

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616.613-003.7

Верлов Н.А.¹⁻³, Гулина Л.С.², Бендт И.В.², Ланда С.Б.^{1,4}, Трашков А.П.¹, Эмануэль В.Л.⁴

Динамика содержания олигомерных форм уромодулина в моче крыс при развитии мочекаменной болезни

¹ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»,

188300, Ленинградская обл., Россия, Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1;

²ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА,

197110, Санкт-Петербург, Россия, Пудожская ул., д. 7;

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»,

197758, Санкт-Петербург, Россия, посёлок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России,

197022, Санкт-Петербург, Россия, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Введение. Изучение роли олигомерных форм уромодулина в развитии уролитиаза является важной фундаментальной и прикладной задачей. Несмотря на разнообразие моделей уролитиаза на лабораторных животных в настоящее время отсутствует информация относительно динамики концентрации и фракционного состава олигомерных форм уромодулина в моче животных на различных этапах развития патологического процесса. **Цель** – исследование динамики содержания олигомерных форм уромодулина в моче животных на фоне развития гипероксалатного уролитиаза индуцированного экзогенным введением 1% раствора этиленгликоля в качестве безальтернативного источника питья.

Методика. Проводили общеклинический и биохимический анализ образцов крови и мочи на различных этапах развития патологического процесса. До начала моделирования патологии и на фоне экзогенного введения этиленгликоля был исследован осадок мочи. Оценка содержания олигомерных форм уромодулина в моче животных проводилась методом анализа треков наночастиц и динамического рассеяния света.

Результаты. Показано, что на фоне развития патологии наблюдается уменьшение концентрации олигомерных форм уромодулина в моче, на начальных этапах развития патологии за счёт увеличения фракции крупных частиц (более 200 нм, олигомерная форма 28 МДа). При дальнейшем развитии патологического процесса на завершающем этапе наблюдается радикальное уменьшение концентрации частиц в моче (более чем в 2 раза).

Заключение. Полученные данные показали относительно низкую корреляцию между длительностью моделирования патологии и тяжестью проявления уролитиаза (r -Пирсона = 0,49, p -value = 0,0003). Концентрация олигомеров уромодулина в моче животных уменьшается на фоне увеличения количества кристаллов в осадке мочи, что вероятно связано с включением уромодулина в структуру кристаллов осадка.

Ключевые слова: уролитиаз; уромодулин; олигомерные формы; биомоделирование

Для цитирования: Верлов Н.А., Гулина Л.С., Бендт И.В., Ланда С.Б., Трашков А.П., Эмануэль В.Л. Динамика содержания олигомерных форм уромодулина в моче крыс при развитии мочекаменной болезни. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2021; 65(4): 89-96.

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.04.89-96

Для корреспонденции: Верлов Николай Александрович, e-mail: verlov_na@pnpi.nrcki.ru

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Эмануэль В.Л., Верлов Н.А., Ланда С.Б.; сбор и обработка материала – Верлов Н.А., Ланда С.Б., Гулина Л.С.; подготовка иллюстративного материала – Верлов Н.А., Ланда С.Б., Бендт И.В.; написание текста – Эмануэль В.Л., Верлов Н.А., Ланда С.Б.; редактирование – Эмануэль В.Л., Верлов Н.А., Трашков А.П.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.06.2021

Принята к печати 02.11.2021

Опубликована 20.12.2021

Verlov N.A.^{1,3}, Gulina L.S.², Bendt I.V.², Landa S.B.¹, Trashkov A.P.¹, Emanuel V.L.⁴

Changes in the urinary content of uromodulin oligomeric forms in rats during development of urolithiasis

¹B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of the Kurchatov Institute National Research Center, Microdistrict Orlova Roshcha, Gatchina of the Leningradskaya Region 1188300, Russian Federation;

²State Research Institute of Especially Pure Biological Products of the Federal Medical and Biological Agency, Pudozhskaya St. 7, St. Petersburg 197110, Russian Federation;

³St. Petersburg Clinical Science and Practice Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), Leningradskaya St. 68A, Pesochny Settlement, St. Petersburg 197758, Russian Federation;

⁴Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, L'va Tolstogo St. 6-8, Saint Petersburg 197022, Russian Federation

Studying uromodulin oligomeric forms in urolithiasis development is important fundamental and applied problem. Despite the variety of *in vivo* models of urolithiasis, there is currently no information about concentration dynamics and fractional composition of uromodulin oligomeric forms in urine for animals at various stages of pathological process development. The purpose We investigate dynamics uromodulin oligomeric forms in urine of animals against the background of development hyperoxalate urolithiasis induced by exogenous administration of 1% ethylene glycol solution as a non-alternative source of drinking.

Methods. For urine samples at various stages of pathogenesis, general clinical and biochemical analysis were carried out, for urine samples before the start of pathology modeling and against the background of exogenous administration of ethylene glycol, urine sediment was examined. The study of urine sediment and content uromodulin oligomeric forms was carried out on 0th, 7th, 14th, 21st and 28th days of pathology modeling. Evaluation of the content of uromodulin oligomeric forms in urine of animals was carried out by nanoparticles track analysing and dynamic light scattering.

Results. It is shown that against the background of the pathology development there is a decrease in the concentration of oligomeric forms of uromodulin in the urine, at the initial stages of pathology development due to an increase in the fraction of large particles (over 200 nm, oligomeric form 28 MDa). With further development of the pathological process at the final stage, there is a radical decrease in the concentration of particles in the urine (more than 2-fold).

Conclusion. The obtained data showed a relatively low correlation between the duration of pathology modeling and the severity of urolithiasis manifestation (Pearson's $r = 0.49$, p -value = 0.0003). Concentration of uromodulin oligomers in animals urine decreases with an increase in the amount of crystals in urine sediment, which is probably associated with inclusion of uromodulin in structure of sediment crystals.

Keywords: urolithiasis; uromodulin; oligomeric forms; biomodelling

For citation: Verlov N.A., Gulina L.S., Bendt I.V., Landa S.B., Trashkov A.P., Emanuel V.L. Changes in the urinary content of uromodulin oligomeric forms in rats during development of urolithiasis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2021; 65(4): 89-96. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.04.89-96

For correspondence: Verlov Nikolay Aleksandrovich, Candidate of Sciences. biol. nauk, head of the The resource center of the OMRB SIC «Kurchatov Institute» – PIAF, e-mail: verlov_na@pnpi.nrcki.ru

Contribution: research concept and design – Emanuel V.L., Verlov N.A., Landa S.B.; collection and processing of material – Verlov N.A., Landa S.B., Gulina L.S.; preparation of illustrative material – Verlov N.A., Landa S.B., Bendt I.V.; text writing – Emanuel V.L., Verlov N.A., Landa S.B.; editing – Emanuel V.L., Verlov N.A., Trashkov A.P.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

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

Information about the authors:

Verlov N.A, <https://orcid.org/0000-0002-3756-0701>

Gulina L.S., <https://orcid.org/0000-0002-1622-4311>

Landa S.B., <https://orcid.org/0000-0001-5546-250X>

Emanuel V.L., <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>

Received 14.06.2021

Accepted 02.11.2021

Published 20.12.2021

Введение

Уромодулин (белок Тамма-Хорсфалла, ТНР, БТХ) – мажорный белок массой 95 кДа, выделяемый с мочой в норме [1]. Биологические функции уромодулина мно-

гочисленны, что связано с разнообразием его олигомерных форм при широком диапазоне физико-химических условий, в которых он находится в моче в норме и при

патологии. Отмечено, что уромодулин, обладая способностью к гелеобразованию при высокой концентрации солей и низких величинах pH [2], играет существенную роль в регуляции водно-электролитного баланса в TAL. Продукция белка возрастает на фоне диеты с высоким содержанием соли и хроническом введении петлевого диуретика фуросемида, при этом уромодулин увеличивает экспрессию на мембране почечного наружного медуллярного калиевого канала (ROMK2) и активирует N-K-2Cl котранспортёр TAL [3]. Ввиду особого процессинга уромодулина в процессе его выхода в просвет нефрона, он практически сразу олигомеризуется, создавая разнообразие олигомерных форм, среди которых основное место занимают олигомерные формы 7МДа и 28МДа. Олигомерную форму 7МДа размером 100–120 нм принято считать условно «нормальной», поскольку она является доминантной олигомерной формой белка в моче здоровых людей. Выявлено, что при развитии уролитиаза отмечается существенный сдвиг фракционного состава олигомерных форм белка в моче в область крупных частиц: 200 нм и более, что связывают с переходом олигомерной формы 7 МДа в олигомерную форму 28 Мда. Олигомерную форму 7МДа размером 100–120 нм принято считать условно «нормальной», поскольку она является доминантной олигомерной формой белка в моче здоровых людей. Выявлено, что при развитии уролитиаза отмечается существенный сдвиг фракционного состава олигомерных форм белка в моче в область крупных частиц: 200 нм и более, что связывают с переходом олигомерной формы 7 МДа в олигомерную форму 28 Мда. Продолжаются исследования роли олигомерных форм уромодулина в процессе кристаллообразования.

Многочисленные модели гипероксалурии у крыс основаны на экзогенном введении литогенных материалов, таких как оксалат натрия [4] гликолевая кислота [5] или этиленгликоль [6]. Несмотря на структурные различия почек крысы и человека [7], сопоставимость соотношения коры и мозгового вещества (2:1) позволяют аппроксимировать результаты экспериментальных моделей на крысах для изучения патологического кристаллообразования при уролитиазе человека.

Цель работы – исследование динамики олигомерных форм уромодулина в моче крыс на различных этапах развития мочекаменной болезни, индуцированной экзогенным введением этиленгликоля.

Методика

Моделирование нефролитиаза было проведено на 20 половозрелых самках беспородных крыс массой 300–400 г, полученных из одного питомника.

На момент начала эксперимента все животные были клинически здоровы и осмотрены ветеринарным врачом. Животные содержались на стандартном рационе питания в обычных условиях вивария по 2 крысы в клетке с 12-часовым режимом день-ночь при температуре 22 °С. Рандомно были сформированы 2 группы: контрольная ($n=10$) и опытная ($n=10$). Контрольная группа получала в качестве питья чистую воду, опытная группа – 1% водный раствор этиленгликоля в качестве безальтернативного питья, что индуцировало развитие экспериментального нефролитиаза. Исследование проводилось в соответствии с правилами работы с лабораторными животными в соответствии с регламентом декларации ЕС от 2010 г. об использовании лабораторных животных.

Сбор мочи осуществляли в метаболических клетках с использованием водной нагрузки 5 мл на животное перорально. Взятие образцов мочи проводилось на этапе формирования групп и на 7-, 14-, 21- и 28-е сут моделирования патологии. Исследование мочи проводили на анализаторе мочи URIT-50 Vet (Китай) тест-полосками URIT 11Vet методом отражательной фотометрии по следующим параметрам:

- pH – по изменению цветовой гаммы индикаторов, дискретно с шагом 0,5 ед в диапазоне от 5 до 9 ед pH;
- величина глюкозурии по специфической ферментативной реакции, дискретно в диапазоне до 56 ммоль/л;
- наличие кетонурии (преимущественно по уровню ацетоуксусной кислоты), дискретно до 16 ммоль/л;
- наличие билирубинурии, дискретно до 50 ммоль/л;
- уробилиногена, дискретно до 210 ммоль/л;
- величины протеинурии по связыванию протеинов с бромфеноловым синим, от 0,1 до 10г/л, дискретно: 0,3–1–3 г/л;
- объёма лейкоцитурии по эндосилэстеразной активности нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов (лейкоцитарная эластаза) с чувствительностью около 80–90% при наличии около 20×10^6 WBC/L;
- величины эритроцитурии по положительному псевдопероксилазному эффекту гемоглобина с чувствительностью, эквивалентной наличию примерно 3–5 эритроцитов в 2 мкл мочи;
- относительной плотности – по величине ионной силы, дискретно с шагом 0,005 до 1,030г/мл.

Для обнаружения и подсчета кристаллов в моче проводилась стандартизованная микроскопия осадка при помощи цитосистемы фирмы Hettich (Германия) при предварительной обработке пробы мочи PLL (Poly-L-Lysine) с последующим центрифугированием образца на предметном стекле с 1100xg в течении 5 мин

и последующей микроскопией (световой микроскоп DMLB Leica Microsystems AG (Германия)).

Биохимическое исследование мочи выполнено на анализаторе Chem-7 Erba Mannheim (Германия) и включало определение следующих показателей: концентрацию креатинина кинетическим методом Яффе без депротеинизации; мочевины кинетическим (UV-тест) методом; хлоридов, калия и натрия ионселективным электрохимическим методом.

Макроскопическое исследование почки животных включало в себя внешний и внутренний осмотр почки. Исследовались параметры: форма, величина, цвет, состояние поверхности, наличие различных включений, определение границы между корковым и мозговым веществом, наличие кровоизлияний. Оценка массовых коэффициентов производилась после взвешивания органов при помощи лабораторных аналитических весов HR-100AZG AND, (Япония).

Для гистологического исследования почку фиксировали в 10% растворе формалина. Гистологическая проводка производилась согласно протоколу производителя компании «Блик». Из парафиновых блоков на санном микротоме Slide 2002 Compact (Германия) готовили срезы толщиной 5-6 мкм, полученные препараты окрашивали гематоксилином и эозином и изучали при помощи светового микроскопа DMLB Leica Microsystems AG (Германия). При микроскопическом исследовании препараты фотографировали в области сосочка и коркового вещества почки.

Метод анализа траекторий наночастиц (NTA) применяли для измерения размера и концентрации частиц в образцах разведенной мочи. Гидродинамический диаметр частиц измеряли методом анализа траекторий наночастиц, используя прибор (NTA; NanoSight® LM10, Malvern Instruments, Великобритания), оснащенный синим лазером (45 мВт при 488 нм) и камерой C11440-5B (Hamamatsu photonics К.К., Япония). Суспензию, приготовленную посредством разведения исходного образца в фильтрованном 0,22 мкм PBS в 100 раз, пропускали через проточную кювету NanoSight®. Для записи и анализа полученных результатов использовалось программное обеспечение NTA 2.3. При анализе записей длительностью 60 с оценивались следующие параметры: средний гидродинамический диаметр, мода распределения, стандартное отклонение и концентрация суспензии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения R language в среде RStudio. Для оценки пропорциональной изменчивости выборки использовали коэффициент корреляции Пирсона (r -Пирсона). Для сравнения

выборок с нормальным распределением значений использовали тест Стьюдента, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался как p менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Динамика кристаллообразования у животных при индуцированном уролитиазе оценивалась по количеству кристаллов в моче на 7-, 14-, 21-е и 28-е сут эксперимента. В контрольной группе в течение всего эксперимента кристаллы в осадке мочи либо не детектировались, либо их число не превышало 1-2. На 7-е сут после начала приема 1% раствора этиленгликоля у всех животных в экспериментальной группе при микроскопическом анализе мочи определялось более 5 кристаллов в поле зрения. В дальнейшем для оценки тяжести патологического процесса выделялись подгруппы: от 50 до 100 кристаллов в поле зрения, от 100 до 200, от 200 до 500, от 500 до 1000 и более 1000 кристаллов в поле зрения (ув. 10). Анализ зависимости количества кристаллов от продолжительности процесса моделирования патологии (**рис. 1**) свидетельствует о том, что количество кристаллов в моче пропорционально времени экспериментальной индукции уролитиаза (r -Пирсона = 0,49, p -value = 0,0003).

Масса животных в эксперименте определялась на момент формирования групп и каждые 7 сут с начала моделирования патологии. Масса животных в контрольной группе (303 ± 24 г, $M \pm SE$) статистически значимо отличалась от массы животных в экспериментальной группе (313 ± 17 г, $M \pm SE$, p -value 0,0018) на фоне обнаружения кристаллов в моче. На момент введения в эксперимент показатель массы животных в обеих группах не показывал значимых отличий.

Анализ образцов мочи в контрольной и экспериментальной группах животных (**табл. 1**) свидетельствует о наличии значимых отличий концентрации хлоридов, калия, креатинина и мочевины при развитии патологического процесса.

Данные общеклинического анализа мочи не выявили существенных отличий между контрольной и экспериментальной группами, кроме значения pH мочи. В контрольной группе величина pH составляла $7,1 \pm 0,3$ ($M \pm SE$), тогда как у животных в экспериментальной группе на фоне появления оксалатов в осадке мочи показатель pH снижался до $6,6 \pm 0,2$ ($M \pm SE$, p -value 0,003).

Через 28 сут из экспериментальной и контрольной групп для гистологического исследования были выведены по 2 крысы. У животных контрольной группы величина и форма почек не изменены и соответствуют нормальной картине. Поверхность гладкая,

капсула легко снимается. На разрезе органа корковое и мозговое вещество четко различимы. Кровоизлияния отсутствовали. У животных экспериментальной группы по сравнению с контролем почки были увеличены в размере, серого цвета. Капсула снимается легко. На разрезе органа граница между корковым и мозговым слоем четко не прослеживалась. Во всех образцах обнаружены кровоизлияния и отложения кристаллов различного диаметра. Аналогичная картина наблюдалась у оставшихся животных на 60-е сут эксперимента (момент окончания наблюдений и выведение всех животных из эксперимента).

Гистологическое исследование препаратов почки в контрольной группе не выявили каких-либо отклонений от нормы, в гистологическом препарате фильтрующая капсула нефрона четко очерчена, без изменений, в канале нефрона отсутствуют включения кристаллов.

У всех животных в экспериментальной группе наблюдались изменения в капсуле Боумана, в каналах нефрона обнаруживаются кристаллы, частично или полностью их перекрывающие (рис. 2).

Результаты измерений, проведенных методом анализа треков наночастиц, приведены в таблице 2 и рис 3 отмечается уменьшение концентрации почти в 2 раза в образцах мочи на фоне приема этиленгликоля, и наименьшая концентрация отмечена в образцах мочи при наличии более 1000 шт. кристаллов в поле зрения. При этом в моче животных экспериментальной группы при количестве кристаллов в моче до 1000 шт. наблюдался рост вклада фракции частиц размером больше 200-220 нм.

Данные микроскопии осадка мочи с подсчетом кристаллов и данные гистологии свидетельствуют о том, что у всех животных в экспериментальной группе сформиро-

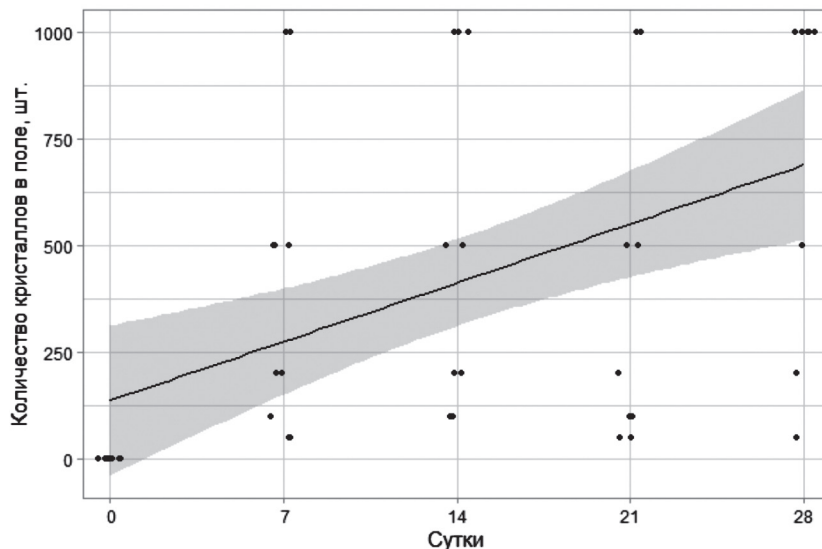


Рис. 1. Зависимость количества кристаллов в осадке мочи от продолжительности (сутки) моделирования патологии.

Fig 1. Dependence of the number of crystals in the urine sediment on the day of modeled pathology.

Таблица 1/ Table 1

Данные биохимического исследования мочи животных

Biochemical study of animal urine

	Контроль (M±SE)	Эксперимент (28 сутки) (M±SE)	p-value
Cl, ммоль/л	30,6±1,5	38,2±2,1	0,0088
K, ммоль/л	10,0±1,8	17,5±1,3	0,012
Na, ммоль/л	27,1±1,3	28,5±2,2	0,58
Билирубин, мкмоль/л	17,1±0,7	16,2±0,4	0,25
Креатинин, мкмоль/л	914±62	668±41	0,0016
Мочевина, ммоль/л	4,6±0,2	6,3±0,4	0,0011

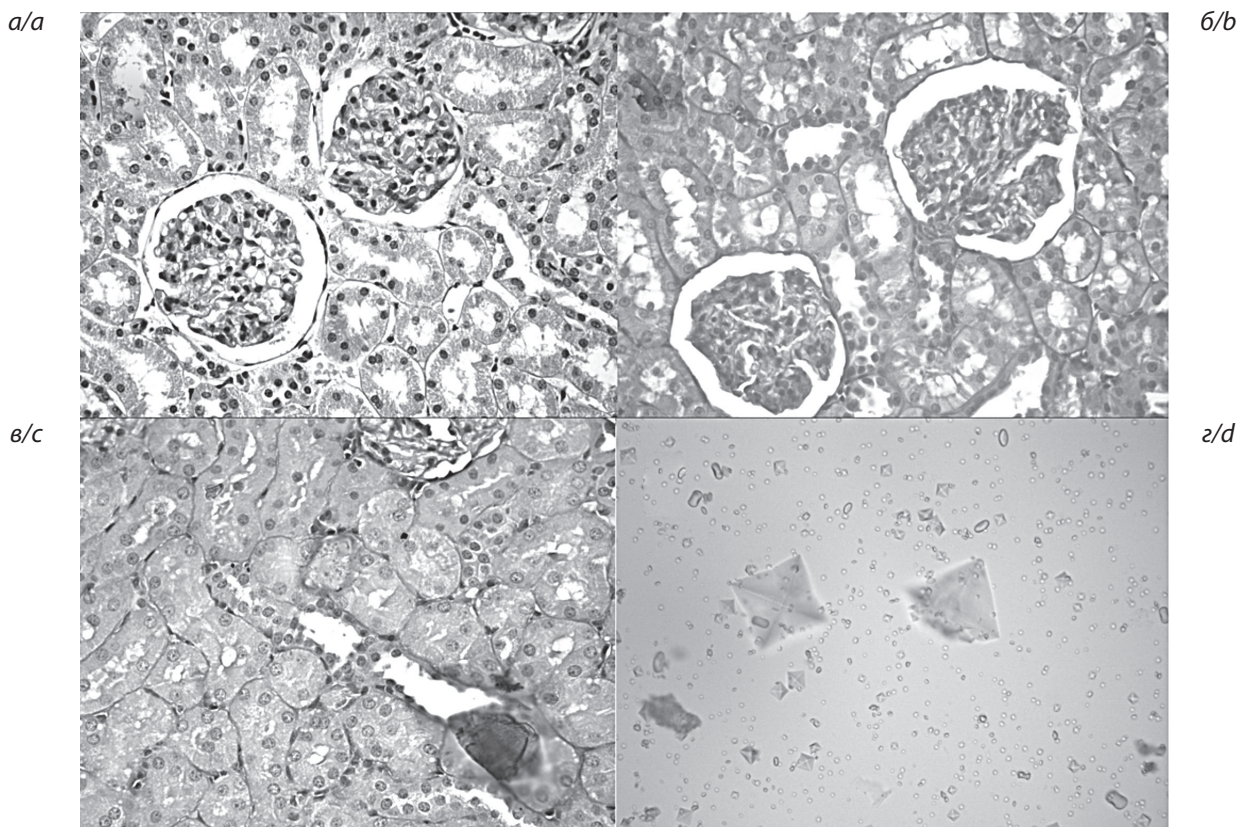


Рис. 2. Данные микроскопического исследования образцов.

а – гистологический препарат здоровой почки (контрольная группа), б, в – гистологический препарат почки животного экспериментальной группы, г – микроскопия осадка мочи животного из экспериментальной группы на 7-е сут моделирования патологии, (окраска гематоксилин-эозин, ув. 40).

Fig. 2. Microscopic funding in samples.

а – histology of a healthy kidney (control group), б, с – histology of a kidney with developing pathology (experimental group), д – microscopy of urine sediment of an animal from the experimental group on the 7th day of modeled pathological process.

Таблица 2/ Table 2

Результаты измерений концентраций частиц в образце мочи крыс, сгруппированные по количеству кристаллов в осадке мочи
Results particle analysis for rat urine sample, grouped by amount of crystals in urine sediment

Показатели	Среднее, нм (M±SE)	D10, нм (M±SE)	D50, нм (M±SE)	D90, нм (M±SE)	Концентрация шт.*Е10/мл
Контроль	169±3,8	90±1,9	153±3,1	267±9,8	9,6±0,87
От 100 до 200 кристаллов	161±4,5	83±2,3	138±3,6	273±11	7,46±0,37
От 200 до 500 кристаллов	180±5,2	88±1,6	154±4,6	313±10,8	8,45±0,41
От 500 до 1000 кристаллов	174±11,4	84±5,0	152±11,1	291±19,2	8,25±1,93
Более 1000 кристаллов	175±4,1	89±3,1	150±3,3	300±10,4	4,19±0,33

валась целевая патология – оксалатный уролитиаз. Однако динамика содержания кристаллов в осадке мочи, которую можно рассматривать как тяжесть патологического процесса, носила индивидуальный характер, при том, что максимальные значения отмечались на 7-е или 14-е

сут, а затем фиксировалось снижение уровня этого феномена. Следовательно, патологический кристаллогенез в протоках нефронов приводит к частичному, а затем полному перекрытию просвета протока кристаллами, что хорошо подтверждается гистологическими данными.

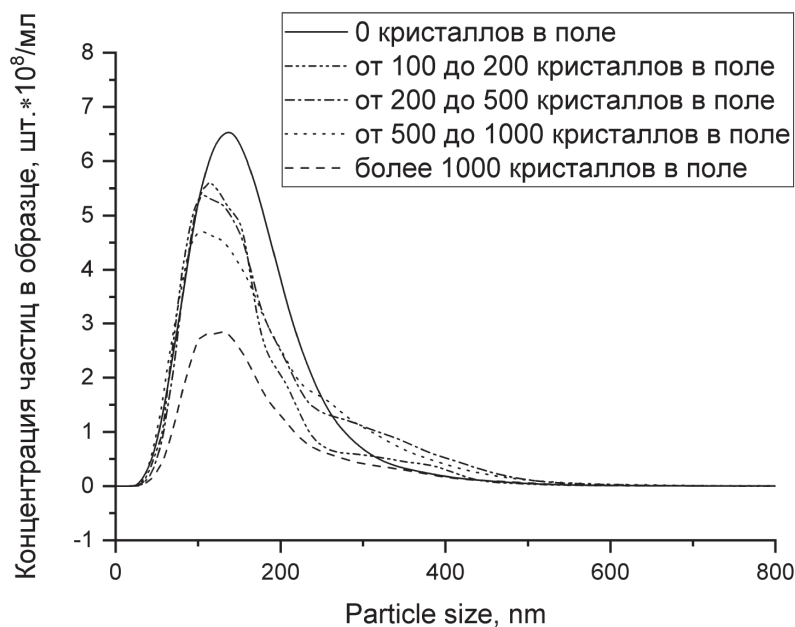


Рис. 3. Концентрация олигомерных форм уромодулина в моче крыс контрольной (0 кристаллов) и экспериментальной групп.

Fig 3. Concentration uromodulin oligomeric forms in rats urine for control (0 crystals) and experimental groups.

При этом потеря фильтрующей функции таким нефроном приводит к гиперфильтрации в оставшихся интактных нефронах, что, вероятно, снижает в них интенсивность кристаллообразования из-за увеличения объема ультрафильтрата. Снижение концентрации креатинина в моче подтверждает развитие патологии в системе мочеобразования и снижение экскреторной функции почек, при экзогенном введении этиленгликоля, о тяжести которой может свидетельствовать количество кристаллов в моче. Наблюдаемое уменьшение концентрации олигомерных форм уролитиаза статистически значимо (p -value = $9.946e-05$ для групп 0 кристаллов и от 100 до 200 кристаллов). При этом в группе с количеством кристаллов в осадке мочи от 100 до 1000 наблюдается увеличение содержания крупных частиц (более 200 нм), что частично объясняет уменьшение общей концентрации частиц в объеме, поскольку трансформация 4 молекул олигомерной формы 7 МДа в одну молекулу 28 МДа уменьшает количество частиц в мл мочи. Однако падение концентрации уромодулина в моче при регистрации более 1000 кристаллов в поле зрения отмечается при отсутствии макромолекул (200 нм и более). Вероятно, сказывается снижение числа действующих нефронов, т.е. участвующих в синтезе уромодулина [8]. Кроме того, можно предположить, что концентрация уромодулина в моче снижается при его включении в кристаллические конкременты [8, 9].

Заключение

Концентрация олигомерных форм уромодулина в моче уменьшается на фоне развития уролитиаза, индуцированного экзогенным введением этиленгликоля крысам. Помимо изменения концентрации происходит постепенное увеличение содержания в моче крупных фракций, соответствующих олигомерной форме 28 МДа, что соответствует данным наблюдаемым при уролитиазе у людей [10, 11]. В предельном состоянии манифестации патологии при количестве кристаллов в осадке мочи более 1000 в поле зрения наблюдается радикальное снижение концентрации олигомерных форм в моче, что связано как со снижением числа функционирующих нефронов, так и с включением макроформ уромодулина в структуру первичных центров кристаллогенеза.

Литература

(п.п. 1-9; 11 см. References)

- Ланда С.Б. и др. Патохимические особенности олигомерных форм белка Тамма—Хорсфалла при уролитиазе. *Клин. лаб. диагн.* 2016; 61(6): 335–41.

References

- Nagaraj N., Mann M. Quantitative analysis of the intra- and inter-individual variability of the normal urinary proteome. *J Proteome Res.* 2011; 10(2): 637–45.

2. Wiggins R.C. Uromucoid (Tamm-Horsfall glycoprotein) forms different polymeric arrangements on a filter surface under different physicochemical conditions. *Clin. Chim. Acta.* 1987; 162(3): 329–40.
3. Renigunta A. et al. Tamm-Horsfall glycoprotein interacts with renal outer medullary potassium channel ROMK2 and regulates its function. *J Biol. Chem.* 2011; 286(3): 2224–35.
4. Khan S.R., Shevock P.N., Hackett R.L. Acute Hyperoxaluria, Renal Injury and Calcium Oxalate Urolithiasis. *J Urol.* 1992. Vol. 147(1): 226–30.
5. Bilbault H., Haymann J.-P. Experimental models of renal calcium stones in rodents. *World J Nephrol.* 2016; 5(2): 189.
6. Saha S., Verma R.J. Ethylene glycol induced renal toxicity in female Wistar rats. *Toxicol. Environ. Health Sci.* 2013; 5(4): 207–14.
7. Khan S.R. Animal Models of Calcium Oxalate Kidney Stone Formation. *Animal Models for the Study of Human Disease.* Elsevier, 2013; P. 483–498.
8. Wolf M.T.F., Zhang J., Nie M. Uromodulin in mineral metabolism. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2019; 28(5): 481–9. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000522>
9. Devuyst O., Olinger E., Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017; 13(9): 525–44.
10. Landa S.B. et al. Pathochemical features of oligomeric forms of Tamm-Horsfall protein in urolithiasis // CLINICAL LABORATOR DIAGNOSTICS. 2016. Vol. 61, № 6. P. 335-341.
11. Landa S.B. et al. Clinical informativity of postgenomic modification of uromodulin. *Lab. Sluz.* 2018; 7(1): 10.

Сведения об авторах:

Верлов Николай Александрович, канд. биол. наук, зав. Ресурсным центром ОМРБ НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, e-mail: verlov_na@pnpri.nrcki.ru;

Гулина Лидия Сергеевна, биолог, ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России;

Бендт Ирина Викторовна, ст. биолог, ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России;

Ланда Сергей Борисович, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ОМРБ НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ;

Трашков Александр Петрович, канд. мед. наук, зав. ЦДКИ ОМРБ НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ;

Эмануэль Владимир Леонидович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. клин. лаб. диагностики ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова.