемія і гіперпаратиреоз, артеріальна гіпертензія, а також серцевий фіброз, який зберігається навіть після зміни раціону [64].

Трансформуючий фактор росту- β 1 (TGF- β 1) є ключовим профіброгичним цитокином. Стимулювати його експресію здатні сигнальні молекули дистальних епітеліальних клітин, які мають надлишок кристалів оксалату кальцію. Kanlaya та співавтори запропонували наступний механізм розвитку фіброзу нирок за нирковокам'яної хвороби. Під час епітеліально-мезенхімального переходу, індукованого оксалатами, в клітинах підвищується рівень TGF- β 1 і паралельно знижується рівень RhoA (Ras homolog family member A). RhoA є малою ГТФ-фазою, що регулює функціонування цитоскелету, впливаючи переважно на актинові філаменти. Особливої активації зазнає за стресових умов, наприклад, кристалу-

рії. Також супутніми змінами є підвищений рівень віментину та фібронектину (мезенхімального маркера), зниження рівнів E-кадгерину і цитокератину (епітеліальних маркерів) в клітинах під час епітеліально-мезенхімального переходу. До того ж, індуковані оксалатами зміни включають зниження рівню і дезорганізації F-актину (цитоскелетного маркера) і маркеру щільного з'єднання. В умовах експерименту можна впливати на відновлення рівню RhoA, використовуючи протеосомні інгібітори (наприклад, MG132), що індукують убіквітин-протеосомний каскад. Це забезпечуватиме якісне збирання цитоскелету та встановлення щільних з'єднань між клітинами [65]. Проксимальні епітеліальні клітини здатні поглинати кристали оксалатів ендоцитозом і, у відповідь на це, продукувати TGF- β 1. Однак, цей трансформуючий фактор має антагоніста - морфогенний кістковий білок-7 (BMP-7). Він визнаний антифібротичним цитокином, який запобігає фіброзу нирок. Експресія BMP-7 виявлена в первинних клітинах ураження: епітеліальних клітинах та подоцитах. Вона істотно зменшується під час гострого ураження нирок, а введення екзогенного аналога прискорює відновлення ренальних пошкоджень [62].

У мишей внутрішньониркове накопичення оксалатів кальцію викликало пошкодження каналців, експресію цитокінів, нейтрофілів і ниркову недостатність. Mulaу з колегами виявили, що кристали оксалату кальцію можуть активувати секрецію IL-1 β (інтерлейкін 1) у ниркових клітинах мишей [66]. Активація відбувалась через сигнальний каскад, який включав ще такі три компоненти:

1) кріопірин – NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat family pyrin domain containing 3; протеїн, який містить нуклеотид зв'язуючи домен, з ділянками збагаченими лейцином, та має піриновий домен);

2) протеїн ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a C-terminal caspase-recruitment domain; апоптоз-асоційований протеїн, який містить C-термінальний домен до каспази);

3) каспазу-1.

Таким чином, кристали оксалатів запускають IL-1 β -залежну відповідь вродженого імунітету у внутрішньониркових мононуклеарних фагоцитах і пошкоджених тубулярних клітинах. Сигнальний шлях призводить до вивільнення прозапального медіатора NLRP3, агоніста АТР. NALP3 є рецептором, який разом з адаптером протеїном (ASC) утворює активаційний комплекс з каспазою-1, відомий як інфламасома NALP3. Інфламасома NALP3 реагує на збільшення концентрації кристалів оксалатів і сечової кислоти та позаклітинної АТФ, що вивільняється пошкодженими клітинами. Каспаза-1 у середині комплексу активує експресію цитокіну – IL-1 β . Крім того, ці результати дозволяють припустити, що блокада IL-1 β може запобігти ураженню нирок за нефрокальцинозу [66].

Як відомо, солі оксалату кальцію погано розчинні у рідинах організму людини, а їх відкладення в нирковій тканині спричиняє нефрокальциноз, що призводить до прогресуючого ураження нирок і запальних процесів, які, в свою чергу, можуть призвести до інтерстиціального фіброзу. При зниженні швидкості клубочкової фільтрації нижче 30-40 мл / хв на 1,73 м², здатність до виділення нирками оксалатів кальцію значно знижується і конгломерати починають відкладатися в ниркових тканинах [12].

Відомо, що оксалати здатні депонуватися у різних тканинах. Так, до тканин-мішеней належать стінки кровоносних судин, кістки, хрящі, лімфатичні вузли, легені, що, у свою чергу, погіршує їх функціональну здатність. Також відкладення оксалату кальцію були виявлені в більшості тканин і органів, таких як сітківка, серцевий м'яз, кровоносні судини, шкіра, кістки і нервова система переважно там, де концентрація кальцію найбільша. Розвиток кардіоміопатії і розладів провідності, судинних захворювань з частими дистальними некрозами, ретинопатії, синовіту або високого ремоделювання хвороби є тяжкими пізніми ускладненнями, що можуть бути зумовлені ЩК та надмірними відкладеннями кальцію [67, 68, 69]. Також було показано, що накопичення ЩК в кістковому мозку є однією з причин стійкості до еритропоетину [70].

Активно обговорюється взаємозв'язок між порушенням метаболізму ЩК і активацією оксидативних процесів в організмі пацієнтів за умов розвитку оксалат-індукованих станів. При дослідженні патогенезу утворення оксалатних каменів показано, що індукована ЩК генерація оксидативного стресу (ОС) може відігравати значну роль у пошкодженні ендотелію. Збільшення кількості ЩК може викликати надмірне виробництво активних форм кисню в нирках, що призводить до пошкодження ендотелію і апоптозу та може забезпечити місця для формування кристалів [71, 72]. Більш того, деградація клітин призводить до утворення численних мембранних везикул, які є ефективними нуклеатомами кристалів, сприяючи нуклеаційній взаємодії кристалічних клітин [71].

Також було показано, що взаємодія епітеліальних клітин з ЩК стимулює експресію остеопонтину, котрий відіграє важливу роль у формуванні ниркових каменів [73]. Однак не тільки ОС, але й нітрозативний стрес може впливати на утворення сечових каменів шляхом нітрування глікопротеїну Тамм-Норсфалл (уромодулін), що може сприяти підвищенню ризику кристалізації сечі [74].

Abhishek зі співавторами пропонуючи генну терапію за кристолурії використали ген *Bacillus subtilis* YvrK, який кодує оксалат-декарбоксілазу. Цей ензим деградує оксалат до форміату і вуглекислого газу. Отримані ними дані свідчать про те, що клітини, які експресують оксалат-декарбоксілазу, здатні деградувати оксалати. Тобто відбу-

вається захист клітини від ОС. Це в майбутньому може допомогти за терапії оксалат-індукованої нефропатії [75].

Доведено також, що еритроцити містять низькі рівні гліоксалу, метилгліоксалу, оксалату і гліоксилату. Вони поглинають екзогенний гліоксаль і перетворюють його, в основному, в гліколят. Приблизно 1% перетворюється в ЩК. Пригнічення синтезу ЩК дисульфідрамом вказує на те, що гліоксилат є проміжним продуктом і що альдегіддегідрогеназа (ЕС 1.2.1.3) перетворює невелику частку гліоксалу в ЩК. Виснаження внутрішньоклітинного глутатіону зменшує утворення гліколяту з гліоксалу і збільшує кількість ЩК. Цей шлях для утворення ЩК може бути посилений при цукровому діабеті та інших захворюваннях з підвищеною інтенсивністю ОС. Таким чином, ОС в тканинах може потенційно сприяти збільшенню синтезу оксалатів [76].

Встановлено, що при фізіологічних концентраціях оксалатів в сечі людини (за відсутності утворення кристалів оксалату кальцію) у разі виснаження ендogenous антиоксидантів ЩК викликає окисне пошкодження епітеліальних клітин нирок. Авторами було продемонстровано, що, навіть за умов фізіологічного рівня оксалатів в сечі, збільшувалося окисне пошкодження клітин нирок та зростала екскреція ЛДГ і гідропероксидів ліпідів в ниркових клітинах. Вплив ЩК на клітини LLC-PK1 призводив до підвищення рівня H_2O_2 і гідропероксиду ліпідів, що корелювало з підвищеним вивільненням маркерів пошкодження клітин, включаючи ЛДГ, лужну фосфатазу і γ -глутамілтранспептидазу епітеліальних клітин ниркових каналців. Вплив оксалатів сприяв зниженню активності і експресії білків супероксиддисмутази (СОД, ЕС1.15.1.1) і глутатіонпероксидази (ЕС 1.11.1.9) в залежності від тривалості впливу [77]. На індукованій етиленгліколем моделі сечокам'яної хвороби показано, що антиоксиданти посилюють експресію антиоксидантного ферменту СОД [21, 77, 78].

В експериментальному дослідженні по вивченню потенційних патофізіологічних механізмів гіпероксалурії, викликаній ожирінням у тварин, автори показали, що гіпероксалурія при ожирінні залежить від запальних реакцій, пов'язаних з метаболічним синдромом та довели, що підвищені циркулюючі і кишкові прозапальні цитокіни при ожирінні інгібують опосередковану А6 секрецію ЩК у кишківнику, що TNF, IFN і IL-6 специфічно значно інгібують абсорбцію С-оксалату, а також, що інгібуючий вплив прозапальних цитокінів на оксалатний транспорт клітинами С2 пов'язаний зі зниженням мРНК А6 і загальної експресії білка. Авторами наголосили при тому, що майбутні клінічні дослідження повинні бути спрямовані саме на з'ясування патогенетичної ролі запалення в гіпероксалурії, що спричинена ожирінням [4].

В останні роки особлива увага приділяється дослідженням локального утворення оксалатів в нирках за умов руйнування фосфоліпідів клітинних мембран, внаслідок чого утворюються попередники оксалатів, а також фосфати, з якими кальцій утворює нерозчинні солі [49]. Безпосередніми причинами розпаду мембранних фосфоліпідів є ішемія нирок, активізація ендogenous або поява бактеріальних фосфоліпаз, вплив мембранотоксичних сполук і, можливо, утворення надлишку активних форм кисню. Нестабільність мембранних структур клітин успадковується як полігенна ознака. У хворих з гіпероксалурією зазвичай відзначається зниження антикристалоутворюючої здатності сечі, що пов'язано з виснаженням природних інгібіторів кристалоутворення в сечі, таких як АТФ, пірофосфати, а також білка уропонтіна, який захищає нирку від каменеутворення. Уропонтін є формою остеопонтіна в сечі. Остеопонтін в основному бере участь в мінералізації кісткової тканини. Уропонтін секретується в нирках епітеліальними клітинами звивистих каналців і петлі Генле. Уропонтін інгібує чотири фази утворення кристалів оксалату кальцію, а також є одним з основних компонентів матриці оксалатного каменю. Зниження експресії уропонтіна в епітеліальних клітинах викликає зменшення утворення оксалату кальцію [79]. З іншого боку, якщо містяться в сечі вільні та кон'юговані з етаноламіном жирні кислоти, то утворюються з оксалатом кальцію міцні нерозчинні комплекси [49].

Кристали оксалату заліза можуть викликати значні окисні ушкодження і зменшувати пул заліза, необхідний для утворення еритроцитів. Оксалати можуть також функціонувати як хелатуючі агенти, зв'язуючи такі токсичні метали як ртуть і свинець. На відміну від інших хелатуючих агентів, оксалати утримують важкі метали в тканинах. Кількість оксалатів в сечі значно вища у дітей з діагностованим аутизмом, ніж в умовно здоровій групі дітей. Показано, що 36% дітей з діагностованим аутизмом мали значення креатиніну вище 90 мкмоль/л, що відповідало діагнозу генетичної гіпероксалурії, у той час як жоден з контрольної групи не мав таких високих значень. При цьому не спостерігалось підвищення вмісту інших органічних кислот, пов'язаних з генетичними захворюваннями оксалатного метаболізму, що вказує на те, що високий вміст оксалатів зумовлено їх надходженням із зовнішніх джерел [11].

За раку молочної залози концентрація ЩК в пухлинних клітинах майже в 10 разів перевищувала контрольні зразки сусідніх нормальних клітин. За результатами проведеного дослідження продемонстровано підвищення проліферація ракових пухлин зі збільшенням вмісту оксалатів. Також концентрація оксалатів впливала на проліферацію клітин молочної залози MCF10A *in vitro*. На моделі розвитку пухлини у мишей було доведено, що оксалат у вигляді вільного іону має канцерогенний вплив [80].

У хворих з обструктивним захворюванням легень та хронічним піелонефритом присутність системного запального процесу з оксалатурією формує синдром взаємообтяження цих патологій. Такий висновок підтвердив виявлений зворотний кореляційний зв'язок між вмістом оксалатів у зразках мокротиння ($15,5 \pm 1,0$) мг/добу та зниженням об'єму форсованого видиху за першу секунду у пацієнтів. Останній показник був у 2,1 раза нижчим від даних групи практично здорових осіб. За вище згаданих патологій ниркові клітини ушкоджуються вторинними медіаторами запального процесу. Відбувається порушення обміну гліоксилової кислоти, попередника оксалатів [81].

Оксалатна нефропатія - ураження нирок, прогресуюче мультифакторне запальне ураження структур ниркового тубуло-інтерстицію, завжди клінічно характеризується порушенням концентраційної функції і вторинною зміною ниркових клубочків з порушенням фільтраційної функції, що обумовлене порушенням обміну речовин і відкладенням в нирках і інших внутрішніх органах солей ЦК [49, 50, 55]. Першим ураженим органом є нирка з агрегатами оксалату кальцію в сечовому просторі (сечокам'яна хвороба) і в ниркової тканини (нефрокальциноз), де спостерігається значний розвиток інтерстиціального фіброзу [82]. Кристалізація оксалату кальцію в результаті розвитку як гіпероксалемії, так і гіпероксалурії може викликати гостре ушкодження нирок. Такий тип ниркової недостатності відомий як оксалатна нефропатія [24, 50]. Коли швидкість клубочкової фільтрації падає нижче 30-40 мл/хв/1,73 м², елімінація сечі не здатна підтримувати оксалемію в межах нормальних рівнів (<6 мкмоль/л) і поріг насичення оксалатом кальцію може бути перевищений, коли рівні перевищують 30 мкмоль/л, викликаючи відкладення у тканинах у вигляді моногідрату і дигідрату. Це явище називається оксалоз і викликає значну запальну реакцію у вигляді гранульом навколо кристалів [7, 83]. Крім того, ЦК є уремичним токсином [84].

Гостра оксалатна нефропатія є причиною гострого пошкодження нирок, що характеризується каналцево-інтерстиціальними оксалатними відкладеннями з запальним інфільтратом. Повідомляється про випадки гострого пошкодження нирок у пацієнтів з діабетом, у яких ниркова біопсія підтвердила діагноз гострої оксалатної нефропатії. Ускладнення гострого пошкодження нирок обумовлено або первинною гіпероксалурією, або вторинною по відношенню до кишкової гіперабсорбції, що слід підозрювати у випадках гострого пошкодження нирок у пацієнтів з діабетом, у яких може бути невиявленими екзокринна недостатність підшлункової залози [85].

Пацієнти з системним склерозом з наявністю захворювань тонкої кишки і хронічної мальабсорбційної діареї, схильні до ризику розвитку оксалатної нефропатії [55].

Порушення метаболізму оксалатів, формування кальцієво-оксалатних конгломератів, гіпероксалурія належать до факторів ризику сечокам'яної хвороби [86]. На формування ниркових каменів може впливати вживання цукрових замінників. Фруктоза, за даними дослідників, збільшує ризик виникнення каменів у нирках шляхом зміни рН та екскреції оксалату та магнію. Тому споживання підсолоджених безалкогольних напоїв, відповідно, може провокувати появу до каменів у нирках. Особливо у осіб, які мають інші фактори ризику [87].

На рівень ЦК впливає споживання неякісних продуктів та напоїв, зокрема порушення технологій виробництва соків та неякісний алкоголь (з домішками етиленгліколю) і деяких ліків – інгібіторів шлунково-кишкової ліпази [88]. Навмисне або випадкове споживання етиленгліколю, який найчастіше використовується в якості охолоджуючої рідини, може викликати серйозний гіпероксалемічний криз [89]. Токсичність етиленгліколю пов'язана з його біотрансформацією в гліколевую кислоту, що викликає гіпероксалурію і оксалоз [83]. Використання нестероїдних протизапальних препаратів, зокрема при лікуванні остеоартрозу, сприяє загостренню оксалатної нефропатії [90].

Отже, оксалатіндуковані захворювання – патологічні стани організму, що виникають при порушенні обміну ЦК і характеризуються ураженням різних органів та систем, супроводжуючи розвиток багатьох захворювань. Генез таких захворювань залежить від локального надлишкового утворення оксалатів. Первинні порушення зумовлені спадковим дефектом метаболізму ЦК, у той час як вторинні – характеризується підвищеним рівнем всмоктування ЦК, її попередників або видозмієних кишковою мікрофлорою сполук. Такі розлади можуть призвести до токсичного ураження організму підвищеними концентраціями ЦК, прогресування запальних процесів, інтенсифікації оксидативного стресу, розвитку фіброзу тканин, зокрема інтерстиціального фіброзу, нефрокальцинозу, утворенню каменів у нирках і, зрештою, до хронічної хвороби нирок. Незважаючи на загальні риси, типи порушень метаболізму ЦК відрізняються своїм патогенезом, клінічним проявом та підходами до лікування. Оксалатні нефропатії характеризується ураженням нирок, в результаті відкладення оксалату кальцію в каналцях і інтерстиції. Патологія залежить від ренальних і екстраренальних факторів, що впливають на біосинтез оксалатів. Більшість оксалатів, що виводяться із сечею, утворюється в процесі обміну речовин з амінокислот (серину, гліцину, оксипроліну), частково з аскорбінової кислоти; незначна кількість надходить з кишківника при прийомі оксалогенних продуктів. Генез оксалатної нефропатії залежить від локального надлишкового накопичення та відкладення оксалатів в нирках в зв'язку з руйнуванням фосфоліпідів клітинних мембран, внаслідок чого утворюються по-

передники оксалатів. При морфологічному дослідженні характерна деструкція щіткової облямівки проксимальних і дистальних каналців нефрону. Прогресування оксалатної нефропатії може призвести до формування сечокам'яної хвороби, розвитку запалення нирок, порушення функції нирок та розвитку в подальшому ниркової недостатності

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника.

Л.В. Король: аналіз літературних джерел та написання статті,

В.С. Васильченко: аналіз літературних джерел.

Література (References):

1. *William AW, Wilson DM.* Dietary intake, absorption, metabolism, and excretion of oxalate. *Seminars in Nephrology* [Internet]. 1990;10(1): 2-8. Available from: [https://www.seminarsinnephrology.org/article/0270-9295\(90\)90068-B/pdf](https://www.seminarsinnephrology.org/article/0270-9295(90)90068-B/pdf)
2. *Borisova TP.* Giperoksalurija I oksalatno-kal'cievaja kristallurija: mehanizmy razvitija I vozmozhnosti korrekcii. *Mizhnarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva ta hinekolohii* [Internet]. 2016;9;3:51-7. Available from: <http://ijpog.org/downloads/23/51-57.pdf> [In Russian].
3. *Robertson DS.* The function of oxalic acid in the human metabolism. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2011; 49(9): 1405-12. doi: 10.1515/CCLM.2011.238
4. *Sakhae K.* Unraveling the mechanisms of obesity – induced hyperoxaluria. *Kidney Int.* 2018;93(5):1038-40. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.012
5. *Oppici E, Montioli R, Cellini B.* Liver peroxisomal alanine:glyoxylate aminotransferase and the effects of mutations associated with Primary Hyperoxaluria Type I: An overview. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1854(9):1212-9. doi: 10.1016/j.bbapap.2014.12.029
6. *Bouzidi H, Majdoub A, Daudon M, Najjar MF.* Primary hyperoxaluria: A review. *Nephrol Ther.* 2016;12(6):431-6. doi: 10.1016/j.nephro.2016.03.005.
7. *Lorenzo-Sellares V, Torres-Ramirez A, Salido E.* Primary hyperoxaluria. *Nefrologia (English Version).* 2014;34:398-412. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Jan.12335
8. *Hodgkinson A, Zaremski PM.* Oxalic acid metabolism in man: A review. *Calcified Tissue Research* [Internet]. 1968;2(1):115-32. doi: 10.1007/bf02279201.
9. *Aver'janova NI, Balueva LG.* Oksalatnaja kristallurija u detej. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh I fundamental'nyh issledovanij* [Internet]. 2012;5:25-7. Available from: http://www.applied-research.ru/pdf/2012/05/2012_05_05.pdf. [In Russian].
10. *Hubskyi YuI.* Bioorhanichna khimii. Vinnytsia: Nova Knyha, 2007. 464 p. [in Ukrainian].
11. Oxalates control is a major new factor in autism therapy [Internet]. November 16, 2015. Available from: <https://www.greatplainslaboratory.com/articles-1/2015/11/13/oxalates-control-is-a-major-new-factor-in-autism-therapy>
12. *Aver'janova NI, Balueva LG, Ivanova NV, Rudavina TI.* Narushenie obmena shhavelevoj kisloty u detej. *Sovremennye problem nauki I obrazovanija* [Internet]. 2015;3. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19738>. [In Russian].
13. *Turkmen K, Erdur FM.* The relationship between colonization of Oxalobacter formigenes serum oxalic acid and endothelial dysfunction in hemodialysis patients: from impaired colon to impaired endothelium. *Med Hypotheses.* 2015;84:273-5. doi: 10.1016/j.mehy.2015.01.010. Epub 2015 Jan 19.
14. *Milliner DS.* The primary hyperoxalurias: algorithm for diagnosis. *Am J Nephrol* [Internet]. 2005; 25: 154-60. doi: 10.1159/000085407.
15. Your health education: low oxalate diet. *Bulletin UPMC Life changing medicine* [Internet]. Available from: <https://www.upmc.com/-/media/upmc/patients-visitors/education/unique-pdfs/low-oxalate-diet.pdf>
16. *Getting JE, Gregoire JR, Phul A, Kasten MJ.* Oxalate nephropathy due to 'juicing': case report and review. *Am J Med* [Internet]. 2013;126:768-72. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.03.019
17. *Lange JN, Mufarrij PW, Easter L, Knight J, Holmes RP, Assimos DG.* Fish Oil Supplementation and Urinary Oxalate Excretion in Normal Subjects on a Low-oxalate Diet. *Urology* [Internet]. 2014;84(4):779-82. doi: 10.1016/j.urology.2014.04.052
18. *Cai X, Ge C, Xu C, Wang X, Wang S, Wang Q.* Expression Analysis of Oxalate Metabolic Pathway Genes Reveals Oxalate Regulation Patterns in Spinach. *Molecules.* 2018;23(6):1286. doi: 10.3390/molecules23061286
19. *Knight J, Madduma-Liyanage K, Mobley JA, Assimos DG, Holmes RP.* Ascorbic acid intake and oxalate synthesis. *Urolithiasis.* 2016;44:289-97. doi: 10.1007/s00240-016-0868-7
20. *Lange JN, Wood KD, Knight J, Assimos DA, Holmes RP.* Glyoxal formation and its role in endogenous oxalate synthesis. *Adv Urol.* 2012. doi: 10.1155/2012/819202.

21. *Holmes RP, Knight J, Assimos DG.* Lowering urinary oxalate excretion to decrease calcium oxalate stone disease. *Urolithiasis.* 2015;44(1):27-32. doi: 10.1007/s00240-015-0839-4
22. *Thomas LD, Elinder CG, Tiselius HG, Wolk A, Akesson A.* Ascorbic acid supplements and kidney stone incidence among men: a prospective study. *JAMA Internal Med.* 2013;173(5):386–8. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.2296
23. *Holmes RP, Assimos DG.* Glyoxylate Synthesis and Its Modulation and Influence on Oxalate Synthesis. *J Urol [Internet].* 1998;160:1617–24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9783918>
24. *Bhasin B, Urekli HM, Atta MG.* Primary and secondary hyperoxaluria: understanding the enigma. *World J Nephrol.* 2015;4:235-44. doi: 10.5527/wjn.v4.i2.235.
25. *Summitt CB, Johnson LC, Jönsson TJ, Parsonage D, Holmes RP, Lowther WT.* Proline dehydrogenase 2 (PRODH2) is a hydroxyproline dehydrogenase (HYPDH) and molecular target for treating primary hyperoxaluria. *Biochem J.* 2015;466(2):273-81. doi: 10.1042/BJ20141159
26. *Adams E, Frank L.* Metabolism of proline and the hydroxyprolines. *Annu Rev Biochem.* 1980;49:1005-61. doi: 10.1146/annurev.bi.49.070180.005041
27. *Moxley MA, Tanner JJ, Becker DF.* Steady-state kinetic mechanism of the proline: ubiquinone oxidoreductase activity of proline utilization A (PutA) from *Escherichia coli*. *Arch Biochem Biophys.* 2011;516:113-20. doi: 10.1016/j.abb.2011.10.011
28. *Riedel TJ, Johnson LC, Knight J, Hantgan RR, Holmes RP, Lowther WT.* Structural and biochemical studies of human 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase: implications for hydroxyproline metabolism in primary hyperoxaluria. *PLoS One.* 2011;6:260-1. doi: 10.1371/journal.pone.0026021
29. *Khan S, Maslamani S, Atmani F, Glenton PA, Opalko FJ, Thamilselvan S, et al.* Membranes and Their Constituents as Promoters of Calcium Oxalate Crystal Formation in Human Urine. *Calcif Tissue Int [Internet].* (2000) 66: 90-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10652953>
30. *Medeira MC.* Oxalate transfer across the membranes of sarcoplasmic reticulum during the uptake of Ca^{++} . 1982;3(1): 67-79. doi: 10.1016/0143-4160(82)90038-0.
31. *Chutipongtanate S, Thongboonkerd V.* Renal tubular cell membranes inhibit growth but promote aggregation of calcium oxalate monohydrate crystals. *Chem Biol Interact.* 2010;188(3):421-6. doi: 10.1016/j.cbi.2010.08.003.
32. *Whittamore JM, Hatch M.* The role of intestinal oxalate transport in hyperoxaluria and the formation of kidney stones in animals and man. *Urolithiasis.* 2016;45(1):89-108. doi: 10.1007/s00240-016-0952-z
33. *Mount DB, Romero MF.* The SLC26 gene family of multifunctional anion exchangers. *Pflugers Arch.* 2004; 447: 710-21. doi: 10.1007/s00424-003-1090-3
34. *Thomson RB, Thomson CL, Aronson PS.* N-glycosylation critically regulates function of oxalate transporter SLC26A6. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016;311(6):866-73. doi: 10.1016/j.juro.2016.11.016
35. *Lorenz EC, Michet CJ, Milliner DS, Lieske JC.* Update on oxalate crystal disease. *Curr Rheumatol Rep [Internet].* 2013;15(7):340. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3710657/>
36. *Ermer T, Kopp C, Asplin JR, Granja I, Perazella MA, Reichel M, et al.* Impact of Regular or Extended Hemodialysis and Hemodialysis filtration on Plasma Oxalate Concentrations in Patients With End-Stage Renal Disease. *Kidney Int Rep.* 2017 Jun 8;2(6):1050-1058. doi: 10.1016/j.ekir.2017.06.002
37. *Bouzidi H, Majdoub A, Daudon M, Najjar MF.* Primary hyperoxaluria: A review. *Nephrol Ther.* 2016;12(6):431-6. doi: 10.1016/j.nephro.2016.03.005
38. *Salido E, Pey AL, Rodriguez R, Lorenzo V.* Primary hyperoxaluria: disorders of glyoxylate detoxification. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822(9):1453-64. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.03.004.
39. *Rootman MS, Mozer-Glassberg Y, Gurevich M, Schwartz M, Konen O.* Imaging features of primary hyperoxaluria I. *Clin Imaging.* 2018;52:370-376. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.09.009
40. *Elgstoen KBP, Johnsen LF, Woldseth B, Morkrid L, Hartmann A.* Plasma oxalate following kidney transplantation in patients without primary hyperoxaluria. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2010;25(7):2341-5. doi: 10.1093/ndt/gfq065
41. *Majdoub A, Daudon M, Najjar MF.* Iconography: Hyperoxalurie primitive : une revue de la littérature. *Nephrol Ther.* 2016 Nov;12(6):431-436. doi: 10.1016/j.nephro.2016.03.005
42. *Cregeen DP, Williams EL, Hulton S, Rumsby G.* Molecular analysis of the glyoxylate reductase (GRHPR) gene and description of mutations underlying primary hyperoxaluria type 2. *Hum Mutat.* 2003; 22: 497. doi: 10.1002/humu.9200.
43. *Cochat P, Rumsby G.* Primary Hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 2013;369:649–58. doi: 10.1056/NEJMra1301564.
44. *Hoppe B.* An update on primary hyperoxaluria. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(8):467-75. doi: 10.1038/nrneph.2012.113
45. *Belostotsky R, Pitt JJ, Frishberg Y.* Primary hyperoxaluria type III – a model for studying perturbation singly oxalate metabolism. *J Mol Med (Berl).* 2012;90:1497-504. doi: 10.1007/s00109-012-0930-z.

46. *Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH, Milliner DS, Becker-Cohen R, Rinat C et al.* Mutations in DHDPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. *Am J Hum Genet* 2010;87: 392-9. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.07.023
47. *Riedel TJ, Knight J, Murray MS, Milliner DS, Holmes RP, Lowther WT.* 4-Hydroxy-2-oxoglutarate aldolase inactivity in primary hyperoxaluria type 3 and glyoxylate reductase inhibition. *BiochimBiophysActa.* 2012;1822:1544-52. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.06.014.
48. *Bernardino M, Parmar MS.* Oxalate nephropathy from cashew nut intake. *CMAJ [Internet].* 2016. doi: 10.1503/cmaj.151327.
49. *Jur'evaJaA, Morozov SL.* Dizmetabolicheskie nefropatii u detej. *Praktika pediatria [Internet].* 2017;10-11. Available from: <https://medi.ru/info/13651/>. [In Russian].
50. *Lumlertgul N, Siribamrungwong M, Jaber BL, Susantitaphong P.* Secondary Oxalate Nephropathy: A Systematic Review. *Kidney Int Rep.* 2018;3(6):1363-72. doi: 10.1016/j.ekir.2018.07.020
51. *Evan AP, Lingeman JE, Worcester EM.* Renal histopathology and crystal deposits in patients with small bowel resection and calcium oxalate stone disease. *Kidney Int.* 2010;78:310-17. doi: 10.1038/ki.2010.131
52. *Roux-en-YTroxell ML, Houghton DC, Hawkey M.* Enteric oxalate nephropathy in the renal allograft: an underrecognized complication of bariatric surgery. *Am J Transplant.* 2013;13:501-509. doi: 10.1111/ajt.12029.
53. *Nasr SH, D'Agati VD, Said SM, StokesMB, Largoza MV, Radhakrishnan J, et al.* Oxalate nephropathy complicating Roux-en-Y gastric bypass: an underrecognized cause of irreversible renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1676-1683. doi: 10.2215/CJN.02940608
54. *Perinpam M, Enders FT, Mara KC, Vaughan LE, Mehta RA, Voskoboev N, et al.* Plasma oxalate in relation to eGFR in patients with primary hyperoxaluria, enteric hyperoxaluria and urinary stone disease. *Clin Biochem.* 2017;50(18):1014-9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.07.017
55. *Ligon CB, Hummers LK, McMahan ZH.* Oxalate nephropathy in systemic sclerosis: case series and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:315-20. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.017.
56. *Solomon LR, Nixon AC, Ogden L, Nair B.* Orlistat-induced oxalate nephropathy: an under-recognized cause of chronic kidney disease. *BMJ Case Rep.* 2017;12. doi: 10.1136/bcr-2016-218623
57. *Cartery C, Faguer S, Karras A.* Oxalate nephropathy associated with chronic pancreatitis. *Clin J Am SocNephrol.* 2011;6:1895-902. doi: 10.2215/CJN.00010111
58. *Knauf F, Thomson RB, Heneghan JF, Jiang Z, Adebamiro A, Thomson CL, et al.* Loss of cystic fibrosis transmembrane regulator impairs intestinal oxalate secretion. *J Am SocNephrol.* 2017;28:242-9. doi: 10.1681/ASN.2016030279
59. *Arvans D, Jung YC, Antonopoulos D, Koval J, Granja I, Bashir M, et al.* Oxalobacterformigenes-derived bioactive factors stimulate oxalate transport by intestinal epithelial cells. *J Am SocNephrol.* 2017;28:876-87. doi: 10.1681/ASN.2016020132
60. *Gulhan B, Turkmen K, Aydin M, Gunay M, Cikman A, Kara M.* The Relationship between Serum Oxalic Acid, Central Hemodynamic Parameters and Colonization by Oxalobacterformigenes in Hemodialysis Patients. *Cardiorenal Med.* 2015;5:164-74. doi: 10.1159/000381219
61. *Hatch M, Cornelius J.* Oxalobacter sp. Reduces urinary oxalate excretion by promoting enteric oxalate secretion. *Kidney Int.* 2006;69:691-8. doi: 10.1038/sj.ki.5000162
62. *Convento MB, Pessoa EA, Cruz E, Glria MA, Schor N, Borges FT.* Calcium oxalate crystals and oxalate induce an epithelial-to-mesenchymal transition in the proximal tubular epithelial cells: Contribution to oxalate kidney injury. *Scientific Rep.* 2017;7:45740. doi: 10.1038/srep45740
63. *Loeffler I, Wolf G.* Transforming growth factor- β and the progression of renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29 (1):37-45. doi: 10.1093/ndt/gft267
64. *Mulay SR, Eberhard JN, Pfann V, Marschner JA, Darisipudi MN, Daniel C, et al.* Oxalate-induced chronic kidney disease with its uremic and cardiovascular complications in C57BL/6 mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;310(8): 785-95. doi: 10.1152/ajprenal.00488.2015
65. *Kanlaya R, Sintiprungrat K, Thongboonkerd V.* Secreted products of macrophages exposed to calcium oxalate crystals induce epithelial mesenchymal transition of renal tubular cells via RhoA-dependent TGF- β 1 pathway. *Cell Biochem. Biophys.* 2013;67:1207-15. doi: 10.1007/s12013-013-9639-z
66. *Mulay SR, Kulkarni OP, Rupanagudi KV, Migliorini A, Darisipudi MN, Vilaysane A, et al.* Calcium oxalate crystals induce renal inflammation by NLRP3-mediated IL-1 β secretion. *J Clin Invest.* 2013;123(1):236-46. doi: 10.1172/JCI63679
67. *Bacchetta JI, Fargue S, Boutroy S, Basmaison O, Vilayphiou N, Plotton I, et al.* Bone metabolism in oxalosis: a single-center study using new imaging techniques and biomarkers. *PediatrNephrol.* 2010;25:1081-9. doi: 10.1007/s00467-010-1453-x
68. *Bakshi NA, Al-Zahrani H.* Bone marrow oxalosis. *Blood [Internet].* 2012;120(1):8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22953330?dopt=Abstract>

69. Beck BB, Hoyer-Kuhn H, Gobel H, Habbig S, Hoppe B. Hyperoxaluria and systemic oxalosis: an update on current therapy and future directions. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22:117-29. doi: 10.1517/13543784.2013.741587
70. Sahin G, Acikalin MF, Yalcin AU. Erythropoietin resistance as a result of oxalosis in bone marrow. *Clin Nephrol* [Internet]. 2005;63:402-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15909602?dopt=Abstract>
71. Liang Q, Li X, Zhou W, Su Y, He S, Cheng S, et al. An Explanation of the Underlying Mechanisms for the In Vitro and In Vivo Antiuro lithic Activity of Glechomalongituba. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2016;2016:3134919. doi: 10.1155/2016/3134919
72. Khan SR. Reactive oxygen species as the molecular modulators of calcium oxalate kidney stone formation: Evidence from clinical and experimental investigations. *J. Urol*. 2013;189:803-11. doi: 10.1016/j.juro.2012.05.078
73. Kizivat T, Smolić M, Marić I, Levak MT, Smolić R, Čurčić IB et al. Antioxidant Pre-Treatment Reduces the Toxic Effects of Oxalate on Renal Epithelial Cells in a Cell Culture Model of Urolithiasis. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(1):109. doi: 10.3390/ijerph14010109.
74. Pragasam V, Kalaiselvi P, Subashini B, Sumitra K, Varalakshmi P. Structural and functional modification of THP on nitration: Comparison with stone formers THP. *Nephron Physiol*. 2005;99:28-34. doi: 10.1159/000081800
75. Abhishek A, Vidhi T, Eldho P, Divya G, Mahesh A, Ritu K, et al. Expression of heterologous oxalate decarboxylase in HEK293 cells confers protection against oxalate induced oxidative stress as a therapeutic approach for calcium oxalate stone disease. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2017;32(1):426-33. doi: 10.1080/14756366.2016.1256884
76. Knight J, Wood KD, Lange JN, Assimos DG, Holmes RP. Oxalate Formation From Glyoxal in Erythrocytes. *Urology*. 2015;88:226. doi: 10.1016/j.urology.2015.10.014.
77. Thamilselvan V, Menon M, Thamilselvan S. Oxalate at physiological urine concentrations induces oxidative injury in renal epithelial cells: effect of α -tocopherol and ascorbic acid. *BJU Int*. 2014;114(1):140-50. doi: 10.1111/bju.12642.
78. Lee HJ, Jeong SJ, Park MN, Linnes M, Han HJ, Kim JH, et al. Gallotannin suppresses calcium oxalate crystal binding and oxalate-induced oxidative stress in renal epithelial cells. *Biol. Pharm. Bull*. 2012;35:539-44. doi: 10.1248/bpb.35.539.
79. Paulhac P, Desgrandchamps F, Dumas JP, Teillac P, Duc AL, Colombeau P. Role of uropontin in calcium oxalate lithogenesis. *Prog Urol* [Internet]. 2002;12 (1): 114-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11980003>
80. Castellaro AM, Tonda A, Cejas HH, Ferreyra H, Caputto BL, Pucci OA, et al. Oxalate induces breast cancer. *BMC Cancer*. 2015;15:761. doi: 10.1186/s12885-015-1747-2
81. Khukhlina OS, Vilihorska KV, Antoniv AA, Andrusiak OV, Poliukhovych LYa, Bevziuk LA. Klinichesne znachennia oksalaturii v patsientiv iz khronichnym obstruktyvnyim zakhvoriuvanniam lehen i komorbidnym khronichnym piilonefritom na tli sechokamianoï khvoroby. *Zaporizkyi medychnyi zhurnal*. 2017;19(3): 299-303. doi: 10.14739/2310-1210.2017.3.100768. [In Ukrainian].
82. Lorenz EC, Michet CJ, Milliner DS, Lieske JC. Up date on oxalate crystal disease. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15(7):340. doi: 10.1007/s11926-013-0340-4
83. Samarneh MM, Shtaynberg N, Goldman M, Epstein E, Kleiner M, El-Sayegh S. Severe oxalosis with systemic manifestations. *J Clin Med Res* 2012;4(1):56-60. doi: 10.4021/jocmr525w
84. Mydlík M, Derzsiová K. Oxalic acid as a uremic toxin. *J Renal Nutr*. 2008;18:33-9. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2007.10.008>
85. Muji A, Moll S, Saudan P. Oxalate nephropathy: a new entity of acute kidney injury in diabetic patients *Rev Med Suisse* [Internet]. 2015;11(463):493-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25898457>
86. O'Kell AL, Grant DC, Khan S R. Pathogenesis of calcium oxalate urinary stone disease: species comparison of humans, dogs, and cats. *Urolithiasis*. 2017;45(4):329-36. doi: 10.1007/s00240-017-0978-x
87. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Lillo JL, Grases F, Schold JD, Kuwabara M. Fructose increases risk for kidney stones: potential role in metabolic syndrome and heat stress. *BMC Nephrology*. 2018;19:315. doi: 10.1186/s12882-018-1105-0
88. Ustinova EE, Malov VI, Lareva NV. Oksalatnaja nefropatija s ostrym povrezhdeniem pochek. *Klinicheskaja medicina*. 2016;94(6):467-9. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-6-467-469. [In Russian].
89. Kruse JA. Methanol and ethylene glycol intoxication. *Crit Care Clin*. 2012;28(4):661-711. doi: 10.1016/j.ccc.2012.07.002.
90. Voronina NV, Gel'mutdinov DD, Markina OI. Vlijanie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov – ingibitorovi ne ingibitorov COG na sostojanie pochek u bol'nyh s oksalatnoj nefropatiej, komorbidnyh po osteoartrozu. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal [Internet]. 2016;1. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-nesteroidnyh-protivovospalitel'nyh-preparatov-ingibitorov-i-ne-ingibitorov-tsog-na-sostojanie-pochek-u-bolnyh-oksalatnoj>. [In Russian].