

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-146-153>

Кристаллообразующая активность мочи и методы ее измерения

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О.И. Аполихин^{1,2}, А.В. Сивков¹, М.Ю. Просьянников¹, С.А. Голованов¹, Д.А. Войтко¹, Н.В. Анохин¹, И.А. Кудашов², А.В. Щербачев², А.В. Павлов², А.Е. Шупенев², И.С. Коршунов²

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 51, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

² МГТУ им. Н.Э. Баумана, кафедра Биомедицинская безопасность (БМТ-3); д. 5, к. 1, ул. 2-я Бауманская, 105005, Москва, Россия

Контакт: Просьянников Михаил Юрьевич, prosyannikov@gmail.com

Аннотация:

Введение. Диагностика и выбор тактики лечения у пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) базируются на определении причин литогенеза. На сегодняшний момент, стандартом обследования у пациентов высокой группы риска рецидивирования МКБ, является выявление метаболических нарушений по результатам биохимического анализа крови и суточной мочи, а также оценки химического состава мочевого камня. Определяемые при помощи такого подхода нарушения являются проявлением физико-химических процессов камнеобразования, оценка которых в настоящее время практически не выполняется урологами, в связи с отсутствием простых диагностических методов и инструментов.

Материалы и методы. Выполнен обзор литературы на основе данных, опубликованных в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и Научной электронной библиотеки eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>), и был ограничен только статьями в научных рецензируемых журналах. Поиск был посвящен изучению кристаллообразующей активности мочи, факторов, влияющих на литогенные свойства мочи, а также методов оценки риска камнеобразования при наиболее распространенных метаболических типах МКБ. Было найдено 189 источников не старше 10 лет (опубликованные после 2012 года), которые имели отношение к теме обзора. Из них были исключены тезисы конференций, короткие сообщения, дублирующиеся публикации. После чего, исходя из актуальности данных, достоверности источников, импакт-факторов журналов и последовательности изложения материала в рукописи, непосредственно для цитирования в обзоре была отобрана 41 статья. Также при написании обзора использовались оригинальные статьи, опубликованные до 2012 года.

Результаты. Проанализированные источники литературы продемонстрировали большое количество методов определения кристаллизационных свойств мочи. Однако ни один из них в виду трудоемкости, а также неоднозначности получаемых результатов не внедрены широко в клиническую практику. В виду этого требуется разработка простого и информативного метода диагностики кристаллообразующих свойств мочи, который позволит повысить процент безрецидивного течения уrolитиаза.

Выводы. Имеющиеся в распоряжении врачей методы определения кристаллообразующих свойств мочи крайне трудоемки. Необходима разработка простого в использовании и достаточно точного портативного устройства, позволяющего в режиме реального времени определять кристаллизационные и антикристаллизационные свойства мочи.

Ключевые слова: кристаллизационная активность мочи; промотеры камнеобразования; ингибиторы камнеобразования; индекс риска камнеобразования; мочекаменная болезнь.

Для цитирования: Аполихин О.И., Сивков А.В., Просьянников М.Ю., Голованов С.А., Войтко Д.А., Анохин Н.В., Кудашов И.А., Щербачев А.В., Павлов А.В., Шупенев А.Е., Коршунов И.С. Кристаллообразующая активность мочи и методы ее измерения. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):146-153; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-146-153>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-146-153>

Crystal-forming activity of urine and methods of its measurement

LITERATURE REVIEW

O.I. Apolikhin^{1,2}, A.V. Sivkov¹, M.Yu. Prosyannikov¹, S.A. Golovanov¹, D.A. Voytko¹, N.V. Anokhin¹, I.A. Kudashov², A.V. Shcherbachev², A.V. Pavlov², A.E. Shupenev², I.S. Korshunov²

¹ N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 51, 3rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

² Bauman Moscow State Technical University, Department of Biomedical Safety (BMT-3); 5, b. 1, st. 2nd Baumanskaya, 105005, Moscow, Russia

Contacts: Mikhail Yu. Prosyannikov, prosyannikov@gmail.com

Summary:

Introduction. Diagnosis and determination of treatment tactics in patients with urolithiasis are based on determining the causes of lithogenesis. At the moment, the standard of examination in patients at high risk of recurrence of urolithiasis is the detection of metabolic disorders based on the results of a biochemical analysis of blood and daily urine, as well as an assessment of the chemical composition of the urinary stone. The violations determined using this approach are a manifestation of the physico-chemical processes of stone formation, the assessment of which is currently practically not performed by urologists, due to the lack of simple diagnostic methods and tools.

Materials and methods. The review was conducted on the basis of data published in PubMed databases (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) and Scientific Electronic Library eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>), and was limited only to articles in scientific peer-reviewed journals. The search was devoted to the study of the crystal-forming activity of urine, factors affecting the lithogenic properties of urine, as well as methods for assessing the risk of stone formation in the most common metabolic types of urolithiasis. We found 189 sources no older than 10 years (published after 2012) that were relevant to

the topic of the review. Conference abstracts, short messages, duplicate publications were excluded from them. After that, based on the relevance of the data, reliability of sources, impact factors of journals and the sequence of presentation of the material in the manuscript, 41 articles were selected directly for citation in the review. Also, when writing the review, original articles published before 2012 were used.

Results. The analyzed literature sources demonstrated a large number of methods for determining the crystallization properties of urine. However, none of them, in view of the complexity, as well as the ambiguity of the results obtained, have not been widely introduced into clinical practice. In view of this, it is required to develop a simple and informative method for diagnosing the crystal-forming properties of urine, which will increase the percentage of non-reactive urolithiasis.

Conclusions. The methods available to doctors for determining the crystal-forming properties of urine are extremely laborious. The development of an easy-to-use and sufficiently accurate real-time determination of the crystallization and anti-crystallization properties of urine, will significantly improve the diagnosis, treatment and prophylaxis of urolithiasis.

Key words: urine crystallization activity; stone formation promoters; stone formation inhibitors; stone formation risk index; urolithiasis.

For citation: Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Prosyannikov M.Yu., Golovanov S.A., Voytko D.A., Anokhin N.V., Kudashov I.A., Shcherbachev A.V., Pavlov A.V., Shupenev A.E., Korshunov I.S. Crystal-forming activity of urine and methods of its measurement. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):146-153; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-146-153>

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия отмечается общемировой рост заболеваемости мочекаменной болезни (МКБ). В Российской Федерации максимальный показатель распространенности зафиксирован в 2019 году, составив 889 981 случаев, при этом, относительно 2005 года он увеличился на 35,5% [1].

Одной из ключевых задач в диагностике и определении тактики лечения пациентов с МКБ является поиск причин литогенеза. В настоящий момент он основан на изучении результатов биохимического анализа крови и суточной мочи, а также анализе химического состава мочевого камня. Подобный подход позволяет диагностировать нарушения обмена литогенных веществ (мочевой кислоты, кальция, фосфатов, цитратов, оксалатов и других химических элементов), участвующих в камнеобразовании. Между тем, в процессе камнеобразования важную роль играют различные физико-химические процессы [2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен обзор литературы на основе данных, опубликованных в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и Научной электронной библиотеки eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>), и был ограничен только статьями в научных рецензируемых журналах. Поиск был посвящен изучению кристаллообразующей активности мочи, факторов, влияющих на литогенные свойства мочи, а также методов оценки риска камнеобразования при наиболее распространенных метаболических типах МКБ. Было найдено 189 источников не старше 10 лет (опубликованные после 2012 года), которые имели отношение к теме обзора. Из них были исключены тезисы конференций, короткие сообщения, дублирующиеся публикации. После чего, исходя из актуальности данных, достоверности источников, импакт-факторов журналов и последовательности изложения материала в рукописи, непосредственно для цитирования в обзоре была отобрана 41 статья. Также при написании обзора использовались оригинальные статьи, опубликованные до 2012 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Процесс кристаллообразования

Согласно современным представлениям, мочевые камни образуются при соблюдении ряда условий (гипогидратация, избыточное потребление продуктов питания, содержащих литогенные вещества (мочевая кислота, оксалаты, белки, углеводы и др.), нарушение пассажа мочи, инфекция мочевыделительной системы и др.), а процесс кристаллообразования протекает последовательно, переходя от одной фазы к другой. Первой считается нуклеация с формированием центра кристаллизации в перенасыщенной моче. В дальнейшем образование мочевого камня проходит такие фазы, как рост кристаллов, агрегация кристаллов и, в конечном счете, прикрепление (адгезия) кристаллов к поверхности эпителия почечных канальцев (рис. 1).

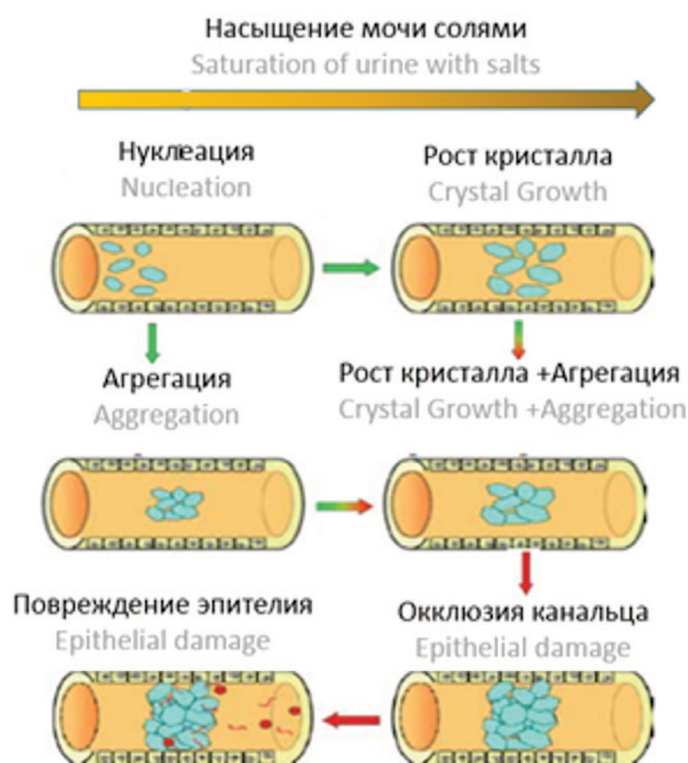


Рис. 1. Основные этапы образования мочевых камней [3]
Fig. 1. The main stages of the formation of urinary stones [3]

Необходимым условием для процесса кристаллизации является отклонение от равновесного состояния в растворе, возникающее в следствие ряда причин, к примеру перенасыщения (отличие давления или концентрации от равновесных значений) [4]. Между тем, кристаллизация в моче не всегда обусловлена перенасыщением камнеобразующими веществами. Как известно, моча здорового человека является раствором, который при воздействии ряда факторов (недостаточное потребление жидкости, диарея, усиленное потоотделение, алиментарный фактор, снижение концентрации ингибиторов камнеобразования и др.) может перенасыщаться в том числе молекулами оксалата и фосфата кальция, растворимость которых крайне низкая [5]. Теоретически, при таком условии должны формироваться кристаллы, однако этого не происходит, поскольку наряду с литогенными веществами в моче имеются макромолекулы, анионы, катионы различных металлов, аминокислоты, предотвращающие камнеобразование.

Немаловажным параметром, влияющим на кристаллизацию литогенных веществ в моче, является уровень pH [6-8]. Известно, что мочекаислые камни формируются в кислой среде ($\text{pH} < 5,75$), а карбонатапатитные – в слабо кислой или щелочной ($\text{pH} > 6,8$). В то же время, уровень pH мочи здорового человека в течение суток может варьировать в диапазоне от 4,5 до 7,5 единиц [9], но это не приводит к формированию мочевых камней, поскольку такой диапазон является адаптивным, защитным механизмом для поддержания гомеостаза. Кроме того, процесс кристаллизации зависит от множества различных факторов, таких как температура, концентрация промоторов и ингибиторов камнеобразования, гормонального фона и др.

Кристаллизация у пациентов с МКБ начинается с **фазы нуклеации**, при которой свободные ионы в растворе объединяются в микроскопические частицы – нуклеолы, которые не растворимы в водной среде и имеют решетчатый рисунок [10]. Выделяют 2 типа нуклеации: гомогенная и гетерогенная. Для формирования мочевых камней наиболее характерна гетерогенная нуклеация, поскольку она происходит более быстро, чем требуется для образования первичных нуклеол, протекает на поверхности инородного тела или частицы (эпителиальные клетки, мочевые цилиндры, эритроциты и другие кристаллы) уже присутствующих в растворе [10]. Гомогенная нуклеация возникает редко, как правило спонтанно и исключительно в более перенасыщенном растворе [11].

Нуклеация переходит в **фазу роста кристалла**, которая запускается в момент, когда ядро кристалла достигает критического размера, относительное перенасыщение раствора остается высоким, а общая свободная энергия уменьшается за счет добавления к ядру новых кристаллических компонентов. В результате, ос-

новная масса вещества осажается на поверхность центра кристаллизации [12].

Рост кристалла сопровождается двумя важными процессами, следующими друг за другом: транспортом кристаллизующегося компонента или ионов из раствора на поверхность и включением их в кристаллическую решетку будущего мочевого камня. Эти процессы могут происходить одновременно со значительной дегидратацией кристалла [11].

Таким образом, рост кристалла является одной из предпосылок для образования частиц будущего камня. Теоретически, рост камня должен происходить только за счет движения ионов из раствора к поверхности кристалла. Но, поскольку гигантские монокристаллы практически не встречаются, можно предположить, что это ограниченный процесс и рост камня происходит за счет агрегации предварительно сформированных в моче кристаллов или вторичной нуклеации на поверхности камня в виде матрицы, состоящей из органических биомолекул [13].

Следующей фазой является **агрегация**, т.е. процесс, при котором происходит объединение кристаллов, находящихся в свободном растворе, в более крупные многокомпонентные частицы. Притягиваясь друг к другу, данные частицы образуют кристаллическую массу. Агрегации способствует вязкость, обусловленная действием макромолекул мочи, которые прикрепляясь к поверхности кристаллов действуют как клей [14]. Кроме того, на поверхности уже образовавшихся кристаллов за счет гетерогенной нуклеации происходит осаждение и зарождение новых кристаллов [6].

Рост кристаллов происходит крайне медленно вследствие высокой скорости прохождения жидкости через нефрон, занимающей в среднем несколько минут. Теоретически при такой скорости кристаллы не могут стать достаточно большими, чтобы закупорить почечные канальцы и удерживаться на их поверхности [13]. Но при воздействии ряда факторов, способствующих литогенезу, отмечается постепенное увеличение массы и площади кристаллов, которые в конечном итоге могут вызвать обструкцию почечного канальца. Процесс камнеобразования в условиях нефрона может протекать по двум сценариям. По одному из них, первоначально отмечается обструкция просвета различных отделов нефрона увеличившимися кристаллами и образованием пробки Рэндалла. По-другому происходит повреждение уротелия увеличившимися кристаллами, тем самым создаются благоприятные условия для адгезии ионов и молекул литогенных веществ на поврежденную поверхность и как следствие формируются бляшки Рэндалла (рис. 2) [15].

Как уже было сказано выше, моча является высококонцентрированным раствором, в котором находятся не только литогенные вещества, являющимися

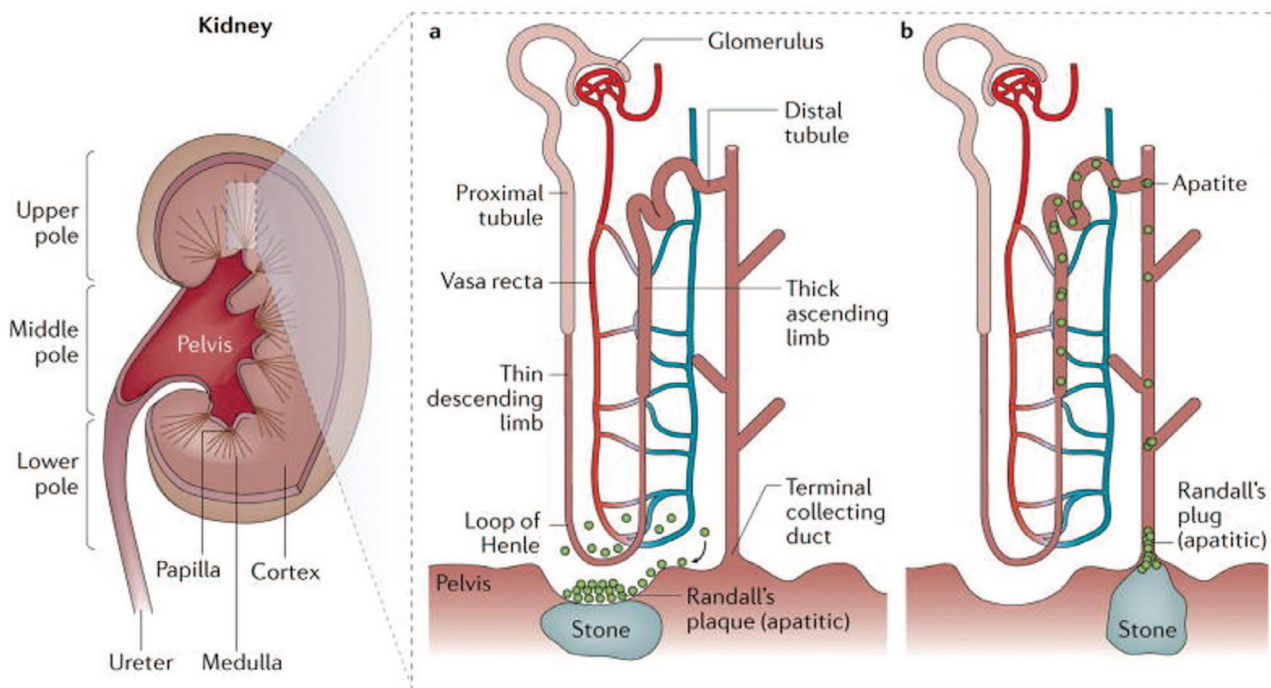


Рис. 2. Макроскопическая и микроскопическая морфология почек человека и расположение камней [15]
 Fig. 2. Macroscopic and microscopic morphology of human kidneys and location of stones [15]

промоторами камнеобразования, но и большое количество макромолекул, анионов, катионов металлов, являющихся ингибиторами камнеобразования.

Ингибиторы и промоторы камнеобразования

К **ингибиторам** можно отнести анионы и катионы различных металлов, макромолекулы мочи, а также большое количество аминокислот и белков [16, 17] (рис. 3).

Одним из самых известных анионов – ингибиторов камнеобразования является **цитрат** ($C_6H_5O_7^{3-}$),

представляющий собой трикарбоновую кислоту, полностью ионизирующуюся при уровне pH выше 6,5 и при температуре 37°C. Известно, что ингибирующие свойства данного аниона активируются при уровне его экскреции с мочой более 0,1 ммоль/сут. При этом, у большинства больных МКБ отмечается гипоцитратурия, развивающаяся на фоне внутриклеточного ацидоза, высокого потребления белковой пищи, приема лекарственных препаратов (ингибиторов карбоангидразы, тиазидов, андрогенов), а также при хронической диарее, инфекции мочевыделительной системы и при воздействии других факторов [18].

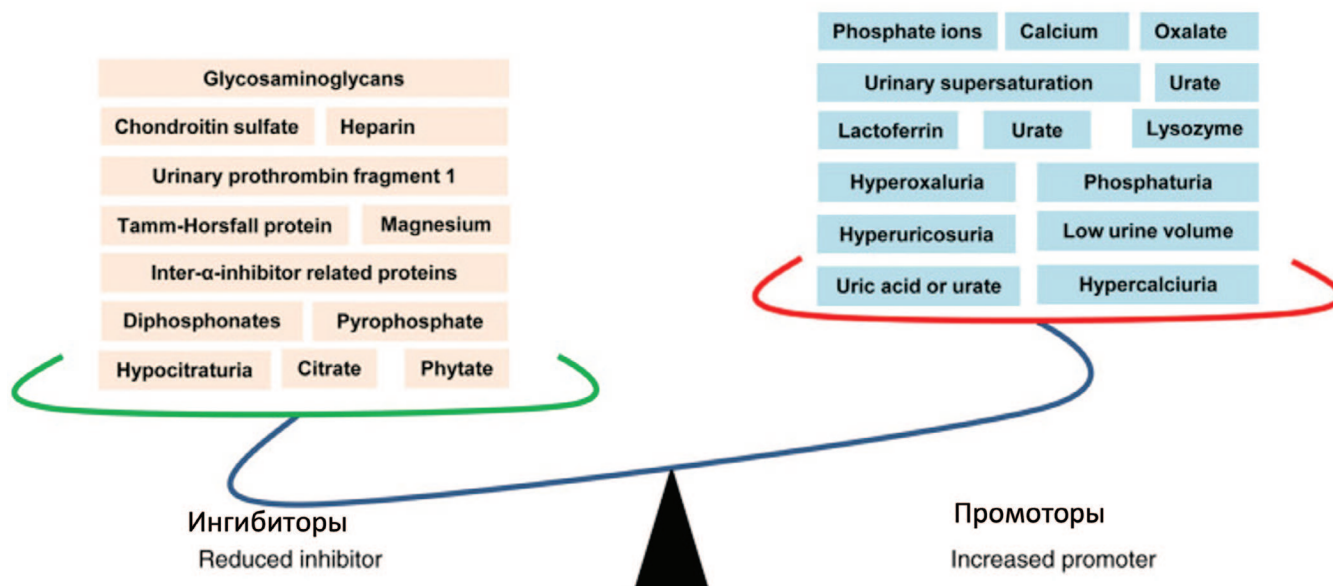


Рис. 3. Промоторы и ингибиторы камнеобразования [16]
 Fig. 3. Promoters and inhibitors of stone formation [16]

Наравне с анионом цитрата, **катион магния (Mg^{2+})** также способен ингибировать рост и агрегацию оксалатов [19]. Тем не менее, некоторые специалисты выражают сомнения в его эффективности поскольку монотерапия магнийсодержащими препаратами увеличивает экскрецию кальция с мочой [20].

Одними из наиболее эффективных ингибиторов роста кристаллов являются макромолекулы мочи. **Остеопонтин, белок Тамма-Хорсфалла (ТНР), фрагмент протромбина мочи 1 (UPTF-1), нефрокальцин (NC)** и некоторые субъединицы **сывороточного иммуноглобулина** способны ингибировать рост кристаллов, их агрегацию и/или адгезию к клеткам уротелия. Механизм ингибирования заключается в способности макромолекул адсорбироваться на поверхности кристаллов, тем самым значительно затрудняя их способность к агрегации и повреждению почечного эпителия [3].

Утверждается, что некоторые макромолекулы в зависимости от структурной изоформы могут по-разному влиять на процессы литогенеза. К примеру, белок Тамма Хорсфала у здоровых лиц ингибирует фазу нуклеации, тогда как у пациентов с гипероксалурией он ее стимулирует [214].

Возможно, что причиной этому является декомпенсация антикристаллизационной активности макромолекул, возникающая в следствие хронического воздействия патологических факторов.

Промоторы камнеобразования влияют на появление дополнительных центров кристаллизации. Ими могут выступать различные частицы, клетки и их фрагменты, микроорганизмы, продукты жизнедеятельности, синтезирующиеся в результате обмена веществ, а также сами кристаллы. Важную роль во взаимодействии кристаллов с почечным эпителием, играет ряд рецепторов, представляющих собой белковые структуры [22].

С помощью метода протеомного анализа tandemной массовой метки (TMT) Z. Wang и соавт. изучили взаимодействие кристаллов моногидрата кальция с эпителиальными клетками проксимальных канальцев нефрона. Они показали, что при контакте кристаллов с клетками выделяется 1140 белков, которые могут нести определенные функции в формировании мочевых конкрементов [23]. Известно, что **белки и гликозаминогликаны, такие как CD44, нуклеолин, гиалуронан (HA), белок теплового шока 90 (HSP90), аннексин II и остеопонтин (OPN)**, действуют как промоторы камнеобразования [24].

Ионы кальция, оксалата, урата и фосфата являются основными стимуляторами образования кристаллов. Н. Ketha и соавт. впервые показали, что у пациентов, страдающих уролитиазом, имеются более высокие показатели в сыворотке крови уровней кальция и витамина D ($1,25(OH)2D$) [25]. Подтверждением

данному факту можно считать работу итальянских коллег во главе с доктором Giuseppe Vezzoli, в которой показано, что более высокая концентрация кальция в сыворотке крови у пациентов с МКБ является стимулятором кальций-оксалатного литогенеза [26]. Схожим образом ионы мочевой кислоты и фосфатов способствуют гетерогенной нуклеации и усиливают прикрепление кристаллов к эпителию почечных канальцев [27].

Влияние на процесс кристаллизации оказывает высокая **концентрация натрия в моче**, возникающая, к примеру, при повышенном уровне потребления натрийсодержащих продуктов. Активизация процессов кристаллизации в данном случае связана с повышением уровня экскреции кальция с мочой за счет конкурентной реабсорбции кальция и натрия, преимущественно в проксимальном отделе нефрона [28].

Другим не менее важным факторов, влияющим на процесс камнеобразования является **pH мочи** [7-8]. Доказано, что моча с высокой кислотностью, приводит не только к осаждению кристаллов мочевой кислоты, но и к стимуляции кальций-оксалатного литогенеза при МКБ за счет усиления кристаллизации оксалата кальция [29]. В свою очередь сильнощелочная моча может способствовать не только кристаллизации гидроксипатита, но и вторичной нуклеации оксалата кальция путем осаждения кристаллов фосфата кальция [30].

Таким образом, процесс кристаллообразования сложен, подвержен влиянию различных факторов, что создает большие трудности для разработки методов оценки активности литогенеза. Но существует ряд подходов, пытающихся решить эту задачу. Одним из них является расчет индексов риска камнеобразования.

Индексы риска камнеобразования

Одним из возможных методов интегральной оценки риска камнеобразования может быть расчет индексов риска, являющихся показателями, облегчающими диагностику и выбор подходящей терапии на основании известных лабораторных данных.

Разработано множество индексов риска камнеобразования, составленных в основном на показателях суточной мочи. Расчет осуществляется посредством калькуляции концентраций промоторов и ингибиторов камнеобразования, к примеру, соотношения концентраций кальция ($[Ca]$), лимонной кислоты ($[CA]$), щавелевой кислоты ($[OA]$) и магния ($[Mg]$) [31].

Первоначально такой подход был предложен J.S. King и соавт. в 1968 году. В своей работе «The urinary calcium-magnesium ratio in calcigerous stone formers» они показали, что при соотношении концентраций $[Ca]/[Mg]$ в суточной моче более 2,6 имеется

повышенный риск формирования камней. При этом, для кальций-оксалатных конкрементов это отношение было ниже чем, для кальций-фосфатных: $2,7 \pm 1,1$, и $3,4 \pm 1,4$, соответственно [32].

Используя показатели уровней экскреции с мочой кальция, щавелевой кислоты в числителе, а магния и цитратов в знаменателе, путем сложного дискриминантного анализа W. Berg и соавт. показали, что можно различать пациентов с первичным и рецидивным течением кальций-оксалатного уролитиаза и тем самым получать прогноз риска рецидива камнеобразования [33].

Немного ранее, в 1982 году H.G. Tiselius предложил расчет произведения активности (Activity Product [AP]) ионов кальция оксалата ($AP(CaOx)$) у пациентов с МКБ по значениям концентрации кальция, оксалатов, магния в суточной моче и объема суточного диуреза. Автором показано, что данный индекс в 2 раза выше у пациентов, страдающих МКБ, чем у здоровых людей и лучше иллюстрирует тенденцию к образованию камней, чем метаболические показатели по отдельности [34].

$$AP(CaOx) = 1.9 \frac{\{Ca\}^{0.84} \{OA\}}{\{CA\}^{0.22} \{Mg\}^{0.12} V^{1.03}}$$

$AP(CaOx)$ – произведение активности кальция оксалата, Ca – уровень экскреции с мочой кальция, OA – уровень экскреции с мочой щавелевой кислоты, Mg – уровень экскреции с мочой магния, V – суточный диурез

В 1986 году J.H. Parks и соавт. предложили кальций-цитратный индекс для оценки вероятности развития нефролитиаза с учетом гендерных различий [35]. Полученные по данной формуле отрицательные значения указывают на отсутствие развития нефролитиаза, тогда как положительные свидетельствуют о повышенном риске МКБ.

$$Sw = 0,02053Ca - 0,00548Cit + 0,224;$$

$$Sm = 0,01489Ca - 0,00336Cit - 0,3491$$

Sw (score woman) – расчет кальций-цитратного индекса для женщин, Sm (score man) – расчет кальций-цитратного индекса для мужчин, Cit – уровень экскреции с мочой цитратов (мг/л); Ca – уровень экскреции с мочой кальция (мг/л для женщин, мг/г у мужчин)

Другой тип индексов риска камнеобразования основан на компьютерном моделировании общепринятых термодинамических равновесных моделей сложных химических взаимодействий в моче с учетом наиболее важных компонентов мочи. Моделирование интегративно вычисляет активность ионов и концентрацию образованных комплексов на основе начального химического анализа нескольких компонентов мочи: $[H_3O^+]$, $[Na^+]$, $[K^+]$, $[Ca^{2+}]$, $[Mg^{2+}]$, $[NH_4^+]$, $[SO_4^{2-}]$, $[PO_4^{3-}]$, $[Cit]$, $[Ox^{2-}]$, а также относительной перенасыщенности и индекса насыщения для потенциально осаждающихся солей. К таким программам можно отнести EQUIL и ей подобные [36, 37].

В 2000 году в качестве диагностического маркера для наблюдения за пациентами с МКБ был предложен «Боннский индекс риска» («Bonn risk index») – BRI.

$$BRI = \frac{[Ca^{2+}]}{[Ox^{2-}]}$$

Ca^{2+} – уровень экскреции с мочой кальция, Ox^{2-} – уровень экскреции с мочой

Данный индекс устанавливает риск развития оксалатного уролитиаза в зависимости от фактического значения BRI. Предложенный метод является неспецифическим в отношении компонентов мочи, и дает оценку начальной концентрации ионизированного кальция. Доказано, что BRI обладает наибольшими показателями чувствительности и специфичности по сравнению с индексом Тизелиуса и расчетным показателем программы EQUIL на примере определения перенасыщенности кальция – оксалата (англ. Relative SuperSaturation (RSS) for calcium oxalate) [30] (рис. 4).

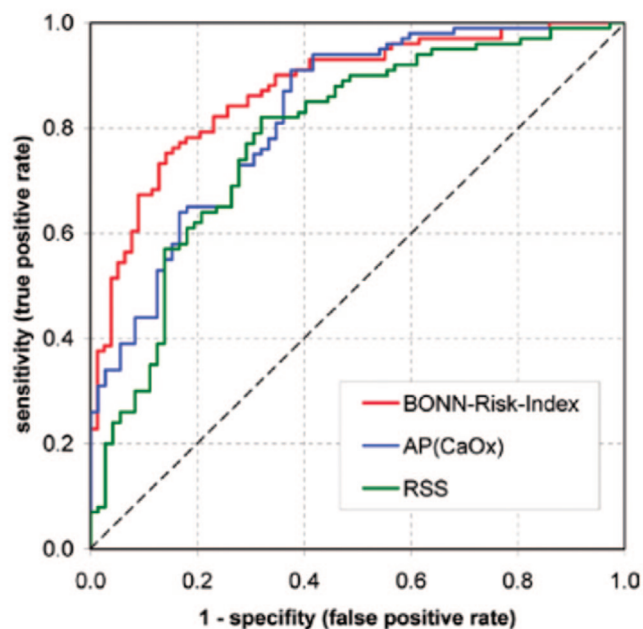


Рис. 4. Сравнительный анализ BRI, индекса Тизелиуса и RSS программы EQUIL [30]

Fig. 4. Comparative analysis of BRI, Thiselius index and RSS of the EQUIL program [30]

Отечественными специалистами также проводился поиск методов оценки активности камнеобразования. К примеру, Н.А. Лисовая и соавт. предложили одновременное определение субфракционного состава мочи и ее осмольности, а также процессов кристаллообразования при помощи метода лазерной корреляционной спектроскопии. Авторы показали, что в зависимости от увеличения процента светорассеивания, на основании «семиотической» классификации ими выявлены 8 субфракционных сдвигов, разделенных на 4 дискретные зоны, на основании чего были дифференцированы механизмы камнеобразования [38]. С.А. Головановым и соавт. в работе «Кристаллообразующая активность мочи при оксалатном уролитиазе» показал, что каждая фаза

кристаллизации имеет свою оптическую плотность, при этом значительно отличающуюся у здоровых лиц и больных уролитиазом [39]. М.А. Горшковой и соавт. разработан скрининговый метод одновременного определения кристаллообразующей способности и уреазной активности мочи, способствующих процессу камнеобразования [40].

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на полученные результаты, выше обозначенные методы не получили широкого применения в клинической практике. Кроме того, практически все они определяли влияние литогенных веществ на формирование мочевых камней, тогда как антикристаллизационные свойства мочи в них не изучались. Между тем, эти данные являются крайне важными для проведения метафилактики МКБ. Таким образом, для улучшения работы уролога в рамках проведения метафилактики МКБ требуется разработка простой в использовании и доста-

точно точной прогностической модели интегральной оценки, как кристаллизационной, так и антикристаллизационной активности мочи с учетом различного типа камнеобразования. Подобный подход позволит определять пороговый уровень образования кристаллов различных литогенных веществ, подбирать индивидуальную дозировку препаратов при проведении метафилактики МКБ и достоверно оценивать ее эффективность.

ВЫВОДЫ

Имеющиеся в распоряжении врачей методы определения кристаллообразующих свойств мочи крайне трудоемки в клинической практике. Разработка простой в использовании и достаточно точной прогностической модели, а также портативного устройства позволяющего в режиме реального времени определить кристаллизационные и антикристаллизационные свойства мочи позволит значительно улучшить диагностику, лечение и метафилактику мочекаменной болезни. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Анохин Н.В., Гаджиев Н.К., Малхасян В.А., Акопян Г.Н., Просьянников М.Ю. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 гг. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(2)10-7; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-7>; [Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Gadzhiev N.K., Malkhasyan V.A., Akopyan G.N., Prosyannikov M.Yu. The incidence of urolithiasis in the russian federation from 2005 to 2020. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(2)10-7. (In Russian)].
- Rodgers A.L. Physicochemical mechanisms of stone formation. *Urolithiasis* 2017;(45):27-32.
- Ryall R.L. The possible roles of inhibitors, promoters, and macromolecules in the formation of calcium kidney stones. In P.N. Rao, G.N. Preminger, J.P. Kavanagh (eds.) *Urinary tract stone disease*. L.: Springer-Verlag. 2011. P. 31-60.
- Коверда В. П. Кристаллизация. Большая российская энциклопедия 2004-2017. Электронная версия (2016); URL: <https://old.bigenc.ru/physics/text/2112807>. (Дата обращения: 11.01.2023)
- Кустов А.В., Стрельников А.И., Моряганов М.А. Минералогический и химический анализ камней, факторы риска, диагностика и метафилактика кальций-оксалатного уролитиаза. Москва; Ларго, 2021. 160 с. [Kustov A.V., Strel'nikov A.I., Moryaganov M.A. Mineralogical and chemical analysis of stones, risk factors, diagnosis and metaphylaxis of calcium oxalate urolithiasis. Moscow; Largo, 2021. (In Russian)].
- Ratkalkar V.N., Kleinman J.G. Mechanisms of Stone Formation. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2011;9(3-4):187-97. <https://doi.org/10.1007/s12018-011-9104-8>.
- Просьянников М.Ю., Анохин Н.В., Голованов С.А., Сивков А.В., Аполихин О.И. Влияние pH мочи на процессы камнеобразования при уролитиазе. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(3):72-8. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-72-8>; [Prosyannikov Mikhail Yu., Anokhin N.V., Golovanov S.A., Sivkov A.V., Apolikhin O.I. Influence of urine pH on stone formation processes in urolithiasis. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2020;(3):72-8. (In Russian)].
- Костюченко С.С. Кислотно-щелочной баланс в интенсивной терапии. Минск; House-print, 2009. 268 с. [Kostyuhenko S.S. Acid-base balance in intensive care. Minsk; House-print, 2009. 268 p. (In Russian)].
- Finlayson B. Physicochemical aspects of urolithiasis. *Kidney Int* 1981;19(3):344-60. <https://doi.org/10.1038/ki.1978.53>.
- Aggarwal K.P., Narula S., Kakkar M., Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res Int* 2013;2013:292953. <https://doi.org/10.1155/2013/292953>.
- Kavanagh J.P. Physicochemical aspects of uro-crystallization and stone formation. In P.N. Rao, G.N. Preminger, J.P. Kavanagh (eds.) *Urinary tract stone disease*. L.: Springer-Verlag. 2011. P. 17-30.
- Boskey A.L. Current concepts of the physiology and biochemistry of calcification. *Clin Orthop Relat Res* 1981;(157):225-57.
- Kok D.J., Khan S.R. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease. *Kidney Int* 1994;46:847-54.
- Hess B., Zipperle L., Jaeger P. Citrate and calcium effects on Tamm-Horsfall glycoprotein as a modifier of calcium oxalate crystal aggregation. *Am J Physiol* 1993;265(6, pt 2):F784-F791.
- Khan S.R., Pearle M.S., Robertson W.G., Gambaro G., Canales B.K., Doizi S., et al. Kidney stones. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16008. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.8>.
- Wang Z., Zhang Y., Zhang J., Deng Q., Liang H. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation (Review). *Int J Mol Med* 2021;48(2):149. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4982>.
- Decramer S., Gonzalez de Peredo A., Breuil B., Mischak H., Monsarrat B., Bascands J.L., et al. Urine in clinical proteomics. *Mol Cell Proteomics* 2008(10):1850-62. <https://doi.org/10.1074/mcp.R800001-MCP200>. Epub 2008 Jul 30.
- Khan S.R., Kok D.J. Modulators of urinary stone formation. *Front Biosci* 2004;9:1450-82. <https://doi.org/10.2741/1347>.
- Grases F., Rodriguez A., Costa-Bauza A. Efficacy of mixtures of magnesium, citrate and phytate as calcium oxalate crystallization inhibitors in urine. *J Urol* 2015;194:812-19. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.03.099>.
- Голованов С.А., Сивков А.В. Способны ли препараты магния снижать риск рецидивирования мочекаменной болезни? *Экспериментальная и клиническая урология* 2011;(4):28-32. [Golovanov S.A., Sivkov A.V. Are medicines containing magnesium able to reduce the risk urolithiasis of recurrence? *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2011;(4):28-32. (In Russian)].
- Hess B., Jordi S., Zipperle L., Ettinger E., Giovanoli R. Citrate determines calcium oxalate crystallization kinetics and crystal morphology-studies in the presence of Tamm-Horsfall protein of a healthy subject and a severely recurrent calcium stone former. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(3):366-374. <https://doi.org/10.1093/ndt/15.3.366>.
- Thongboonkerd V. Proteomics of crystal-cell interactions: A model for kidney stone research. *Cells* 2019;8:1076. <https://doi.org/10.3390/cells8091076>.
- Wang Z., Li M.X., Xu C.Z., Zhang Y., Deng Q., Sun R., et al. Comprehensive study of altered proteomic landscape in proximal renal tubular epithelial cells in response to calcium oxalate monohydrate crystals. *BMC Urol* 2020;20(1):136. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00709-z>.
- Wiener S.V., Ho S.P., Stoller M.L. Beginnings of nephrolithiasis: Insights into the past, present and future of Randall's plaque formation research. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018;27:236-42. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000414>.
- Ketha H., Singh R.J., Grebe S.K., Bergstralh E.J., Rule A.D., Lieske J.C., et al. Altered calcium and vitamin D homeostasis in first-time calcium kidney stone-formers. *PLoS One* 2015;10:e0137350. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137350>.
- Vezzoli G., Macrina L., Magni G., Arcidiacono T. Calcium-sensing receptor: Evidence and hypothesis for its role in nephrolithiasis. *Urolithiasis* 2019;47(1):23-33. <https://doi.org/10.1007/s00240-018-1096-0>.
- Gao J., Xue J.F., Xu M., Gui B.S., Wang F.X., Ouyang J.M. Nanouric acid or nanocalcium phosphate as central nidus to induce calcium oxalate stone formation: A high-resolution transmission electron microscopy study on urinary nanocrystallites. *Int J Nanomedicine* 2014;9:4399-409.
- Вошчула В.И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика. 2006. Минск: ВЭВЭР. 268 с. [Voshchula V.I. Urolithiasis: etiotropic and pathogenetic treatment, prevention. 2006. Minsk: Vever. 268 p. (In Russian)].
- Moe O.W., Abate N., Sakhaee K. Pathophysiology of uric acid nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31(4):895-914. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(02\)00032-4](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(02)00032-4).
- Ebrahimipour A., Perez L., Nancollas G.H. Induced crystal growth of calcium oxalate monohydrate at hydroxyapatite surfaces. The influence of human serum albumin, citrate, and magnesium. *Langmuir* 1991;7(3):577-83; <https://doi.org/10.1021/LA00051A028>.
- Laube N., Kleinen L. Risk indices in Urinary Tract Stone Disease. Edited by: Rao N.P., Preminger G.M., Kavanagh J.P. 2011, London: Springer-Verlag, p. 355-68.
- King J.S., O'Connor F.J., Smith M.J., Crouse L. The urinary calcium-magnesium ratio in calcigerous stone formers. *Invest Urol* 1968, 6(1):60-65;
- Berg W., Mäurer F., Brundig P., Bothor C., Schulz E. Possibilities of computing urine parameters as a means of classification of normals and patients suffering from calcium oxalate lithiasis. *Eur*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

Urol 1983; 9(6):353-8; <https://doi.org/10.1159/000474123>.

34. Tiselius HG. An improved method for the routine biochemical evaluation of patients with recurrent calcium oxalate stone disease. *Clin Chim Acta* 1982;122(3):409-18; [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(82\)90145-0](https://doi.org/10.1016/0009-8981(82)90145-0).

35. Parks JH, Coe FL. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int* 1986;30(1):85-90; <https://doi.org/10.1038/ki.1986.155>.

36. Brown CM, Ackermann DK, Purich DL. EQUIL93: a tool for experimental and clinical urolithiasis. *Urol Res* 1994;22(2):119-126; <https://doi.org/10.1007/BF00311003>.

37. May PM, Murray K. JESS, A joint expert speciation system-I. *Raison d'être. Talanta* 1991;38(12):1409-17; [https://doi.org/10.1016/0039-9140\(91\)80289-c](https://doi.org/10.1016/0039-9140(91)80289-c).

38. Лисовая Н.А., Носкин Л.А., Эмануэль В.Л., Папаян А.В., Комаров Г.Д. Дифференциация механизмов камнеобразования на основе комплексного изучения субфракционного состава, осмоляемости и кристаллизации солей мочи у детей с различной патологией почек. *Нефрология* 2001;5(1):48-55; [Lisovaya N.A., Noskin L.A., Emanuel V.L., Papayan A.V., Komarov G.D. Differentiation of calculogenesis mechanisms by the complex study of urine subfractional

structure, osmolality and crystallization of urine salts in children with different renal diseases. *Nephrologiya = Nephrology* 2001;5(1):48-55. (In Russian).

39. Голованов С.А., Дроздьева В.В. Кристаллообразующая активность мочи при оксалатном уролитиазе. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010;(2):24-9. [Golovanov S.A., Drozhzheva V.V. Crystal formation activity of urine in oxalate urolithiasis. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2010;(2):24-9. (In Russian)].

40. Горшкова М.А., Планинина Г.П., Панкрушина А.Н. Одновременное определение кристаллообразующей способности и уреазной активности мочи для выявления патологических процессов в мочевыводящей системе. *Вестник Тверского Государственного Университета. Серия: Биология и экология* 2012; (28):133-140. [Gorshkova M.A., Planina G.P., Lapina G.P., Pankrushina A.N. Simultaneous definition chrystal-composing activity and urease activity of urine for identification of pathological processes in the urine system. *Vestnik Tverskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Biologiya i ekologiya = Bulletin of Tver State University. Series: Biology and Ecology* 2012; (28):133-140. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 683661, <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 622663, <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 636685; <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Просьянников М.Ю. – д.м.н., заведующий отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 791050; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Войтко Д.А. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 942353, <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

Анохин Н.В. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 8807749, <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>

Кудашов И.А. – к.т.н., доцент кафедры БМТ-3 МГТУ им. Н.Э. Баумана; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-8341-2446>

Шербачев А.В. – ассистент кафедры БМТ-3 МГТУ им. Н.Э. Баумана; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5763-9839>

Павлов А.В. – к.м.н., доцент кафедры БМТ-3 МГТУ им. Н.Э. Баумана; Москва, Россия

Шупенев А.Е. – доцент кафедры БМТ-3 МГТУ им. Н.Э. Баумана; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0723-7492>

Коршунов И.С. – аспирант кафедры БМТ-3 МГТУ им. Н.Э. Баумана; Москва, Россия; <https://orcid.org/0009-0007-8115-4608>

Вклад авторов:

Аполихин О.И. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%
Сивков А.В. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%
Голованов С.А. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, написание текста статьи, 10%
Просьянников М.Ю. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%
Войтко Д.А. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, написание текста статьи, 10%
Анохин Н.В. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, 8%
Кудашов И.А. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, разработка прототипа устройства, 10%
Шербачев А.В. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, разработка прототипа устройства, 8%
Павлов А.В. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, разработка прототипа устройства, 8%
Шупенев А.Е. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, разработка прототипа устройства, 8%
Коршунов И.С. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, разработка прототипа устройства, 8%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 0

Результаты рецензирования: 1

Исправления получены: 0

Принята к публикации: 1

Information about authors:

Apolikhin O.I. – Dr. Sci., professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 683661; <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Sivkov A.V. – PhD, Deputy Director of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Autor ID 622663, <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Golovanov S.A. – Dr. Sci., head of group of scientific laboratory department, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 636685; <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Prosyannikov M.Yu. – Ds. Sci., head of the department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 791050; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Voytko D.A. – PhD, Senior Researcher of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 942353; <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

Anokhin N.V. – PhD, Senior Researcher at the Department of urolithiasis of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; Moscow, Russia; RSCI Author ID 8807749; <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>.

Kudashov I.A. – Ph.D, Associate Professor of the Department of BMT-3 MSTU. N. Bauman; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8341-2446>

Shcherbachev A.V. – Assistant of the Department of BMT-3 MSTU. N. Bauman; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5763-9839>

Pavlov A.V. – Ph.D, Associate Professor of the Department of BMT-3 MSTU. N. Bauman; Moscow, Russia

Shupenev A.E. – Associate Professor of the Department of BMT-3 MSTU. N. Bauman; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0723-7492>

Korshunov I.S. – Postgraduate student of the Department of BMT-3 MSTU. N. Bauman; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-8115-4608>

Authors' contributions:

Apolikhin O.I. – idea and design development, scientific editing of the text, 10%
Sivkov A.V. – idea and design development, scientific editing of the text, 10%
Golovanov S.A. – idea and design development, scientific editing of the text, writing the text of the article, 10%
Prosyannikov M.Yu. – idea and design development, scientific editing of the text, 10%
Voytko D.A. – search and review of publications on the research topic, writing the text of the article, 10%
Anokhin N.V. – search and review of publications on the research topic, 8%
Kudashov I.A. – search and review of publications on the research topic, development of a device prototype, 10%
Shcherbachev A.V. – search and review of publications on the research topic, development of a device prototype, 8%
Pavlov A.V. – search and review of publications on the research topic, development of a device prototype, 8%
Shupenev A.E. – search and review of publications on the research topic, development of a device prototype, 8%
Korshunov I.S. – search and review of publications on the research topic, development of a device prototype, 8%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 0

Peer review: 1

Corrections received: 0

Accepted for publication: 1