

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ КАЛЬЦИЙ-ОКСАЛАТНОМ НЕФРОЛИТИАЗЕ

Буданов А. А.¹, Медведев В. Л.^{1,2}, Курзанов А. Н.¹, Быков И. М.¹, Басов А. А.¹, Русинова Т. В.¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, улица Седина 4, Краснодар, Россия

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350086, улица 1 Мая 167, Краснодар, Россия

Для корреспонденции: Буданов Артем Андреевич, ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», e-mail: artembudanov2203@gmail.com

For correspondence: Artem A. Budanov, assistant of the department of urology Kuban state medical university, e-mail: artembudanov2203@gmail.com

Information about authors:

Budanov A. A., <http://orcid.org/0000-0002-9126-1649>

Medvedev V. L., <http://orcid.org/0000-0001-8335-2578>

Kurzanov A. N., <https://orcid.org/0000-0002-0566-256X>

Bykov I. M., <http://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Basov A. A., <http://orcid.org/0000-0002-2262-4549>

Rusinova T. V., <http://orcid.org/0000-0003-2962-3212>

РЕЗЮМЕ

Мочекаменная болезнь (почечнокаменная болезнь, нефролитиаз) является частым заболеванием, лечение которого в современное время является серьёзной задачей систем здравоохранения не только в России, но и во всём мире. При этом камни кальций-оксалатной природы, являются наиболее часто встречающимися конкрементами у пациентов с данной патологией – примерно в 70-80% случаев. Также стоит отметить, что данное заболевание не только обладает достаточно болезненными проявлениями и требует больших финансовых затрат для лечения, но и имеет сложный многофакторный многоступенчатый патогенез, понимание механизмов которого может дать ключ к разработке наиболее успешной терапии. Сам патогенез состоит из нескольких этапов, таких как нуклеация с формированием центра кристаллизации, рост кристаллов, агрегация и их прикрепление к поверхности эпителиальных клеток.

Известно, что в организме человека имеются различные вещества, влияющие на процессы камнеобразования. Так, промоторы камнеобразования облегчают их кристаллизацию, а ингибиторы предотвращают её. Между промоторами и ингибиторами имеется тонкое равновесие, и их дисбаланс зачастую является решающим фактором патогенеза. По химической природе ингибиторы могут быть как неорганическими, так и органическими (белки, гликозаминогликаны) веществами. Последние особенно привлекают внимание, так как при различных концентрациях они могут выступать как ингибиторами, так и промоторами камнеобразования. Для полного понимания механизмов образования кальций-оксалатных камней в данном обзоре проводится анализ современных данных об ингибиторах рецидивирующего нефролитиаза и их роль в патофизиологии процесса образования почечных камней.

Ключевые слова: нефролитиаз, ингибиторы камнеобразования, кальций-оксалатные камни, белок Тамма-Хорсфалла, нефрокальцин, альбумин, остеопонтин.

POTENTIAL MARKERS OF RECURRENCE OF UROLITHIASIS DISEASE AND THE ROLE OF STONE FORMATION INHIBITORS IN RECURRENT CALCIUM OXALATE NEPHROLITHIASIS

Budanov A. A.¹, Medvedev V. L.^{1,2}, Kurzanov A. N.¹, Bykov I. M.¹, Basov A. A.¹, Rusinova T. V.¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²Research Institute – Regional Hospital No. 1 named after prof. S.V. Ochapovsky; Krasnodar, Russia

SUMMARY

Nowadays urolithiasis (nephrolithiasis) is a common disease, which treatment is a serious task of health care services not only in Russia, but throughout the world. At the same time, stones of a calcium-oxalate nature are the most common stones in patients with this pathology – in about 70-80% of cases. It is also worth noting that this disease not only has rather painful manifestations, and its treatment requires large financial costs, but also has a complex multifactorial multistage pathogenesis, understanding the mechanisms of which can provide a key to the development of the most successful therapy. Pathogenesis itself consists of several stages, such as nucleation with the formation of a crystallization center, crystal growth, aggregation and their attachment to the surface of epithelial cells.

It is known that the human body contains various substances that affect the processes of stone formation. Thus, stone formation promoters facilitate their crystallization, and inhibitors prevent it. There is a delicate balance between promoters and inhibitors, and their imbalance is often a decisive factor in pathogenesis. By their chemical nature, inhibitors can be both inorganic and organic (proteins, glycosaminoglycans) substances. The latter are especially at-

tracting attention, since at various concentrations they can act as both inhibitors and promoters of stone formation. To fully understand the mechanisms of calcium oxalate stone formation, this review analyzes current data on inhibitors of recurrent nephrolithiasis and their role in the pathophysiology of the process of renal stone formation.

Key words: nephrolithiasis, inhibitors of stone formation, calcium oxalate stones, Tamm-Horsfall protein, nephrocalcin, albumin, osteopontin.

Нефролитиаз является сегодня одним из самых распространённых урологических заболеваний и отличается тем, что даёт тяжёлые осложнения. Известно, что примерно у 75% пациентов с мочекаменной болезнью камни содержат кристаллы моногидрата или дигидрата оксалата кальция, возможна смесь этих веществ [1]. Хотя кристаллы фосфата кальция или гидроксипатиты также часто входят в состав камней, однако они в основном представлены там в качестве второстепенных компонентов и редко составляют большую часть кристаллической фракции [2]. Образование таких камней – процесс, зависящий от многочисленных факторов, таких как концентрация ионов, образующих камни, содержание хелатов (например, цитрата, снижающего концентрацию свободных ионов оксалата кальция), и ионная сила, понижающая активность этих ионов [3]. Немаловажную роль играют белки и другие органические компоненты, которые покрывают поверхность почти каждого микрокристалла в кальций-оксалатных камнях [4], хотя общее содержание органических веществ обычно составляет всего 2-3% от общей массы образующихся камней. В основном эти компоненты представлены гликопротеинами и реже гликозаминогликанами [5]. На сегодняшний день описано свыше 100 таких соединений и зачастую их функции неизвестны [3]. Сейчас достоверно известно, что к образованию почечных камней имеют отношение 11 белков [6], к которым относятся белок Тамма-Хорсфалла (также известный как уромудулин), нефрокальцин, альбумин [7], остеопонтин (уропонтин), кальгранулин, гиалуриновая кислота [8], аннексин II, матричный Gla-протеин, фрагмент мочевого протромбина 1 (UPTF1 [9]), фактор трилистника 1 (TNF1) и ингибитор интер- α -трипсина (легкая цепь бикунина [10]).

Белковые «плёнки» обладают двоякими свойствами. В случае нефролитиаза взаимодействия между этими компонентами мочи и кальций-оксалатными кристаллами могут влиять на зарождение кристаллов, рост, агрегацию и прикрепление кристаллов (и/или агрегатов) к эпителиальным поверхностям канальцев почек [2]. Так, в некоторых исследованиях сообщается, что макромолекулы в моче способствуют агрегации моногидратов оксалатов кальция и их прикреплению к эпителиальным клеткам [3]. В то же время, различные компоненты мочи яв-

ляются ингибиторами агрегации кристаллов, в особенности анионные белки и гликозаминогликаны [11]. Первое может объясняться тем, что адсорбированные на поверхности кристаллов моногидратов оксалатов кальция полианионные белки могут препятствовать образованию крупных конгломератов из-за изменения формы кристаллов, ингибированию их роста и изменению направления кристаллизации в сторону дигидратов оксалатов кальция, являющихся термодинамически менее стабильными кристаллическими структурами, которые, по-видимому, менее способны к камнеобразованию [12]. Усиление же камнеобразования объясняется возможностью полианионных белков облегчать прикрепление кристаллов моногидратов оксалатов кальция к поверхностям клеток почек [2], а также способностью индукции моногидратов оксалатов кальция к самоагрегированию. При этом катионные макромолекулы, также взаимодействующие с кристаллами моногидратов оксалатов кальция, могут приводить к взаимодействию типа «полианион-поликатион», которое вызывает агрегацию кристаллов [13].

Таким образом, на данный момент имеются противоречивые данные о функциях белковых макромолекул по отношению к кальций-оксалатным кристаллам, что подтверждает необходимость более глубокого анализа свойств основных белковых макромолекул и отражено в данной работе.

1. Белок Тамма-Хорсфалла

Белок Тамма-Хорсфалла (БТХ), или уромудулин, является почечным гликопротеином всех плацентарных животных [14], наиболее распространённым белком в моче человека [14] и одним из первых идентифицированных компонентов матрикса почечных камней. Известно, что мономер БТХ имеет молекулярный вес около 80 кДа, сам же полимерный белок – до нескольких миллионов Да. Синтез данного белка проходит исключительно в толстой восходящей части петли Генле [15]. У человека данный белок экскретируется в количестве 20-100 мг в сутки. Первоначально у БТХ была описана функция ингибирования вирусной гемагглютинации [15], однако сейчас известно, что данный белок играет очень важную роль в патогенезе образования мочевых камней. Тем не менее, его точный вклад в развитие мочекаменной болезни пока недостаточно ясен, а результаты различных

исследований противоречивы в отношении его патогенетической роли. Так, в одних исследованиях было показано, что БТХ является промотором кристаллизации кальций-оксалатных и кальций-фосфатных камней [16], в то время как другие работы демонстрируют, что данный белок не способствует такой кристаллизации и не влияет на спонтанное осаждение неорганических веществ [17]. Более того, путем «нокаута» гена БТХ у мышей в одной из работ продемонстрировано, что содержание данного белка ниже нормы не только приводит к образованию конкрементов в почках, но и к большей предрасположенности к бактериальным инфекциям мочевыводящих путей.

Такая двойственная роль БТХ может объясняться его уникальными физико-химическими свойствами: при высоком значении pH и низкой ионной силе он является мощным ингибитором агрегации кристаллов, тогда как при более низких значениях pH и высокой ионной силе увеличивающийся показатель вязкости БТХ приводит к снижению ингибирования агрегации кристаллов. При этом при наличии дополнительных ионов кальция молекулы БТХ становятся сильными промоторами агрегации кристаллов оксалатов кальция. Данное свойство выражено в большей степени у пациентов с рецидивирующей формой МКБ, у которых БТХ демонстрирует аномально высокую тенденцию к полимеризации.

Возможно, что камнеобразование в большей степени связано с типом экскретируемого БТХ, чем с его количеством. Этот факт лёг в основу гипотезы о том, что тип БТХ у пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) отличается от БТХ у здоровых людей. Выделенный из мочи таких пациентов БТХ содержал в своём составе меньше гетероолигосахаридов (в основном, сиаловой кислоты), чем белок, полученный у испытуемых контрольной группы. Исследования также показывали зависимость между содержанием сиаловой кислоты в белке и значением его поверхностного заряда, что связано с различными показателями сиалирования БТХ у пациентов с МКБ и здоровых людей [18].

Таким образом, способность БТХ к самополимеризации может способствовать либо гетерогенному зарождению конкрементов, либо, в случае потери его отрицательного заряда в связи с десиализацией, уменьшением pH, возрастанием осмолярности и при других воздействиях, к агрегации белка в крупные структуры, являющиеся центрами образования кристаллов оксалатов достаточно больших размеров, что может приводить к блокированию просветов почечных канальцев. Однако, на данный момент необхо-

димы дальнейшие исследования этого процесса для выяснения роли БТХ в этиологии нефролитиаза.

1. Нефрокальцин

На втором месте после БТХ наиболее широко изучен белок нефрокальцин, участвующий в образовании почечных конкрементов. По данным различных источников нефрокальцин является одним из основных ингибиторов кристаллизации оксалата кальция в моче [19], а его ингибирующая активность составляет примерно 90% от общего действия всех ингибиторов камнеобразования на кристаллизацию оксалата кальция. Молекулярная масса нефрокальцина широко варьирует в зависимости от агрегации белка, при этом молекулярные массы мономера, димера, тримера и тетрамера составляют 14-15, 23-30, 45-48 и 60-68 кДа соответственно. Существует по меньшей мере четыре изоформы нефрокальцина, а именно NC-A, NC-B, NC-C и NC-D. Белок расположен в эпителии проксимальных канальцев почек и в толстой восходящей части петель Генле почек млекопитающих [20]. Этот гликопротеин находится в моче в концентрациях 5-16 мг/л и содержит в своей структуре 2-3 остатка γ -карбоксиглутаминовой кислоты [21].

На данный момент известно, что изоформы NC-A и NC-B являются сильными ингибиторами образования, роста и агрегации кристаллов моногидрата оксалата кальция, тогда как изоформы NC-C и NC-D обладают противоположным промоторным действием [21].

2. Альбумин

Альбумин является одним из наиболее распространённых белков мочи [22] и обнаружен в матриксе различных мочевых камнях [23]. Известно о его способности связываться с оксалатом кальция, а также с кристаллами мочевой кислоты [24], не подавляя их рост. Альбумин также обладает способностью связывать некоторые белки мочи. Стоит отметить, что белки мочи, которые проявляют большое сродство к альбумину, также входят в состав матрикса мочевых камней. Предполагается, что белки становятся частью матрикса, связываясь с альбуминами на поверхности кристаллов оксалата кальция. Также предполагается, что в отличие от других связывающих кальций белков мочи, альбумин взаимодействует с кальцием через свою карбоксильную группу.

3. Остеопонтин

Остеопонтин (уропонтин) – гликопротеин, отрицательно заряженный за счёт большого количества аспарагиновой кислоты, который непосредственно участвует в регуляции как физиологической, так и патологической минерализации. Молекулярная масса этого белка составляет при-

мерно 44-75 кДа [15]. Остеопонтин представляет собой фосфорилированный белок, который обнаруживается в достаточно низких концентрациях в костной, эпителиальной и почечной тканях, он производится различными клетками, например, макрофагами, гладкомышечными клетками, активированными Т-клетками и эндотелиальными клетками и, кроме этого, входит в состав органического матрикса почечных камней [15]. Остеопонтин также синтезируется в почках и присутствует в моче человека [26].

Данный белок участвует в различных биологических процессах, таких как воспаление, репарация, дифференциация различных клеток [27]. По отношению его роли в нефролитиазе можно отметить, что он обладает такой же двойственной природой, как и БТХ. Так, исследования *in vitro* показывают, что остеопонтин является мощным ингибитором зарождения, роста и агрегации кристаллов кальций-оксалатной природы [28]. Результаты экспериментов показывали, что данный белок покрывает кристаллы моногидрата оксалатов кальция и подавляет их адгезию к почечным эпителиальным клеткам [29]. Точный механизм, с помощью которого остеопонтин влияет на процесс кристаллизации, изучен не полностью – например, известно, что мыши с нокаутом гена остеопонтина были более подвержены к мочекаменной болезни, чем мыши контрольной группы [30]. Однако клинические исследования показали, что экскреция остеопонтина у пациентов с МКБ была меньше, чем у пациентов контрольной группы, что, вероятно, объясняется включением данного белка в состав почечных камней [15]. Однако в клинических исследованиях пока нет достоверных доказательств связи между остеопонтином и МКБ. Достоверно известно лишь то, что остеопонтин в меньшей степени присутствует в составе почечных камней на основе из дигидрата оксалата кальция, чем в камнях, состоящих в основном из его моногидрата.

Таким образом, можно сделать вывод, что остеопонтин может играть важную роль в ингибировании образования кальций-оксалатных камней в почках; однако в необходимы дополнительные клинические испытания для подтверждения данной гипотезы.

2. Кальгранулин

Кальгранулин представляет собой кальций-связывающий белок с молекулярной массой до 20 кДа, являющийся членом семейства белков S100, которые представляют собой небольшие кислые белки, широко распространённые в организме и участвующие в регуляции развитии организма [31]. Также эти белки участвуют в ряде заболеваний [32]. Сам же кальгранулин присут-

ствует в почках и моче человека и может подавлять рост кальций-оксалатных кристаллов [33]. Было доказано, что кальгранулин в чистом виде подавлял как рост кальций-оксалатных кристаллов, так и их агрегацию в наномолярном диапазоне [34]. Ингибирующие свойства кальгранулина могут быть связаны с его способностью связываться с поверхностью кристалла, однако, так же, как и в случае с БТХ и остеопонтином, кальгранулин был обнаружен в самом матриксе почечных камней различных типов, в том числе, в камнях из оксалата кальция и мочевой кислоты, в инфекционных или струвитных камнях, а также в отложениях фосфата кальция [35].

3. Гиалуриновая кислота

Гиалуриновая кислота (ГК) представляет собой линейный гликозаминогликан (ГАГ), который состоит из нескольких единиц глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина [36]. Это очень большой и высокомолекулярный ГАГ, представляющий собой цепь из более чем 2500 повторов дисахарида, каждый из которых имеет примерную массу около 400 Да [37]. ГК является основным компонентом внеклеточного матрикса (ВКМ) в мозговом веществе почек и перицеллюлярного матрикса митоген-активируемых клеток почечных канальцев. Такие характеристики ГК, как размер, отрицательный ионный заряд и способность образовывать гидратированные гелеподобные структуры, позволяют ей легко связываться с оксалатными кристаллами. Такое связывание приводит к задерживанию кристаллов в почечных канальцах и образованию кальцинированных бляшек в почечном интерстиции (бляшки Рэндалла). ГК также напрямую влияет на клетки благодаря своей способности связываться через рецепторы на её поверхности, такие как CD44 и CD168.

Было высказано предположение, что гиалуриновая кислота может быть ингибитором кристаллизации, пока соли кальция находятся в растворе, так как карбоксильные группы цепей гиалуриновой кислоты не взаимодействуют с анионами (фосфатами и оксалатами), однако при адгезии уже сформировавшихся кристаллов гиалуриновая кислота может легко с ними связываться из-за её сродства с подобными кристаллами. Кроме того, в случае повреждения почечных клеток гиалуриновая кислота может действовать как промотор адгезии кристаллов к поверхности клеток, что в конечном итоге также приводит к образованию камней [38].

4. Аннексин II

Белок аннексин II является членом семейства кальций-зависимых фосфолипид-связывающих белков. Члены этого семейства играют роль в регуляции клеточного роста и в путях передачи

сигналов. Аннексины характеризуются консервативным СООН-концевым белковым «ядром», которое обеспечивает их мембранные и кальций-связывающие свойства [39]. Такое белковое «ядро» представляет собой цепь длиной около 70 аминокислот и содержит четыре повтора, каждый из которых состоит из кальций-связывающего мотива GXGT.

Аннексин II участвует в различных клеточных процессах, таких как подвижность клеток, связывание мембранно-ассоциированных белковых комплексов с актиновым цитоскелетом, эндоцитоз, фибринолиз, формирование ионных каналов и другие взаимодействия клеточного матрикса [40]. В 2003 году ученые обнаружили, что аннексин II является основным белком, связывающим кристаллы из моногидрата оксалатов кальция. Предполагается, что это является основным процессом, вызывающим последующие реакции, ведущие к образованию камней в почках. Также исследования показывают, что аннексин II может быть одной из нескольких молекул, связывающихся с кристаллами на поверхности клеток, одновременно модулируя удерживание кристаллов на них.

5. Матриксный Gla-протеин

Матриксный Gla-протеин (MGP) принадлежит к семейству внеклеточных минералосвязывающих белков, называемых Gla-белками, и является естественным ингибитором кальцификации сосудов [41]. MGP – витамин K-зависимый белок внеклеточного матрикса. Он был первоначально выделен из костей, сейчас известно, что он экспрессируется в лёгких, сердце, гладкомышечных клетках стенок кровеносных сосудов и почках [42]. И хотя впервые экспрессия мРНК MGP была зарегистрирована в костной ткани, она в десять раз выше в легких и сердце и в пять раз выше в почках [15]. MGP состоит из 84 аминокислот, который содержит пять остатков γ -карбоксиглутаминовой кислоты (Gla), которые обладают высоким сродством к ионам кальция [43].

Связь MGP с образованием почечных камней изучалась на культурах эпителиальных клеток почек, а также на животных моделях мочекаменной болезни. При этом отмечалась повышенная экспрессия гена MGP в культурах клеток, подвергшихся воздействию кристаллов на основе моногидратов оксалатов кальция. У людей связь MGP с камнеобразованием изучалась у пациентов с кальцификацией коронарных артерий. Было отмечено, что пациенты с данной патологией имели более низкие уровни MGP в сыворотке, чем пациенты контрольной группы [44].

6. Фрагмент мочевого протромбина 1

Протромбин, фактор свертывания крови, состоит из трёх фрагментов: тромбина, фрагмента

1 и фрагмента 2. Фрагмент 1 был назван фрагментом мочевого протромбина (UPTF1) из-за его высвобождения в моче [46]. Ранее обнаружено, что он избирательно связывается с кристаллами оксалатов кальция. Исследования *in vitro* также показывают, что UPTF1 представляет собой мощный ингибитор роста и агрегации этих кристаллов. Также отмечалось значительное увеличение его концентрации в почках у пациентов с МКБ по сравнению с контрольной группой. При сравнении ингибиторных свойств различных частей протромбина наиболее мощным действием обладает именно UPTF1, затем сам протромбин, фрагмент 2 (F2) и тромбин (T [47]). Такая ингибиторная активность объясняется наличием в белке домена Gla, который присутствует в протромбине и URTF1, но отсутствует в тромбине и F2. Кроме этого, такая эффективность URTF1 может объясняться более высоким отношением заряда к массе. Поскольку протромбин имеет такое же количество остатков Gla, что и URTF1, а молекулярная масса URTF1 значительно меньше, то, следовательно, и активность фрагмента 1 выше. Также некоторые исследования показывают, что сialiрированные гликоформы URTF1 ингибируют рост и агрегацию кристаллов оксалатов кальция, возможно, покрывая поверхность этих кристаллов.

7. Фактор трилистника человека 1

Фактор трилистника человека 1 (THF1) принадлежит к семейству белков фактора трилистника. Он синтезируется эпителиальными клетками слизистой оболочки и экспрессируется в слизистой оболочке желудка, может действовать как мощный ингибитор роста кристаллов оксалата кальция [47]. Исследования TFF1 в моче показали, что его ингибирующая способность аналогична таковой у нефрокальцина. Ингибирующая активность TFF1 в моче зависит от дозы и подавляется антисывороткой к TFF1. Также TFF1 обладает способностью подавлять рост и агрегацию кристаллов оксалата кальция и может преобразовывать кристаллы моногидрата оксалата кальция в дигидратный тип.

8. Ингибитор интер- α -трипсина

Ингибитор интер- α -трипсина (I α I) представляет собой гликопротеин, состоящий из тяжелых цепей: H1 (60 кДа), H2 (70 кДа) и H3 (90 кДа), которые ковалентно связаны с одной легкой цепью, известной как бикунин (45 кДа). Бикунин является ингибитором протеаз широкого спектра действия и белком острой фазы. I α I и родственные ему молекулы, известные как семейство I α I, имеют отношение к различным патологическим состояниям, таким как воспалительные заболевания, рак, почечная недостаточность и мочекаменная болезнь. Белки

семейства IaI ингибируют кристаллизацию оксалатов кальция *in vitro* [48]. Воздействие этих кристаллов на эпителиальные клетки почек приводит к увеличению экспрессии мРНК бикунина. Известно, что бикунин в моче человека ингибирует зарождение и рост кристаллов оксалатов кальция и ингибирует адгезию кристаллов моногидрата оксалатов кальция на поверхности эпителиальных клеток почек

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение стоит сказать, что состав мочевых камней, образующихся при нефролитиазе, достаточно разнороден. Точный механизм образования камней пока до конца не выяснен, однако известно, что при нарушении метаболизма у пациентов происходит повышение уровня камнеобразующих веществ в сыворотке крови, что ведёт к последующему выделению их почками и перенасыщению мочи и, как следствие, выпадению солей в виде кристаллов и их дальнейшей агрегации. Вместе с тем не все люди с выявленным перенасыщением мочи имеют конкременты, так как их образование в большей степени связано с наличием в моче ингибиторов или промоторов камнеобразования. Для лучшего понимания патофизиологической и патохимической основы образования почечных камней необходимы дальнейшие исследования как основных белков, связанных с процессами камнеобразования, так и второстепенных макромолекул, чьи функции до сих пор ещё требуют уточнения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-315-90089/19 «Аспиранты» от 02.09.2021 г., ГЗ МЗ РФ № 121022600268-0.

Funding. This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research, science project no. 19-315-90089/19 «Aspiranty» (Postgraduate Students) of September 2, 2019, the state assignment of the MH RF № 121022600268-0.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Okada A., Ando R., Taguchi K. Identification of new urinary risk markers for urinary stones using a logistic model and multinomial logit model. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2019;23(5):710–716. doi:10.1007/s10157-019-01693-x.

2. Rimer J. D., Kolbach-Mandel A. M., Ward M. D., Wesson J. A. The role of macromolecules in the formation of kidney stones. *Urolithiasis*. 2017;45(1):57-74. doi:10.1007/s00240-016-0948-8.

3. Baumann J. M., Casella R. Prevention of Calcium Nephrolithiasis: The Influence of Diuresis on Calcium Oxalate Crystallization in Urine. *Advances in Preventive Medicine*. 2019;2019:1-8. doi:10.1155/2019/3234867.

4. Baumann J. M., Affolter B. The paradoxical role of urinary macromolecules in the aggregation of calcium oxalate: a further plea to increase diuresis in stone metaphylaxis. *Urolithiasis*. 2016;44(4):311-317. doi:10.1007/s00240-016-0863-z.

5. Alelign T, Petros B. Kidney Stone Disease: An Update on Current Concepts. *Advances in Urology*. 2018;2018:1-12. doi:10.1155/2018/3068365.

6. Robertson W. G. Do «inhibitors of crystallisation» play any role in the prevention of kidney stones? A critique. *Urolithiasis*. 2017;45(1):43-56. doi:10.1007/s00240-016-0953-y.

7. Hattori C. M., Tiselius H. G., Heilberg I. P. Whey protein and albumin effects upon urinary risk factors for stone formation. *Urolithiasis*. 2017;45(5):421-428. doi:10.1007/s00240-017-0975-0.

8. Khan S. R, Canales B. K., Dominguez-Gutierrez P. R. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation. *Native Reviews Nephrology*. 2021;17(6):417-433. doi:10.1038/s41581-020-00392-1.

9. Tanaka Y., Okada A., Maruyama M., Tajiri R., Sugino T., Unno R., Taguchi K., Hamamoto S., Ando R., Yoshimura M., Mori Y., Kohri K., Yasui T. MP10-11 discovering spatial distribution and differential localization of protein matrix in calcium oxalate stones; a novel method of multifaceted structure analysis. *Journal of Urology*. 2020; 203(Supplement 4):129-130. doi:10.1097/JU.0000000000000830.011.

10. Ajeel M. A., Al-Mahdawi Z. M. M. Evaluation The role of Trefoil Factor 1 as early stage biomarker in patients with Nephrolithiasis. *Tikrit Journal of Pure Science*. 2018;23(9):16-19. doi:10.25130/tjps.23.2018.144.

11. Sayer J. A. Progress in Understanding the Genetics of Calcium-Containing Nephrolithiasis. *Journal of American Society of Nephrology*. 2017;28(3):748-759. doi:10.1681/ASN.2016050576.

12. Laffite G., Leroy C., Bonhomme C., Bonhomme-Coury L., Letavernier E., Daudon M., Frochot V., Haymann J. P., Rouzière S., Lucas I. T., Bazin D., Babonneau F., Abou-Hassan A. Calcium oxalate precipitation by diffusion using laminar microfluidics: toward a biomimetic model of pathological microcalcifications. *Lab on a Chip*. 2016;16(7):1157-1160. doi:10.1039/c6lc00197a.

13. Berger G. K., Eisenhauer J., Vallejos A., Hoffmann B., Wesson J. A. Exploring mechanisms of protein influence on calcium oxalate kidney stone formation. *Urolithiasis*. 2021:1-10. doi:10.1007/s00240-021-01247-5.

14. Attari V. E., Maddah A., Asl Z. S., Jalili M., Ardalan M. R., Mokari S. The association of serum uromodulin with allograft function and risk of urinary tract infection in kidney transplant recipients. *Journal of Renal Injury Prevention*. 2021;10(1):1-6. doi:10.34172/jrip.2021.02.

15. Khan A. Prevalence, pathophysiological mechanisms and factors affecting urolithiasis. *International Urology and Nephrology*. 2018;50(5):799-806. doi:10.1007/s11255-018-1849-2.
16. Micanovic R., LaFavers K., Garimella P. S., Wu X. R., El-Achkar T. M. Uromodulin (Tamm-Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(1):33-43. doi:10.1093/ndt/gfy394.
17. Schaeffer C., Devuyst O., Rampoldi L. Uromodulin: Roles in Health and Disease. *Annual Review of Physiology*. 2021;83:477-501. doi:10.1146/annurev-physiol-031620-092817.
18. Debroise T., Sedzik T., Vekeman J., Su Y., Bonhomme C., Tielens F. Morphology of calcium oxalate polyhydrates: a quantum chemical and computational study. *Crystal Growth & Design*. 2020;20(6):3807-3815. doi:10.1021/acs.cgd.0c00119.
19. Kelland M. A., Mady M. F., Lima-Eriksen R. Kidney stone prevention: dynamic testing of edible calcium oxalate scale inhibitors. *Crystal Growth & Design*. 2018;18(12):7441-7450. doi:10.1021/acs.cgd.8b01173.
20. Blay V., Li M. C., Ho S. P., Stoller M. L., Hsieh H. P., Houston D. R. Design of drug-like hepsin inhibitors against prostate cancer and kidney stones. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2020;10(7):1309-1320. doi:10.1016/j.apsb.2019.09.008.
21. García-Perdomo H. A., Solarte P. B., España P. P. Pathophysiology associated with forming urinary stones. *Urología Colombiana*. 2016;25(2):118-125. doi:10.1016/j.uroco.2015.12.013.
22. Zhao M., Yang Y., Guo Z., Shao C., Sun H., Zhang Y., Sun Y., Liu Y., Song Y., Zhang L., Li Q., Liu J., Li M., Gao Y., Sun W. A Comparative Proteomics Analysis of Five Body Fluids: Plasma, Urine, Cerebrospinal Fluid, Amniotic Fluid, and Saliva. *Proteomics – Clinical Application*. 2018;12(6):1800008. doi:10.1002/prca.201800008.
23. Priyadarshini, Raizada D., Kumar P., Singh T., Pruthi T., Negi A., Nigam L., Subbarao N. Exploring the modulatory effect of albumin on calcium phosphate crystallization. *Current Science*. 2019;117(6):1083. doi:10.18520/cs/v117/i6/1083-1089.
24. Haley W. E., Enders F. T., Vaughan L. E., Mehta R. A., Thoman M. E., Vrtiska T. J., Krambeck A. E., Lieske J. C., Rule A. D. Kidney function after the first kidney stone event. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016;91(12):1744-1752. doi:10.1016/j.mayocp.2016.08.014.
25. Dobrek L. Physiological and pathophysiological implications of osteopontin and the diagnostic utility of the protein in kidney diseases. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*. 2018;12(1):6-10. doi:10.26444/jpcr/87075.
26. Kaleta B. The role of osteopontin in kidney diseases. *Inflammation Research*. 2019;68(2):93-102. doi:10.1007/s00011-018-1200-5.
27. Wasgewatte Wijesinghe D. K., Mackie E. J., Pagel C. N. Normal inflammation and regeneration of muscle following injury require osteopontin from both muscle and non-muscle cells. *Skelet Muscle*. 2019;9(1):6. doi:10.1186/s13395-019-0190-5.
28. Bhardwaj R., Bhardwaj A., Tandon C., Dhawan D. K., Bijarnia R. K., Kaur T. Implication of hyperoxaluria on osteopontin and ER stress mediated apoptosis in renal tissue of rats. *Experimental and Molecular Pathology*. 2017;102(3):384-390. doi:10.1016/j.yexmp.2017.04.002.
29. Gleberzon J. S., Liao Y., Mittler S., Goldberg H. A., Grohe B. Incorporation of osteopontin peptide into kidney stone-related calcium oxalate monohydrate crystals: a quantitative study. *Urolithiasis*. 2019;47(5):425-440. doi:10.1007/s00240-018-01105-x.
30. O'Kell A. L., Lovett A. C., Canales B. K., Gower L. B., Khan S. R. Development of a two-stage model system to investigate the mineralization mechanisms involved in idiopathic stone formation: stage 2 in vivo studies of stone growth on biomimetic Randall's plaque. *Urolithiasis*. 2019;47(4):335-346. doi:10.1007/s00240-018-1079-1.
31. Martelli C., Marzano V., Iavarone F., Huang L., Vincenzoni F., Desiderio C., Messina I., Beltrami P., Zattoni F., Ferraro P. M., Buchholz N., Locci G., Faa G., Castagnola M., Gambaro G. Characterization of the Protein Components of Matrix Stones Sheds Light on S100-A8 and S100-A9 Relevance in the Inflammatory Pathogenesis of These Rare Renal Calculi. *Journal of Urology*. 2016;196(3):911-918. doi:10.1016/j.juro.2016.04.064.
32. Bennett D., Salvini M., Fui A., Cillis G., Cameli P., Mazzei M. A., Fossi A., Refini R. M., Rottoli P. Calgranulin B and KL-6 in Bronchoalveolar Lavage of Patients with IPF and NSIP. *Inflammation*. 2019;42(2):463-470. doi:10.1007/s10753-018-00955-2.
33. Sohga A., Bigoniya P. A review on epidemiology and etiology of renal stone. *American Journal of Drug Discovery and Development*. 2017;7(2):54-62. doi:10.3923/ajdd.2017.54.62.
34. Marques S., Santos S., Fremin K., Fogo A. B. A case of oxalate nephropathy: when a single cause is not crystal clear. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017;70(5): 722-724. doi:10.1053/j.ajkd.2017.05.022.
35. Robinson T. E., Hughes E. AB., Wiseman O. J., Stapley S. A., Cox S. C., Grover L. M. Hexametaphosphate as a potential therapy for the dissolution and prevention of kidney stones. *Journal of Materials Chemistry B*. 2020;8(24):5215-5224. doi:10.1039/d0tb00343c.
36. Felz S., Neu T. R., van Loosdrecht M. CM., Lin Y. Aerobic granular sludge contains Hyaluronic acid-like and sulfated glycosaminoglycans-like polymers. *Water Research*. 2020;169:115291. doi:10.1016/j.watres.2019.115291.
37. Mazzucco A. Hyaluronic Acid: Evaluation of Efficacy with Different Molecular Weights. *International Journal of Chemistry Research* 2018;1(1):13-18. doi:10.18689/ijcr-1000103.
38. Manzoor M. A. P., Agrawal A. K., Singh B., Mujeeburahiman M., Rekha P. D. Morphological characteristics and microstructure of kidney stones using

synchrotron radiation μ CT reveal the mechanism of crystal growth and aggregation in mixed stones. *PLoS One*. 2019;3(14):e0214003. doi:10.1371/journal.pone.0214003.

39. Sønder S. L., Boye T. L., Tölle R., Dengjel J., Maeda K., Jäätelä M., Simonsen A. C., Jaiswal J. K., Nylandsted J. Annexin A7 is required for ESCRT III-mediated plasma membrane repair. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1-12. doi:10.1038/s41598-019-43143-4.

40. Grewal T., Rentero C., Enrich C., Wahba M., Raabe C. A., Rescher U. Annexin Animal Models-From Fundamental Principles to Translational Research. *International Journal of Molecular Science*. 2021;22(7):3439. doi:10.3390/ijms22073439.

41. Bjørklund G., Svanberg E., Dadar M., Card D. J., Chirumbolo S., Harrington D. J., Aaseth J. The Role of Matrix Gla Protein (MGP) in Vascular Calcification. *Current Medical Chemistry*. 2020;27(10):1647-1660. doi:10.2174/0929867325666180716104159.

42. Gheorghe S. R., Crăciun A. M. Matrix Gla protein in tumoral pathology. *Medicine and Pharmacy Reports*. 2016;89(3):319-21. doi:10.15386/cjmed-579.

43. Ahmad S., Jan A. T., Baig M. H., Lee E. J., Choi I. Matrix gla protein: An extracellular matrix protein regulates

myostatin expression in the muscle developmental program. *Life Sciences*. 2017;172:55-63. doi:10.1016/j.lfs.2016.12.011.

44. Barrett H., O'Keefe M., Kavanagh E., Walsh M., O'Connor E. M. Is Matrix Gla Protein Associated with Vascular Calcification? A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10(4):415. doi:10.3390/nu10040415.

45. Borgen P. O., Reikeras O. Prothrombin fragment F1+2 in plasma and urine during total hip arthroplasty. *Journal of Orthopaedics*. 2017;14(4):475-479. doi:10.1016/j.jor.2017.08.001.

46. Sassanarakkit S., Peerapen P., Thongboonkerd V. StoneMod: a database for kidney stone modulatory proteins with experimental evidence. *Scientific Reports*. 2020;10(1):15109. doi:10.1038/s41598-020-71730-3.

47. Stober V. P., Lim Y. P., Opal S., Zhuo L., Kimata K., Garantziotis S. Inter- α -inhibitor Ameliorates Endothelial Inflammation in Sepsis. *Lung*. 2019;197(3):361-369. doi:10.1007/s00408-019-00228-1.

48. Laube N., Klein F., Bernsmann F. Kinetics of calcium oxalate crystal formation in urine. *Urolithiasis*. 2017;45(2):151-157. doi:10.1007/s00240-016-0900-y.

